

EVIDENZBERICHT

zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“

Exposee

Dieser Evidenzbericht enthält die Informationen und Bewertungen zu 150 systematischen Übersichten und basiert auf einer systematischen Suche

apl. Prof. Dr. Susanne Unverzagt

30.Mai 2022

Inhalt

| | |
|---|-----|
| 1. Methodik | 2 |
| 1.1. Kritische Bewertung der systematischen Übersichten und Evidenzberichte | 2 |
| 1.2. Datenextraktion | 2 |
| 2. Ergebnisse: Bewertung der Evidenz | 5 |
| 2.1. Epidemiologie..... | 5 |
| 2.2. Screening | 26 |
| 2.3. Diagnostik..... | 34 |
| 2.4. Endovaskuläre Therapie | 41 |
| 2.4.1. Allgemeine endovaskuläre Therapien..... | 41 |
| 2.4.2. Diverse endovaskuläre Therapien..... | 52 |
| 2.5. Konservative Therapien..... | 64 |
| 2.5.1. Lipidtherapie..... | 64 |
| 2.5.2. Antithrombotische Therapien | 68 |
| 2.5.3. Sportprogramme | 81 |
| 2.5.4. Weitere konservative Therapien | 99 |
| 2.6. Revaskularisation..... | 117 |
| 2.6.1. Percutane transluminale Angiographie mit Ballondilatation und Stents..... | 117 |
| 2.6.2. Diverse Revaskularisationsverfahren | 125 |
| 2.6.3. Infrapopliteale Revascularisation | 144 |
| 2.7. Gen- und Stammzelltherapie | 153 |
| 2.8. Chirurgische Verfahren..... | 157 |
| 2.9. Nachsorge..... | 168 |
| Referenzen | 177 |
| 3. Anhang | 188 |
| 3.1. Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien | 188 |

1. Methodik

1.1. Kritische Bewertung der systematischen Übersichten und Evidenzberichte

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Qualität aller systematischen Übersichten unter Nutzung der AMSTAR-II-Kriterien (1). Diese Bewertung erfolgte für alle hervorgehobenen kritischen Fragen. Eine Bewertung erfolgte in die Kategorien niedriges, moderates (Kriterien teilweise erfüllt) und hohes Verzerrungsrisiko. Abwertungen werden in den jeweiligen Tabellen und im zugehörigen erklärenden Text begründet.

1. **Basieren die Forschungsfrage und Einschlusskriterien auf den PICO-Kriterien zur Beschreibung der Studienpopulation, Interventions- und Vergleichsgruppe sowie der zu untersuchenden Endpunkte?**
2. **Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?**
3. Falls zutreffend: Wird der Einschluss verschiedener Studiendesigns (neben RCTs) begründet?
4. **Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?**
5. **Erfolgte eine unabhängige Auswahl der Studien durch 2 Autoren?**
6. **Erfolgte eine unabhängige Datenextraktion durch 2 Autoren?**
7. **Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien (oder ein Flowchart) unter Angabe der Ausschlussgründe?**
8. **Werden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?**
9. **Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten?**
10. Wurden die Interessenkonflikte der eingeschlossenen Studien extrahiert?

Falls Metaanalysen erfolgten:

11. **Wurden für Metaanalysen geeignete statistische Methoden verwendet?**
12. **Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?**
13. **Wird die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?**
14. **Wird der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?**
15. Berichten die Autoren potentielle Interessenkonflikte bei der Erstellung der systematischen Übersicht?

Zusätzlich wurden Informationen zur Bewertung des Vertrauens in die endpunktspezifischen Ergebnisse mit dem GRADE-System extrahiert (2) und der Evidenzgrad jeder systematischen Übersicht von der Gutachterin nach den Oxford-Kriterien aus dem Jahr 2011 bewertet (3) (siehe 1.2).

1.2. Datenextraktion

Die Evidenztabelle enthalten wesentliche Informationen zum Zeitraum der Suche, einer Nummer des registrierten Protokolls (beginnt bei einer Registrierung in der PROSPERO-Datenbank in der Regel mit CRD), zur Zielstellung der Arbeit, den eingeschlossenen Studien und Studienteilnehmern, den erfolgten Vergleichen und untersuchten primären und sekundären Endpunkten.

Zusätzlich enthält die Extraktionstabelle die Schlussfolgerungen der Autoren der Studien und eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit der Begutachterin, in welcher Gründe für die Bewertung des Evidenzgrades erläutert werden.

Für einige systematische Übersichten erfolgte durch die Autoren eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse der wichtigsten (primären oder kritischen) Endpunkte mit dem **GRADE-System** (2). Diese Bewertung wurde in die Extraktionstabellen übernommen. Diese Bewertung in die Kategorien hoch, moderat, gering und sehr gering beschreibt das Vertrauen der Autoren in die Ergebnisse zu den von ihnen untersuchten Endpunkten.

Der **Evidenzgrad** jeder systematischen Übersicht wurde für systematische Übersichten zur Prävalenz auf der Basis der in Tabelle 1 zusammenfassten Oxford-Kriterien bewertet (3). Analog erfolgt die Bewertung von Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen mit Hilfe der in Tabelle 2 zusammengefassten Kriterien, von Übersichten zur diagnostischen Güte von Interventionen auf Grundlage von Tabelle 3 und von Übersichtsarbeiten zur Prognose oder Risikofaktoren auf Grundlage von Tabelle 4 (3).

Alle Evidenzgrade basieren auf der methodischen Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit nach den unter 1.1 angegebenen Kriterien. Der Evidenzgrad einer systematischen Übersicht wird bei Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen in den Einzelstudien, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse, bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz des Designs, der Einschlusskriterien oder der Ergebnisse der Einzelstudien) und eingeschränkter Übertragbarkeit (Indirektheit) abgewertet. Die Beurteilung der Konsistenz gepoolter Effekte basiert auf der der Heterogenität der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ($I^2 > 60\%$) eingestuft wurde.

Tabelle 1: Evidenzgrad der eingeschlossenen systematischen Übersichten zur Prävalenz der PAVK (3)

| Studientyp | Evidenzgrad (OCEBM 2011) |
|---|--------------------------|
| Lokale (auf die deutsche Bevölkerung übertragbare) aktuelle Querschnittsstudien auf der Grundlage einer zufällig ausgewählten Studienpopulation* | 1 |
| Systematische Übersicht von Querschnittsstudien, welche ein Matching zur deutschen Bevölkerung erlauben* | 2 |
| Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit Abstufungen aus 2 der unten angegebenen Gründe | 3 |
| *Abstufung bei moderaten oder hohen Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten, Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen (v.a. nicht-zufällige Rekrutierung) oder bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz) zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse und eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse | |

Tabelle 2: Evidenzgrad der eingeschlossenen systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen (3)

| Studientyp | Evidenzgrad (OCEBM 2011) |
|---|--------------------------|
| Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) auf der Basis von RCTs* | 1 |
| Systematische Übersicht auf der Basis von Kohortenstudien* oder auf Basis von RCTs mit Abstufungen aus 2 der unten angegebenen Gründe | 2 |
| Systematische Übersicht auf der Basis von Kohortenstudien mit Abstufungen aus 2 der unten angegebenen Gründe | 3 |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie *Abstufung bei moderaten oder hohen Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten, Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen in oder bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz) zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse und eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse | |

Tabelle 3: Evidenzgrad der eingeschlossenen systematischen Übersichten zur diagnostischen Güte von Interventionen (3)

| Studientyp | Evidenzgrad (OCEBM 2011) |
|--|--------------------------|
| Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) auf der Basis von Querschnittsstudien mit konsekutivem Einschluss der Studienteilnehmer, konsistent angewandtem Referenztest und verblindeter Erfassung der Ergebnisse* | 1 |
| Systematische Übersicht mit Abstufungen aus 2 der unter* angegebenen Gründe, bei nicht-konsequenter Rekrutierung, fehlender Konsistenz des Referenztests oder unverblindeter Erfassung | 2 |
| Systematische Übersicht mit Abstufungen aus 4 Gründen | 3 |
| *Abstufung bei moderaten oder hohen Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten, Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen (v.a. nicht-konsequente Rekrutierung, unverblindete Erfassung des Index- oder Referenztests oder nicht konsistent verwendetem Referenztest) in oder bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz) zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse und eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse | |

Tabelle 4: Evidenzgrad der eingeschlossenen systematischen Übersichten zur Prognose (3)

| Studientyp | Evidenzgrad (OCEBM 2011) |
|--|--------------------------|
| Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) auf der Basis prospektiven Kohortenstudien mit Adjustierung für wesentliche Faktoren* | 1 |
| Systematische Übersicht auf der Basis von retrospektiven Kohortenstudien* oder mit Abstufungen aus 2 der unter* angegebenen Gründe | 2 |
| Systematische Übersicht mit Abstufungen aus 4 Gründen | 3 |
| *Abstufung bei moderaten oder hohen Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten, Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen (v.a. nicht-konsequente Rekrutierung, unverblindete Erfassung des Index- oder Referenztests oder nicht konsistent verwendetem Referenztest) in oder bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz) zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse und eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse | |

2. Ergebnisse: Bewertung der Evidenz

2.1. Epidemiologie

Zum Themenbereich Epidemiologie wurden insgesamt 23 systematische Übersichten (4-26) sehr unterschiedlicher Qualität und Aussagekraft extrahiert und bewertet (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6).

Die systematische Übersicht von **Song 2019** beschreibt auf der Grundlage von populationsbasierten Studien globale, regionale und nationale Prävalenzen der PAVK sowie den Einfluss von 13 Risikofaktoren. Der Evidenzgrad wurde mit **1-** bewertet, wobei dieser aufgrund der methodischen Einschränkungen der systematischen Übersicht abgewertet wurde.

Mit dem Evidenzgrad **2** wurden die systematischen Übersichten von **Agnelli 2020, Abaragu 2018, Aber 2018, Bridgewood 2020** und **Preece 2021** bewertet. **Agnelli et al.** beschreiben auf der Grundlage von Kohortenstudien die Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität (einschließlich Amputationen) ohne Vergleiche verschiedener Risikofaktoren und Interventionen. Die Bewertung basiert auf der Durchführung der Einzelstudien in internationalen Settings, welche nicht vollständig auf Deutschland übertragbar sind. Zwei weitere systematische Übersichten basieren auf qualitativen Studien und beschreiben Ergebnisse zu den Erfahrungen der Patienten, ihre Lebensqualität und Gesundheit auf Grundlage qualitativer Studien (**Abaragu 2018, Aber 2018**). Beide basieren auf international durchgeführten Studien und wurden mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet, wobei die Abwertung der Evidenz aufgrund von Inkonsistenz bzw. geringer Präzision erfolgte. **Bridgewood et al. 2020** untersuchten das Wissen der Allgemeinbevölkerung sowie von Mitarbeitern im Gesundheitssystem zu PAVK sowie beeinflussenden Faktoren in einer systematischen Übersicht auf der Grundlage internationaler Studien. Der Evidenzgrad wurde mit **2** bewertet. Eine systematische Übersicht von **Preece et al. 2021**, welche verschiedene Instrumente zur Prognose der Mortalität, Morbidität und anderer postoperativer Endpunkte nach einer Majoramputation bewertet, wurde im Kapitel 2.8 Chirurgische Verfahren (siehe Tabelle 27 und Tabelle 28) mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet.

Mit dem Evidenzgrad **3** wurden zwei weitere systematische Übersichten bewertet, welche auf Publikationen (Studien, Reviews und Leitlinien) zur Epidemiologie, Krankheitslast und Behandlungsoptionen einer PAVK (**Bauersachs 2019 und 2020**) basieren. Die Bewertung basiert neben der Indirektheit der internationalen Daten auf der Qualität der systematischen Übersichten und Inkonsistenz. **Spoorendonk 2020** fasst mit einem Mixed-Methods-Ansatz, welcher eine narrative systematische Übersicht enthält, Informationen zur epidemiologischen, humanen und Kostenbelastung aufgrund von PAVK-bedingten Amputationen in den Niederlanden zusammen. Auch die Bewertung dieser Arbeit erfolgte aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und heterogener Quellenlage. Die Übersichtsarbeit von **Mizzi 2019** beschreibt auf der Grundlage international durchgeführter Studien die Häufigkeit einer Progression bei Patienten mit einer symptomatischen PAVK. Die Bewertung basiert auf Studienlimitationen in den Einzelstudien und Inkonsistenzen. Die Übersichtsarbeit von **Wong 2022** gibt einen Überblick über Modalität, Intensität und Dauer von Nachbeobachtungsstrategien. Auch diese Arbeit basiert auf international durchgeführten Studien und wurde aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz mit dem Evidenzgrad **3** bewertet. Eine weitere systematische Übersicht von **Wong et al. 2022** vergleicht in randomisierten Studien untersuchte Protokolle zur Nachbeobachtung von Patienten nach PAVK, wobei ausschließlich die Protokolle beschrieben und keine Endpunkte der Patienten berichtet werden. Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Indirektheit und der Inkonsistenzen der verschiedenen Protokolle abgewertet (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30). Die Bewertung erfolgt zusätzlich im Kapitel 2.9 Nachsorge.

Die systematische Übersicht von **Shetty 2020** beschreibt den Einfluss einer Intervention (Kaziumkanalblockern) bei Patienten mit Bluthochdruck zur Primärprävention einer PAVK. Aufgrund der Methodik der systematischen Übersicht und teilweiser Inkonsistenz erfolgte eine Bewertung mit dem Evidenzgrad **1-**.

Weitere systematischen Übersichten basieren auf prognostischen Studien und beschreiben den Einfluss verschiedener Risikofaktoren. Den Einfluss einer heterozygoten familiären

Hypercholesterolämie auf die Entwicklung einer PAVK oder das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen untersuchten **Akiyamen et al. 2019** auf der Basis von Kohortenstudien. Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht mit **1-** bewertet.

Alle weiteren systematischen Übersichten basieren zumindestens teilweise auf retrospektiven und Querschnittsstudien.

Den Einfluss der Ernährung in der Primär- und Sekundärprävention auf die Entwicklung, Progression und die Endpunkte einer PAVK untersuchen zwei systematische Übersichten. Die Arbeit von **Adegbola et al. 2022** wurde aufgrund von Inkonsistenzen mit dem Evidenzgrad **2-** und die Arbeit von **Spychalska-Zwolinska et al. 2018** aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenzen mit dem Evidenzgrad **3** bewertet.

Insgesamt 3 systematische Übersichten untersuchen den Zusammenhang zwischen Parodontitis und PAVK (**Kaschwitz 2019, Wang 2019, Yang 2018**). Auch wenn alle drei Arbeiten Evidenz für ein erhöhtes Risiko einer PAVK bei Patienten mit Periodontitis zeigen, wurde der Evidenzgrad aufgrund des Fehlens prospektiver Kohortenstudien, inkonsistenter Ergebnisse, der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und einem möglichen Auftreten eines Publikationsbias mit dem **Evidenzgrad 3** (**Wang 2019, Yang 2018**) oder **3-** (**Kaschwitz 2019**) bewertet.

Für den Zusammenhang zwischen verschiedenen Komorbiditäten und dem Auftreten einer PAVK liegt Evidenz des Evidenzgrades **3** vor. Die systematische Übersicht von **Stoberock et al. 2021** vergleicht die Häufigkeit und den Outcome einer PAVK von Patienten mit und ohne Diabetes auf der Grundlage einer Vielzahl von Publikationen (Beobachtungsstudien, Übersichtsarbeiten und Leitlinien). Die Bewertung basiert auf moderaten Einschränkungen der Qualität und Inkonsistenz. Der Zusammenhang zwischen mentaler Gesundheit und Claudicatio intermittens wurde von **Sliwka et al.** untersucht. Es wurden sowohl Querschnittsstudien als auch retrospektive Studien eingeschlossen und die Evidenz wurde aufgrund der Methodik der systematischen Übersicht und Inkonsistenz abgewertet. Der Einfluss von arbeitsbedingten Belastungen auf die Entstehung einer peripheren (venösen oder arteriellen) Gefäßerkrankung der unteren Extremitäten wird in der systematischen Übersicht von **Kai 2021** untersucht. Die Bewertung des Evidenzgrades mit **3-** erfolgte aufgrund Inkonsistenz. Den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von COPD und PAVK untersuchten **Kazuba et al. 2019**. Der Evidenzgrad wurde aufgrund des Designs der Einzelstudien, moderater Einschränkungen der Qualität und Inkonsistenz mit **3** bewertet. **Ungpraesert et al. 2018** untersuchten den Zusammenhang zwischen Auftreten von Hüftfrakturen und einer PAVK. Der Evidenzgrad wurde aufgrund des teilweise retrospektiven Designs der Einzelstudien, Inkonsistenz und möglichem Publikationsbias mit **3** bewertet.

Es wurden 2 Manuskripte im Volltext geprüft und anschließend aus der Bewertung ausgeschlossen. Boc et al. beschreiben eine Beobachtungsstudie die prognostische Relevanz von Rauchen und Diabetes bei Patienten mit PAVK (27). Auf die Bewertung der systematischen Übersicht zur Prävalenz der PAVK in China wurde verzichtet (28), da von teilweise den selben Autoren globale, regionale und nationale Prävalenzen einer PAVK berichtet wurden (19) (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien im Anhang).

Tabelle 5: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Epidemiologie einer PAVK

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalyse n | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|-----------------|------------------|----------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Abaraogu 2018 | 😊 ^{a,b} | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^d | k.M. | k.M. | k.M. |
| Aber 2018 | 😊 ^{a,b} | 😊 | 😊 ^f | 😊 | 😊 ^e | 😊 ^f | 😊 ^f | 😊 ^f | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Adegbola 2022 | 😊 ^b | 😊 ^g | 😊 ^h | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 ^j | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Agnelli 2022 | 😊 ^b | 😊 | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 | 😊 ^l | 😊 ^m | 😊 ^m | 😊 ^c |
| Akiyamen 2019 | 😊 | 😊 | 😊 ^k | 😊 | 😊 ^e | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^c |
| Bauersachs 2019 | 😊 ^{a,b} | 😊 ^c | 😊 ^k | 😊 ^o | 😊 ^c | 😊 ⁱ | 😊 ^c | 😊 ^c | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Bauersachs 2020 | 😊 ^{a,b} | 😊 ^c | 😊 ^k | 😊 ^c | 😊 ^c | 😊 ⁱ | 😊 ^c | 😊 ^c | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Bridgwood 2020 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 ^j | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Kai 2021 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 ^p | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Kaschwich 2019 | 😊 | 😊 ^c | 😊 ^k | 😊 | 😊 ^c | 😊 ^c | 😊 ^j | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Kaszuba 2019 | 😊 ^b | 😊 ^c | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^c | 😊 ^c |
| Mizzi 2019 | 😊 ^b | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Preece 2021 | 😊 ^b | 😊 | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 ^j | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Shetty 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 ^j | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^s |
| Sliwka 2018 | 😊 ^t | 😊 ^c | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 ^t | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Song 2019 | 😊 | 😊 ^u | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^c |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Spoorendonk 2020 | ☹️ ^{b,v} | ☹️ | ☹️ ^w | ☹️ ^o | ☹️ ^c | ☹️ ⁱ | ☹️ ^c | ☹️ ^c | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Spychalska-Zwolinska 2018 | ☹️ ^{b,v} | ☹️ | ☹️ ^h | 😊 | ☹️ ^c | ☹️ ^c | ☹️ ^j | ☹️ ^c | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Stoberock 2021 | 😊 | 😊 | 😊 ^k | 😊 | ☹️ ^c | ☹️ ^c | ☹️ ^j | ☹️ ^c | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Ungrprasert 2018 | 😊 | ☹️ | 😊 ^k | 😊 | 😊 | ☹️ ^{f,l} | ☹️ ^{f,l} | ☹️ ^{f,l} | 😊 ^{f,l} | ☹️ ^f | 😊 ^f | ☹️ ^{s,x} |
| Wang 2019 | ☹️ ^y | ☹️ | 😊 ^k | 😊 | ☹️ ^c | ☹️ ⁱ | ☹️ ^j | ☹️ ^p | 😊 | ☹️ | 😊 | ☹️ ^c |
| Wong 2022 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^e | ☹️ ⁱ | ☹️ ^f | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Yang 2018 | 😊 | ☹️ | 😊 ^k | 😊 | 😊 | ☹️ ⁱ | 😊 | ☹️ ^p | 😊 | ☹️ | ☹️ | ☹️ |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, ☹️: Kriterien sind teilweise erfüllt, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko

a: qualitative explorative Arbeit ohne detaillierte Festlegung von Endpunkten

b: keine Vergleiche

c: fehlende Beschreibung

d: Synthese der Ergebnisse mit einem `best fit` framework

e: ein Autor extrahierte Informationen, Kontrolle durch einen 2. Autor

f: Informationen aus dem Anhang konnten nicht kontrolliert werden, Beurteilung erfolgte auf Grundlage der Informationen im Text

g: Endpunkte Prävalenz und Inzidenz wurden nicht im registrierten Protokoll geplant

h: Suche erfolgte in nur einer Datenbank (PubMed)

i: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart oder Text berichtet

j: fehlende detaillierte Informationen zur Studienpopulation (z.B. zu Risikofaktoren), Adjustierung der Ergebnisse und Nachbeobachtungsperioden

k: fehlende Beschreibung der Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

l: In die Metaanalysen eingehende Studien, Studien- und Patientenanzahl wird in Tabellen und Abbildungen im Anhang beschrieben

m: Heterogenitätsquellen werden untersucht, Stärke der Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien bleibt unklar

n: Bewertung war im Protokoll geplant, wird im Manuskript nicht beschrieben

o: Auswahl der Studien erfolgte durch einen Autor (mit einer Zufallskontrolle durch einen zweiten Autor)

p: es wird ausschließlich ein zusammenfassender Score zur Bewertung des Verzerrungspotentials berichtet

q: es erfolgte eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller Studien ohne Beschreibung der Methodik

r: Heterogenität wird in der Tabelle der Studiencharakteristika deutlich, aber nicht weiter beschrieben

s: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden

t: Vergleiche in Bezug auf die mentale Gesundheit wurden weder klar als Einschlusskriterium formuliert noch unter Studiencharakteristika beschrieben

u: Update einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 mit gleicher Methodik (entspricht einem Protokoll)
v: keine detaillierte Festlegung von Endpunkten und Studiendesigns
w: ein Großteil der Datenquellen entstammt der Suche in grauer Literatur ohne Beschreibung der Suchstrategie
x: Vorliegen von Publikationsbias aufgrund der unsymmetrischen Verteilung in den FunnelpLOTS
y: Vergleiche werden nicht klar angegeben, Endpunkt enthält sowohl PAD als auch eine Karotidarteriosklerose
k.M. Keine Metaanalysen; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 6: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur Epidemiologie der PAVK

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|---|---|
| Abaraogu 2018 (4) CRD42017 070417 Search until 09/2017 | overview of patients' experiences of living with PAD | 14 qualitative and mixed studies on 360 adult patients with PAD | focus groups Descriptions semi-structured interview | <ul style="list-style-type: none"> • Self-reported life experiences as emerging themes |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The findings contribute to a greater understanding of the experience of living with PAD from the patients' perspectives and highlights general lack of disease understanding across the disease trajectory, the delay in getting diagnosis and treatment, the physical limitation, social and psychological burdens and demand on the patients. Although certain experiences were common throughout the illness trajectory, findings indicate that some might be unique to a particular stage or following certain treatments. These findings have implication for designing interventions for people with PAD as well as in selecting comprehensive patient reported outcomes for intervention in this population. In addition, there is a paucity of literature concerning experience of patients with PAD who are undergoing conservative treatments. Given that conservative management is a key recommended in PAD disease, future research is needed to better understand how patients engage with conservative management."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 14 (internationally durchgeführten) qualitativen Studien mit insgesamt 360 Patienten mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Information zur Extraktion der Daten), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der hohen Heterogenität der eingeschlossenen Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung, verschiedenen berichteten Erfahrungen und Unterschieden in der erfolgten Behandlung.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p> | | | | |
| Aber 2018 | Identification of domains that determine quality of life in | 8 Papers (interview and/or focus groups) on the views of 186 patients with PAD (IC, | semi-structured interviews, descriptions, focus groups | <ul style="list-style-type: none"> • patients' health • quality of life. |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|--|
| (5) | patients with PAD and find the patient reported outcome measures (PROMs) that can examine the identified themes | CLI, ischaemic ulceration, necrosis, gangrene and amputation due to PAD). | either as stand-alone studies or embedded in a quantitative study | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: (Key messages): „</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peripheral arterial disease is a spectrum of conditions ranging from asymptomatic disease and minor claudication to limb loss. • Understanding and measuring quality of life in these patients is of paramount importance to guide intervention. • This systematic review is the most comprehensive attempt in measuring the impact of this disease in its different manifestation and can help improve current measures that are used to measure quality of life.“ <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 8 (international durchgeführten) qualitativen Studien mit insgesamt 186 Patienten mit geringer und teilweise nicht beurteilbaren Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. fehlende Möglichkeit, Tabellen und Grafiken zu begutachten aufgrund fehlender Zugriffsmöglichkeiten), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf teilweise fehlenden Angaben zum Schweregrad der PAD in den Einzelstudien und fehlender Präzision der Ergebnisse für Patienten nach einer Amputation aufgrund einer PAVK (Lebensqualität für diese Patienten wird in nur einer Studie berichtet) und der insgesamt geringen Anzahl von Studien.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der geringen Präzision)</p> | | | | |
| Adegbola 2022 (6) Search from 01/1974 to 12/2019 CRD420202 04398 | impact of nutrition on the development, progression, and outcomes of PAD | 82 studies (36 on primary prevention on patients at risk of PAD and 46 for secondary prevention with patients with established PAD 25 RCTs, 23 observational cohort studies, 18 cross-sectional, 12 case-control, 3 retrospective, 1 pharmacological study | Nutrition strategy (e.g. food supplementation, dietary counseling and education to participants) Control group not necessary | incidence of PAD prevalence of PAD walking ability cardiovascular outcomes (e.g. death, MACE or MALE) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The current review found evidence for a beneficial impact of nutritional intake on patients with PAD. Incorporating nutritional therapy or intervention approach as complementary primary prevention may be beneficial in decreasing the incidence of PAD, while the secondary prevention approach may be suitable in improving outcomes in this vulnerable patient population. We recommend that future PAD studies and registries should consider collecting information about nutritional habits to improve the insufficient evidence base. “</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|--|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von randomisierten Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien (teilweise ohne Vergleiche) Studien mit 8 bis 54 597 Patienten in der Primär- und Sekundärprävention von PAVK mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Abweichung vom Protokoll, Suche erfolgte ausschließlich in einer Datenbank), Aufgrund der hohen Heterogenität der Studiendesigns, der Darstellung von Ergebnissen zur Primär- und Sekundärprävention und unterschiedlichen Diäten erfolgte keine Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien. Evidenzgrades basiert auf Studiendesigns (30 % RCTs) und der Heterogenität der Studien</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen)</p> | | | | |
| <p>Agnelli 2020 (7) CRD420170 77983 Search from 05/2003 to 12/2017</p> | <p>evidence regarding rates of all-cause and CV mortality, myocardial infarction (MI), stroke, (MACE; non-fatal MI, nonfatal stroke, CV death), and major amputation in PAD</p> | <p>124 studies (27 RCTs, 78 cohort studies) on 570,856 patients (with 855,894 person-years of follow-up) with PAD, diagnosed by IC, CLI, or ABI < 0.9</p> | <p>Not specified</p> | <p><u>Primary:</u> event rates for all-cause and CV mortality per 1000 person-years <u>Secondary:</u> event rates for MI, stroke, MACE, and major amputation</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Our data show PAD patients have a high risk of all-cause and CV mortality, and imply the risk of stroke or MI is at least equivalent to the risk in patients with coronary artery disease. Moreover, our data underline the need for improved treatments to attenuate CV risk in PAD patients."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 124 international durchgeführten Studien (davon mit insgesamt 570 856 PAVK-Patienten und Nachbeobachtungszeiten über 855 894 Personenjahre) mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der Heterogenität der Studienergebnisse, fehlende Untersuchung auf Publikationsbias, der aufgrund der fehlenden Suche nach unveröffentlichten Studienergebnissen nicht ausgeschlossen werden kann), Ziel der Untersuchungen waren Aussagen zur Prognose der PatientInnen ohne Vergleich verschiedener Risikofaktoren oder Interventionen.</p> <p>Evidenzgrad: 2</p> | | | | |
| <p>Akiyamen 2019 (8) CRD420160 42208)</p> | <p>Association between heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) and PAD or ischemic stroke</p> | <p>6 studies (cohort or population-based cohort studies) with 183,388 participants</p> | <p>individuals with genetically or clinically defined HeFH vs. general population controls, matched controls with or</p> | <ul style="list-style-type: none"> • PAD (defined via ABI < 0.9 or reports of intermittent claudication) • ischemic stroke (defined clinically through reports of transient |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|--|
| Search from 1990 to 12/2018 | | | without HeFH, other dyslipidemias or no control | ischemic attacks or ischemic stroke or computed tomography- or magnetic resonance imaging-demonstrated evidence of an ischemic event) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The present study suggests that a clinical diagnosis of HeFH is associated with increased ischemic stroke and PAD risk. Genetically confirmed HeFH may not confer an increased risk of ischemic stroke. It remains possible that a modest association exists between LDL-C and ischemic stroke risk in HeFH. Future studies are needed in order to further clarify associations between HeFH and these clinical endpoints. The limited data at present suggest that clinicians should aim to identify and manage pertinent risk factors for these conditions in these patients for effective primary and secondary prevention efforts."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 6 Kohortenstudien mit insgesamt 183 288 Studienteilnehmern Patienten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien), daher erfolgte eine Abwertung des Evidenzgrades. Trotz teilweise bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse erfolgte keine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz da die Ergebnisse aller Studien (trotz unterschiedlicher Adjustierungen und ggf. Vorbehandlung der Patienten) eine Risikoerhöhung bei Patienten mit HeFH zeigen.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Bauersachs 2019 (10) Search from 01/2010 to 08/2017 | humanistic and economic burden of CAD and PAD and identify unmet needs | 112 studies, reviews and guidelines on adult patients with CAD and PAD relevant to research on the epidemiology, treatment patterns, risk factors, and humanistic and economic burdens of disease | No intervention or comparator specified | <ul style="list-style-type: none"> • Epidemiology (incidence and prevalence) • treatment patterns • risk factors • humanistic and economic burdens |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "CAD and PAD represent a substantial medical and economic burden worldwide. Although some progress has been made to improve survival, morbidity, quality of life, and the direct costs of atherothrombotic disease are high and are increasing. Outcomes could be improved with greater use of guideline recommended antithrombotics and drugs/lifestyle changes to control modifiable CV risk factors."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 112 (international durchgeführten) Studien und Leitlinien zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen und PAVK mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Auswahl der Studien erfolgte durch nur einen Autor, keine Beschreibung zur Extraktion der Informationen, berichtet wurden ausschließlich aggregierte Informationen ohne Bewertung des Verzerrungspotentials mit</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|-----------------------------------|---|
| <p>einer narrativen Beschreibung der Ergebnisse), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der Qualität der systematischen Übersicht und der (aufgrund des breiten Themas hohen Heterogenität der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Bauersachs 2020 (9) Search from 2001 to 09/2016</p> | <p>disease burden of symptomatic PAD and key guideline recommendations</p> | <p>200 publications (observational studies and treatment guidelines) on adult patients with symptomatic PAD (pain in lower extremities; intermittent claudication; limb ischemia; arterial spasms; ABI) ≤ 0.9; TBI ≤ 0.7; Rutherford classification stage ≥ 2; Fontaine classification \geq stage 2; ICD-9-CM code 443.9; ICD-10 code I73.9; functional limitation in walking activity; ischemic rest pain; or ischemic ulceration)</p> | <p>No restriction</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Epidemiology • Pathophysiology • Prognosis • Treatment recommendations • Treatment pattern • Humanistic burden |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ The clinical, humanistic, and economic burden of disease in patients with symptomatic PAD is substantial and needs to be reduced through improved PAD management.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 200 internationalen Publikationen (Beobachtungsstudien und Leitlinien) zur Epidemiologie (N=163), Erkrankungslast (N=105) und Behandlungsoptionen (N=56) mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Suche in 2 elektronischen Datenbanken ohne Beschreibung zur Auswahl der Studien und Extraktion der Informationen, berichtet wurden ausschließlich aggregierte Informationen ohne Bewertung des Verzerrungspotentials mit einer narrativen Beschreibung der Ergebnisse), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der Qualität der systematischen Übersicht und der (aufgrund des breiten Themas hohen Heterogenität der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Bridgwood 2020 (11) CRD420181 17304</p> | <p>knowledge and awareness of PAD within the general public (including patients with peripheral vascular disease), nonspecialist healthcare professionals (nsHCP), and trainees (medical students and</p> | <p>27 studies (intervention, cross-sectional and qualitative studies) on</p> <ul style="list-style-type: none"> • the general public (including individuals with a presumed or confirmed diagnosis of PAD) • medical professionals (general practitioners, nurses, and podiatrists) and | <p>No comparators pre-defined</p> | <p>knowledge of PAD (with measures) awareness of PAD</p> |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|--|--|
| Search until 12/2018 | trainee doctors) and to evaluate factors determining knowledge levels | • Training healthcare professionals, including medical or nursing students | | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Knowledge of PAD is lacking in both patients/public and nsHCPs. Knowledge levels could be improved through educational interventions, such as individually tailored patient education or greater clinical exposure, to increase patient and nsHCP knowledge and recognition for earlier PAD treatment. We contend that education is both a critical component of an individual’s health and a contributing cause of other elements of the individual’s concurrent and future health. When PAD awareness gaps are improved by access to knowledge, an informed patient is best positioned to diminish risk in collaboration with an informed clinical provider.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 27 internationalen Studien mit auf der Grundlage von Interviews, Fragebögen, Querschnittsstudien und Wissenstests mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Details zum Ausschluss im Volltext geprüfter und anschließend ausgeschlossener Studien sowie in der Charakterisierung der Studienteilnehmer in den eingeschlossenen Studien). Aufgrund der großen Heterogenität des Themas erfolgte eine narrative Beschreibung der Ergebnisse, so dass keine zusammenfassenden Vergleiche möglich waren. Es fehlen Informationen zum Wissen in mehreren Fachgebieten (z.B. general-internal medicine, emergency medicine, and cardiovascular and endocrine medicine). In den eingeschlossenen Studien kann ein Selektions- und Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Evidenzgrad: 2</p> | | | | |
| Kai 2021 (12) CRD420191 27652 Search until 02/2019 | Association between lower limb peripheral venous (LLVV and VTE) and arterial diseases (intermittent claudication, aortic dissection and aortic aneurysm) and work conditions, | 21 studies (retrospective, prospective, cross-sectional studies, controlled trials and case reports) reporting data on the potential link between each vascular event and working conditions | Exposure to occupational physical constraints vs. no exposure to occupational constraints | Estimation of the risk of vascular events (ICD-10) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In regard to the results, it seems that there are some associations between occupational exposures and peripheral vascular diseases, with more data on venous vascular diseases than arterial diseases. Although some links between occupational conditions (as prolonged standing time and varicose or sitting time and DVT) have been suggested, there is no sufficient evidence to determine a precise threshold of exposure due to the heterogeneity of the studies. Thus, none of the concerned vascular diseases are sufficiently documented to be considered as official occupational diseases.</p> <p>Some little explored occupational constraints, such as carrying heavy loads, stress at work and exposure to high temperatures have emerged more recently notably in relation to LLVV but need to be better explored. Finally, more prospective studies on the topic are still needed, especially multidisciplinary</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|--|
| <p>studiephysicians and general practitioners, to complete and to update the knowledge on the relationship between occupational exposures and vascular diseases.s encompassing vascular surgeons, vascular clinicians, occupational physicians and general practitioners, to complete and to update the knowledge on the relationship between occupational exposures and vascular diseases.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 21 Studien (v.a. Fall-Kontroll-Studien) mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung zum Ausschluss potentiell relevanter Studien und fehlende Details in der Beschreibung des Verzerrungspotentials), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf den Eigenschaften der Primärstudien mit der teilweise nicht repräsentativen Auswahl der Fälle in Fall-Kontroll-Studien, so dass deren Ergebnisse nicht unbedingt auf die Allgemeinbevölkerung erweitert werden können, es erfolgte keine Zusammenfassung der Einzelstudien (vermutlich aufgrund von Heterogenität)</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung wegen Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Kaschwich 2019 (13) Search until 09/2018</p> | <p>Association between periodontitis (PD) or tooth loss and peripheral arterial occlusive disease (PAOD) from the published literature and to look for clinical studies that investigated the pathomechanism that might be involved in a potential cause-effect relationship between PD and PAOD</p> | <p>17 studies (original studies, case reports, case series, meta-analyses and systematic reviews)</p> | <p>Patients with PD (of any severity) vs. patients without PD</p> | <p>PAOD (of any severity) of the lower extremity</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, the present evidence supports a link between PD and PAOD. Further studies which address the temporality of PD and PAOD are warranted. Thus, a causal, or at least, an important contributing role of PD in the development of PAOD can currently not be confirmed but may be suspected. Clearly, the ultimate proof of causality would depend on data from randomized controlled invention trials to show that treatment of PD can diminish or even prevent PAOD. Such data does, to the best of our knowledge, currently not exist.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 17 Studien (Einzelstudien und eine systematische Übersicht von Yang et al. 2018 (26)) mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Details zum Ausschluss im Volltext geprüfter Studien, fehlende Informationen zur doppelten Datenextraktion, keine Registrierung des Protokolls) ohne Zusammenfassung der Ergebnisse (vermutlich aufgrund der heterogenen Studiendesigns)</p> <p>Evidenzgrad: 3- (aufgrund des Studiendesigns der Einzelstudien, der Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenzen)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|--|
| Kazuba 2019 (14) Search from 2007 to 2017 | prevalence of COPD in patients with PAD, as well as the prevalence of PAD in COPD patients | 7 studies (cohort and case-control-studies) on patients with PAD (N=1, diagnosis by ABI) or COPD (N=6, diagnosis by spirometry) | Patients with COPD and PAD vs. COPD alone or PAD alone | <ul style="list-style-type: none"> • COPD prevalence in patients with PAD • PAD prevalence in patients with COPD |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Based on the results of six papers selected for the final analysis, the prevalence of PAD in the COPD population was assessed as significantly high, ranging from 8.5 to 81.4%. Only in one study the prevalence of COPD in PAD patients was verified by reliable criterion and assessed as 27.2%. In our review, we found that the co-existence of COPD and PAD is a common occurrence and greatly depends on the characteristics of the group being studied, with the potential influence of factors such as e.g. age, sex, tobacco smoking status, or other comorbidities. The most credible epidemiological surveys are those based on reliable diagnostic criteria for PAD and COPD. To make the results of the studies more representative, the inclusion criteria for such studies should be as broad as possible to cover a wide spectrum of manifestations of the disease, without excluding from the analyzed group (COPD or PAD) any subgroup of patients, for example, nonsmokers, asthmatics, or symptomatic PAD patients. More well-planned studies are needed, especially those conducted on PAD populations.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 7 Studien mit insgesamt 345 Patienten mit COPD und PAVK und moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlt eine Beschreibung der Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien, so dass unklar bleibt, ob die hierarchische Erhebung der Daten in Einzelstudien im Modell berücksichtigt wurde, die bedeutsamer Heterogenität der Prävalenzen in den Einzelstudien wird nicht näher beschrieben)</p> <p>Evidenzgrad: 3 (aufgrund moderater Einschränkungen der Qualität und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| Mizzi 2019 (15) Search until 07/2018 | progression rate of symptomatic PAD | 7 prospective cohort studies and 1 retrospective cohort study with the 38 to 1244 patients with symptomatic PAD and IC | Natural history of PAD over ≥ 1 year follow-up | <u>Primary:</u> progression rate of PAD within ≥ 1 year follow-up in terms of haemodynamic parameters (expressed as time for change in ankle and / or toe pressures) and adverse lower limb events (expressed as time to development of ulceration, amputation or gangrene) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <u>Secondary:</u> Identification of prognostic factors for the development of adverse lower limb events and for the progression of PAD in patients with IC |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: ""</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 7 (international durchgeführten) prospektiven und einer retrospektiven Kohortenstudie 38 bis 1244 Patienten mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Registrierung des Protokoll, keine detaillierten Listen zu den im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien), aufgrund der heterogenen Erfassung einer hämodynamischen Verschlechterung und Endpunkterfassung wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet, in den Einzelstudien wurde von den Autoren bei 5 der 8 Studien ein hohes Verzerrungspotential festgestellt</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| Preece 2021 (16) CRD420201 66399 Search until 03/2020 | Performance of current risk prediction tools available to measure mortality and morbidity post-major lower limb amputation | 12 observational (mainly retrospective) studies with patients with peripheral vascular disease undergoing 61.099 amputations | Performance of current risk prediction tools (no comparison) | <ul style="list-style-type: none"> • mortality • morbidity • re-intervention • wound healing • post-major lower limb amputation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This review identified several risk prediction tools that demonstrate acceptable to outstanding discrimination for objectively predicting an array of important post-operative outcomes. However, the methodological quality of some studies was poor, external validation studies are generally lacking, and there are no tools predicting other important outcomes, especially quality of life."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 12 (international durchgeführten) Beobachtungsstudien mit insgesamt 61.099 Amputationen zur Prognose der Mortalität, Morbidität und anderer postoperativer Endpunkte. Berichtet wird eine C-Statistik, welche die Übereinstimmung zwischen den beobachteten Ereignissen und der Modellvorhersage misst. Insgesamt weist die Arbeit geringer bis moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf (v.a.). Auf eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien wurde aufgrund der bedeutsamen Heterogenität zwischen den Einzelstudien in Hinsicht auf die Eingeschlossenen Patienten, Prädiktionsmethoden und Endpunkte verzichtet.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|---|---|
| Shetty 2020 (17) Search from 1980 to 07/2018 CRD420191 20523 | impact of calcium channel blocker (CCB) on the incidence of PAD in patients with hypertension | 7 RCTs with 70,161 patients with hypertensive patients | calcium channel blocker vs. other anti-hypertensives (e.g. diuretics, ACE inhibitors, beta- blocker) | <u>Primary:</u> Incidence of PAD (having either symptomatic and/or asymptomatic atherosclerotic occlusion of the peripheral arteries other than coronary and cerebrovascular disease) over a follow-up period \geq 6 months <u>Secondary:</u> Incidence of peripheral artery disease irrespective of the control of blood pressure |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "In conclusion, we found that, in patients with hypertension, treatment with CCB was associated with a reduction in the development of PAD compared with other antihypertensive drugs or placebo. Further RCTs are needed to confirm these findings."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 7 randomisierten Studien mit insgesamt 70161 Patienten mit Hypertonie, welche mit Kalziumkanalblockern behandelt werden mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Suche erfolgte in nur 2 Datenbanken ohne Suche nach unveröffentlichten Studien, so dass ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann, die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte mit einem zusammenfassenden Score, so dass Verzerrungsquellen nicht beschrieben werden) mit teilweise bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (Vergleich CCB vs. Diuretika)</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Methodik der systematischen Übersicht und teilweiser Inkonsistenz)</p> | | | | |
| Sliwka 2018 (18) Search until 02/2016 | association between mental health and intermittent claudication (IC) perception, reporting and treatment in subjects with PAD | 13 studies (1 RCT, 3 prospective cohort studies, 5 cross-sectional studies, 2 before-after studies, 2 case-control- studies) with patients with PAD reporting symptoms of intermittent claudication, confirmed by experienced physicians using an external set of criteria encompassing such factors as ABI, pain- free and maximum walking | mental health (psychological state: mood, anxiety, depression and/or personality) using approved, validated tools of assessment IC patients vs. | <ul style="list-style-type: none"> • IC severity • symptoms perception and reporting • patients' quality of life • treatment compliance • effectiveness |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|---|---|
| | | distance/interview, according to the current PAD guideline | healthy controls or other PAD patients | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Evaluating a patient's mental state and quality of life changes is as important as assessing his or her physical state. Patients suffering from PAD experience not only physical pain located in the lower limbs, but also face many other issues. To conduct proper mental health and quality of life assessments, suitable professional tools are needed. Using them in wide screening may result in a larger number of patients receiving treatment in the initial phase of their illness, which in turn may lead to fewer patients facing poorer life quality and mental issues. Based on this review, no clinical practice guidelines can be established due to the poor description of non-randomized samples and the heterogeneity of the studies. However, clinical experience shows that psychological factors might play an important role in the course of peripheral artery disease and have a significant impact on the effects of treatment. Therefore, it is surprising that at the present time little to no research based on wide spectrum screening tests has been carried out on IC patients."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 14 sehr heterogenen Studien (in Hinblick auf psychologischen Eigenschaften, Messinstrumenten, Patientenpopulationen und Studiendesigns) mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. unklare Definition der Vergleiche hinsichtlich der mentalen Gesundheit, fehlendes Protokoll und fehlende Details zu den mentalen Eigenschaften in der Tabelle der Studiencharakteristika), Abwertung des Evidenzgrades aufgrund bedeutsamer Heterogenität und dem teilweise Querschnitts- und retrospektiven design der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Methodik der systematischen Übersicht und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| Song 2019 (19) Search from 01/2011 to 04/2019 | prevalence of PAD in the general population | 118 covering population-based studies from 33 countries that quantified prevalence estimates of PAD in the general population | Risk factors (based on multivariable analyses): <ul style="list-style-type: none"> • Age • Male sex • Smoking • Alcohol drinking • Hypertension • Diabetes • Dyslipidaemia • Cardiovascular diseases • Obesity • Renal impairment | <ul style="list-style-type: none"> • PAD prevalence established by the presence of an ABI ≤ 0.9) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Pulse pressure • Inflammation • Hyperfibrinogenaemia | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, this study reveals that peripheral artery disease is continuing to be a major public health challenge worldwide. The majority of people with peripheral artery disease are in LMICs. Smoking, hypertension, and diabetes are positively associated with peripheral artery disease in both HICs and LMICs. With a demographic trend towards ageing and global increases in smoking and diabetes in the foreseeable future, an even larger number of peripheral artery disease cases is to be expected, especially in LMICs. More epidemiological studies and greater priority given to peripheral artery disease is required.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 118 populationsbasierten Kohortenstudien konfounderadjustierten Studien mit ausführlicher systematischer Suche und Berechnung von altersklassen- und geschlechtsspezifischen globale, regionale und nationale Prävalenzen (davon 4 Studien aus Deutschland) sowie Prävalenzen für 13 Risikofaktoren mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlt eine Bewertung des Verzerrungspotentials und damit auch eine Bewertung des Einflusses des Verzerrungsrisikos auf die berechneten Prävalenzen und Bewertung eines möglichen Publikationsbias), aufgrund der vielen Subgruppenanalysen wurde auf eine Abwertung wegen der teilweise bedeutsamen Heterogenität verzichtet</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der methodischen Einschränkungen der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Spoorendonk 2020 (20) Search until 09/2018 | amputation-related burden in patients with PAD in the Netherlands (systematic review including grey literature, qualitative interviews with clinical experts and a database analysis) | 27 studies on patients with PAD and an amputation of the lower extremities | Es erfolgten keine Vergleiche | <ul style="list-style-type: none"> • Incidence, mortality • Humanistic burden (e.g. quality of life in terms of the emotional or physiological consequences of amputation) • Economic burden (e.g. costs of surgery and resource utilization) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|--|--|
| <p style="text-align: center;">Conclusions</p> <p style="text-align: center;">Amputation still bears a substantial clinical and economic burden in terms of mortality, quality of life, and costs and resource use. Over the years, healthcare provision related to amputations in PAD patients has advanced. Clinical experts stated that this has an improved effect on survivability. However, Dutch healthcare claims data showed substantial costs associated with amputation based on the most frequently claimed DBC's in amputation in PAD patients. Additionally, it can be concluded that the Dutch body of evidence in patients with PAD and amputation is limited.</p> <p style="text-align: center;">This paper provides a good starting point for clinicians and policymakers to understand the current evidence about the burden of amputation in the Netherlands.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit einer qualitativen Synthese von 27 Veröffentlichungen und Dokumentationen zu Informationen zur PAVK-bedingten Amputation aus den Niederlanden mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. sehr breite Festlegung der Endpunkte, zusammenfassende Auswertung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und einer Suche in grauer Literatur ohne genaue Algorithmen, aus welcher 16 der 27 Datenquellen stammten, Auswahl der Studien erfolgte durch nur einen Autor, fehlende Informationen zur Datenextraktion, keine Bewertung des Verzerrungspotentials und Tabelle der Studiencharakteristika aller eingeschlossenen Studien), es erfolgte keine Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und heterogener Quellenlage)</p> | | | | |
| Spychalska-Zwolinska 2018 (21) Search from 2006 to 12/2017 | association of lower limb ischemia (LLI) with disturbances in nutritional status, in respect to over- or undernutrition | 31 papers (meta-analyses, RCTs, observational studies, prospective cohort studies, retrospective studies or analyses, case-control studies and cross-sectional studies) | nutritional status (over- or undernutrition) | risk, course, prognosis and outcomes of conservative and invasive treatment of LLI |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|--|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is a growing body of evidence concerning an association between LLI and patients’ nutritional status. A so-called “obesity paradox” or “BMI paradox” seems to exist among patients with LLI and mainly concerns outcomes of endovascular and surgical treatment. However, further studies are needed to evaluate the clinical importance of body composition, the distribution and endocrine activity of adipose tissue, and the effect of weight reduction and/or nutritional support in the LLI patient group.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 31 Veröffentlichungen deren Studiendesign aus den Beschreibungen ohne Kategorisierung übernommen wurde (z.B. observational study ohne weitere Beschreibung) mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende detaillierte Definition der Endpunkte, Suche erfolgte in einer Datenbank, fehlende Details zur Auswahl der Studien und Datenextraktion, zum Flowchart und Bewertung des Verzerrungspotentials) mit einer narrativen Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und heterogener Quellenlage)</p> | | | | |
| <p>Stoberock 2021 (22) Search until 08/2020</p> | <p>differences in the prevalence as well as in the outcomes in diabetic vs. non-diabetic PAD patients.</p> | <p>61 systematic reviews, meta-analyses, observational studies, consensus statements, societal practice guidelines concerning DM in PAD patients (ABI< 0.9 or AI> 1.3; occurrence of ischaemic intermittent claudication (IC) leading to a reduced walking distance, ischaemic rest pain, or ischaemic wound healing disorders)</p> <p>With any PAD procedure of the lower limbs, namely percutaneous transluminal angioplasty (PTA), open surgical endarterectomy, hybrid procedures, bypass surgery, or lower limb amputation</p> | <p>diabetic vs. non-diabetic PAD patients.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • mortality, • morbidity, • lower limb amputation rates • revascularization (interventional angioplasty, bypass surgery or surgical procedures to improve blood circulation). |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “This systematic review found that PAD prevalence was higher in diabetics when compared to non-diabetics. Patients with concomitant PAD and DM suffered from higher perioperative complication, amputation, and mortality rate. The concomitant existence of DM and PAD and their interrelationship needs greater attention by the community.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 61 (international durchgeführter) Studien mit sehr unterschiedlichen Studiendesigns (von Beobachtungsstudien über systematische Übersichten bis zu Konsensusstatements aus Leitlinien) zum Einfluss von Diabetes auf die Prävalenz und das Outcome von Patienten mit PADu insgesamt Patienten mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende detaillierte</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|---|
| <p>Beschreibung zur Datenextraktion und Ausschlussgründen im Volltext geprüfter Studien, keine Bewertung des Verzerrungspotentials, keine durchgängige Berücksichtigung weiterer Confounder) mit hoher Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 3 (aufgrund moderater Einschränkungen der Qualität und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Ungpraeser t 2018 (23) Search until 10/2017</p> | <p>risk of incident hip fracture in patients with PAD</p> | <p>6 (3 prospective and 3 retrospective) cohort with 15.895 patients with PAD and 233.835 comparators without PAD</p> | <p>Patients with PAD vs. patients without PAD</p> | <p>Hip fracture</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "In summary, this study demonstrated a significant association between PAD and hip fracture with the RR of approx. 1.6-fold, comparing patients with PAD versus individuals without PAD. Major limitations include high heterogeneity and possibility of publication bias. How this significant association should be addressed in clinical practice remains further investigation."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 6 prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 15895 Patienten mit PAD und geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Suche in laufenden Studien), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf dem teilweise retrospektiven Design der Einzelstudien, der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und der Möglichkeit eines Publikationsbias, Zugriff auf Tabellen und Abbildungen war nicht gegeben, so dass diese nicht geprüft werden konnten</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz und Publikationsbias)</p> | | | | |
| <p>Wang 2019 (24) Search until January 2019</p> | <p>evaluation how periodontitis contributes to the pathogenesis and progression of PAD</p> | <p>25 studies (14 cross-sectional studies, 11 case-control studies) with 22.090 subjects</p> <p>9 studies investigated the risk between periodontitis and PAD, 16 between periodontitis and carotid atherosclerosis (CAD)</p> | <p>Risk factors (assessed by patient questionnaires, and received clinical diagnosis)</p> <p>Especially periodontitis</p> | <p>vascular disease (including PAD and CAD) with diagnoses by a qualified practitioner (by ABI or the carotid intima-media thickness)</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Our meta-analysis of 25 studies identified by comprehensive systematic review indicates that periodontitis is an independent risk factor for the increased incidence of both CAD and LEAD (=PAD)."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 25 Studien (14 Querschnitts- und 11 Fall-Kontroll-Studien) zu Periodontitis als Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK oder KHK der hirnzuführenden Gefäße, von denen 9 Ergebnisse zur PAVK berichten mit insgesamt 22090 Studienteilnehmern, welche nicht näher beschrieben werden mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlen eine klare Beschreibung</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|--|
| <p>der Vergleiche und eine detaillierte Beurteilung des Verzerrungspotentials und der Suche in der grauen Literatur sowie eine Beurteilung eines möglichen Publikationsbias), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf dem Design der Einzelstudien, den moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität und einem möglichen Publikationsbias, während die Heterogenität der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Periodontitis und PAVK gering war.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und möglichem Publikationsbias)</p> | | | | |
| <p>Wong 2022 (25) Search until 06/2020 CRD420191 43452</p> | <p>practice of surveillance after peripheral endovascular intervention in randomized trials</p> | <p>96 different surveillance protocols were reported in 103 RCTs comparing endovascular interventions for patients with PAD of the lower limb</p> | <p>Any endovascular intervention used as the main therapy or adjunctive therapy with other endovascular interventions in the lower limb vs. other surveillance strategies</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Completeness • modalities used • duration • intensity <p>of surveillance protocols</p> <p><u>Additional (no RCTs identified):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primary and secondary patency • incidence of restenosis or re-occlusion target vessel re-intervention or revascularisation rates • amputation free survival • all-cause mortality |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "There is a high level of variation in the modality, duration, and intensity of surveillance protocols used in randomized trials comparing different types of peripheral endovascular arterial intervention. Further research is required to determine the value and impact of postprocedural surveillance on patient outcomes."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 103 (international durchgeführter) randomisierten Studien zur Beschreibung von 96 Nachbeobachtungsstrategien für Patienten mit PAVK der unteren Extremitäten nach einer endovaskulären Interventionen mit insgesamt geringer mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Kontrolle von 20 % der extrahierten Informationen durch einen 2. Autor und fehlende Beschreibung des Ausschlusses potentiell relevanter Publikationen im Volltextscreening). Es werden ausschließlich Merkmale der Interventionen berichtet, Informationen zu Endpunkten der Patienten wurden nicht berichtet (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegender Indirektheit). Aufgrund der hohen Heterogenität der verschiedenen Protokolle erfolgte eine narrative Beschreibung der Eigenschaften der Protokolle.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|--|
| Yang 2018 (26) Search until 02/2018 | association between PAD and periodontitis | Seven observational studies (4 case- control, 2 cross-sectional, 1 cohort study) including a total of 4307 participants (493 with PAD) | Patients with periodontitis (using at least one of several clinical definitions according to the International Workshop for the Classification of Periodontal Disease or by self- report using questionnaires or clinical diagnosis by a periodontist) vs. without periodontitis | PAD (defined by ABI or angiographic findings or clinical symptoms) |

Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, the results of this meta-analysis revealed a significant relationship between periodontitis and PAD. Moreover, our study demonstrated that PAD patients had more missing teeth than control subjects did. However, the results should be viewed with caution because of the high heterogeneity and limited number of included studies. Further high-quality and well-designed studies with specific inclusion and exclusion criteria are required to strengthen the conclusions of this study.”

Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 7 (international durchgeführter) Studien mit insgesamt 4307 Studienteilnehmern (davon 493 PAD Patienten) mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials und fehlende Suche nach unveröffentlichten Studien), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf dem Design der Einzelstudien (maximal eine prospektive Kohortenstudie), einem möglichen Publikationsbias und der (aufgrund der geringen Studienanzahl) nicht erklärbaren Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien

Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität und Inkonsistenz)

ABI: ankle brachial index; BA: balloon angioplasty; CAD: coronary artery disease; CCB: calcium channel blocker; CFA: common femoral artery; CFE: CFA endarterectomies; CKD: chronic kidney disease; CLI: critical limb ischaemia; CLTI: chronic limb threatening ischaemia; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CV: cardiovascular; DAART: directional atherectomy with antirestenotic therapy; DFU: Diabetic foot ulceration; DM: diabetes mellitus; ESRD: End-Stage Renal Disease; EVR: endovascular revascularization; FPAD: femoropopliteal artery disease; HeFH: heterozygous familial hypercholesterolemia; IC: intermittent claudication; ISR: in-stent restenosis; LLVV: lower limb varicose veins; MACE: major adverse cardiovascular event; MALE: major adverse limb event; n-RCT: non-RCTs; PAD: peripheral arterial disease; PAOD: peripheral arterial occlusive disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; N: number of studies; nsHCP: nonspecialist healthcare professionals; PAOD: peripheral arterial occlusive disease; PBA: percutaneous balloon angioplasty; PCB: paclitaxel coated balloon angioplasty; PD: periodontitis; PROM: patient reported outcomes; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: Randomized controlled trial; SBA: standard balloon angioplasty; SET: supervised exercise therapy; TBI: toe-brachial index; TLR: target lesion revascularization; VTE: venous thromboembolism

2.2. Screening

Zum Themenbereich Screening mit dem Knöchel-Arm-Index (engl. Ankle-brachial index, ABI) wurden insgesamt 6 systematische Übersichten (29-34) sehr unterschiedlicher Qualität und Aussagekraft extrahiert und bewertet (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Von den bewerteten systematischen Übersichten wurden 3 Arbeiten mit dem Ziel durchgeführt, die **Wirksamkeit und Sicherheit diagnostischer Interventionen** zu bewerten (Donohue 2020, Guirguis-Blake 2018, Kieback 2021) und 3 systematische Übersichten bewerten ausschließlich Ergebnisse zur diagnostischen Güte von Screeninginstrumenten (Casey 2019, Forsythe 2020, Kieback 2019).

Eine Metaanalyse (ohne systematische Suche) auf der Grundlage von Querschnittsdaten aller aktuellen populationsbasierten deutschen Kohortenstudien (**Kieback 2019**) untersuchte die **diagnostische Güte** einer Frage zur Claudicatio intermittens zur Vorhersage eines geringen ABI. Diese Arbeit wurde methodisch gut durchgeführt und wurde mit dem Evidenzgrad **1** bewertet. Ergebnisse zu klinischen Endpunkten aufgrund des Einsatzes dieses Screeninginstrumentes liegen nicht vor. Eine systematische Übersicht von **Forsythe et al. 2020** mit geringen bis moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität untersucht die diagnostische Güte verschiedener nicht-invasiver diagnostischer Tests (einschl. des ABI) zur Diagnose einer PAVK und umfasst eine Bewertung des Vertrauens in die vorliegende Evidenz zu diesen Tools mittels GRADE. Das Vertrauen in die Aussagen zum ABI wurde trotz vorliegender Ergebnisse aus 12 Studien aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse und Studienlimitationen der Einzelstudien mit gering bewertet. Die methodische Qualität der systematischen Übersicht wurde deshalb ebenfalls abgewertet und aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenz mit dem Evidenzgrad **2** bewertet.

Klinische Endpunkte liegen für zwei weitere systematische Übersichten (Kieback 2021, Guirguis-Blake 2018) vor. Die systematische Übersicht von **Kieback 2021** basiert auf RCTs und weist hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Es konnte eine randomisierte Studie (35) zur Wirksamkeit eines Screenings mittels ABI identifiziert werden. Wenn auf Grundlage dieser Studie eine Empfehlung formuliert werden soll, sollte diese Studie methodisch bewertet werden. Auch hier erfolgte eine Bewertung des Evidenzgrades aufgrund der fehlenden Präzision der Ergebnisse (**Guirguis-Blake 2018**) bzw. der hohen Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und der geringen Präzision der Ergebnisse) mit dem Evidenzgrad **2-**. Die methodisch gute systematische Übersicht (Guirguis-Blake 2018) untersucht sowohl die diagnostische Güte als auch die Wirksamkeit des Einsatzes des ABI zum Screenen in der asymptomatischen Bevölkerung und konnte eine relativ kleine prospektive diagnostische Studie mit einem sehr geringem Auftreten der Endpunkte identifizieren.

Zuletzt existieren 2 weitere Arbeiten, welche ausschließlich Parameter zur diagnostischen Güte und Reliabilität untersuchen. Die systematische Übersicht von **Casey et al. 2019** untersucht die Reliabilität des ABI, während ein Scoping-Review (**Donohue 2020**) die diagnostische Güte und Reliabilität von Screening- und Diagnosetools für eine PAVK untersucht. Methodisch weisen diese Arbeiten moderate bzw. starke Einschränkungen auf. Die Einschränkungen des Scoping-Reviews sind teilweise auf die gewählte Reviewform zurückzuführen (eine Bewertung des Verzerrungspotentials ist bei Scoping-Reviews nicht notwendig) (36). Die Bewertung mit dem Evidenzgrad **2-** (Donohue 2020) wird in Tabelle 8 begründet. Auf eine Bewertung der methodischen Qualität der Arbeit von Casey et al. wurde verzichtet, da die Validität des Diagnosetools (ABI) nicht untersucht wurde.

Eine Einzelstudie mit 62 Patienten zum Vergleich der diagnostischen Güte eines aus dem Doppler- bzw. oszillometrischen Messungen abgeleiteten ABI (37) wurde aus der Bewertung dieses Berichtes ausgeschlossen, da es sich nicht um eine systematische Übersicht handelt (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 7: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Screening

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|--------------|--------------|---------------|------------------|
| Casey 2019 | 😊 ^a | 😞 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Donohue 2020* | 😊 ^c | 😞 | 😞 ^d | 😞 ^e | 😞 ^e | 😞 ^e | 😞 ^e | 😞 ^e | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Forsythe 2020 | 😊 | 😊 ^f | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😞 ^e | 😊 | 😊 ^g | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Guirguis-Blake 2018 | 😊 | 😊 ^f | 😊 | 😊 | 😊 ^h | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Kieback 2019** | 😊 | 😊 ^e | M. | M. | M. | M. | 😊 | M. | 😊 | M. | 😊 | 😊 |
| Kieback 2020 | 😞 | 😞 | 😞 ^d | 😞 ^e | 😞 ^e | 😞 ^e | 😞 ^e | 😞 ^e | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: Keine Festlegung zu den Einschlusskriterien der Patientenpopulation
b: keine Suche in Referenzlisten, Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten
c: sehr breite Fragestellung (entspricht Vorgehen in einem Scoping-Review)
d: Suche erfolgte ausschließlich in einer Datenbank (Pubmed)
e: fehlende Beschreibung
f: Update einer existierenden systematischen Übersicht zum selben Thema
g: unvollständige Darstellung der Ergebnisse der Qualitätsbewertung
h: Extraktion durch 1 Autor, Kontrolle durch einen zweiten unabhängigen Autor
i: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

*Scoping-Review, **: Metaanalyse, keine systematische Übersicht; k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; M.: Metaanalyse, keine systematische Übersicht, VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 8: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zum Screening

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|--|---|
| Casey 2019 (29) Search until 12/2019 | Evaluate the inter- and intra-rater reliability of the ABI in adults | 15 studies (7 on inter-tester reliability, 4 on intra-tester reliability, 4 for both reliabilities) with 916 patients in a range of patient populations data collected from a combination of one and both lower limbs (1396 limbs in total) | inter-tester reliability intra-tester reliability with tests and retests within 12 months | reliability outcomes for inter- and intra-rater reliability (e.g. levels of agreement) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Results of included studies suggest the inter- and intratester reliability of the ABI is acceptable. However, inconsistencies in obtaining systolic pressure measurements, calculating ABI values, and incomplete reporting of methodologies and statistical analysis make it difficult to determine the validity of the results of included studies. Further research of ABI reliability using a more consistent approach to study design and implementation and more detailed reporting of results in populations with vascular pathology and at risk of PAD is required. Based on current available data clinicians should ensure they interpret ABI results in the context of other vascular assessment findings, and patient management is not based upon this measurement alone."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Reliabilität (nicht Validität) des ABI mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Registrierung des Protokolls und Festlegung von Einschlusskriterien für die zu untersuchende Patientengruppe, durch fehlende Suche in Konferenzbänden und Studienregistern kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden), Abwertung des Evidenzgrades basiert neben diesen Einschränkungen auf Studienlimitationen der Einzelstudien [Verblindung der Bewerter, Reihenfolge der Untersuchung, Zeitraum zwischen Untersuchungen]) und der Heterogenität der Einzelstudien (deshalb erfolgte keine Metaanalyse sowie der geringen Präzision der Ergebnisse (ICC schwankte zwischen poor und excellent).</p> <p>Evidenzgrad: nicht möglich (keine Angaben zur Validität)</p> | | | | |
| Donohue 2020 (30) Search from 1970 to 08/2018 | Scoping review of literature summarising evidence of reliability or validity of PAD screening or diagnostic tools in order to identify tools useful for health care professionals of all specialties in all settings to manage and properly refer affected patients | 62 studies on 1 to 614 patients reported PAD screening or diagnostic parameters' reliability or validity during use in clinical practice | Reliability or validity | <ul style="list-style-type: none"> • Reliability: <ul style="list-style-type: none"> ○ intra-rater and inter-rater reliability ○ ICC (% agreement of repeated observations on the same patient within days) • Screening validity (positive and negative predictive values) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|---|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic validity (Sensitivity, specificity) • PAD clinical outcomes |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ Sufficient evidence supports reliability and validity of ABI <0.9 for use in screening all high-risk patients over 50 years of age for PAD at routine physical examinations before PAD thickens arterial walls. The broad and consistent use of this screening test in community care could promote earlier screening and referral to specialists for detailed diagnosis using reliable, valid haemodynamic, arterial imaging, or walking distance objective tests to inform PAD disease management decisions. This approach could mobilise multidisciplinary teams to improve patient outcomes and combat this pervasive, stealthy killer.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Scoping-Review zur diagnostischen Güte und klinischen Endpunkten mit dem Ziel, die verfügbare Evidenz zur Reliabilität und Validität von Tools zu Screening und Diagnose einer PAD zusammenzustellen mit starker Einschränkung der methodischen Qualität bei Nutzung der AMSTAR-2 Leitlinien zur Beurteilung der Qualität systematischer Übersichten. Auch für Scoping-Reviews fehlen methodische Schritte und Informationen (v.a. eine Suche in mehreren Datenbanken, Informationen zur doppelten Durchführung bzw. Kontrolle der Ergebnisse der Studiauswahl und Datenextraktion sowie eine Tabelle der Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien).</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| <p>Forsythe 2020 (31) Search to 09/2018</p> | <p>to evaluate the performance of index non-invasive diagnostic tests against reference standard imaging techniques for the detection of PAD among patients with diabetes</p> | <p>15 studies (cross-sectional studies, prospective and retrospective cohort studies and case series) comprising 1563 patients</p> | <p>potential index diagnostic test for PAD vs. a standard reference test (such as magnetic resonance angiography [MRA], computed tomography angiography [CTA], digital subtraction angiography [DSA] and colour duplex ultrasound [CDUS])</p> | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • positive likelihood ratio (PLR) • negative likelihood ratio (NLR) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Among the studies included in our review, an ABI < 0.9 or > 1.3 appears to be a useful test for the detection of PAD, although it has variable performance among the populations studied. Although widely used to assess PAD at the bedside, palpation of peripheral pulses showed disappointingly poor performance in either ruling in or ruling out PAD. Alternative bedside tests that appear accurate are CWD with absence of triphasic waveforms and perhaps pulse oximetry with toe saturation < 2% lower than finger saturation or increased by >2 % when the leg is elevated to 12 in. higher than the horizontal plane. Overall, there was insufficient evidence to recommend a single bedside test to reliably rule out PAD in a patient with a foot ulcer.</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|--|
| <p>In such a patient, a normal ABI (or palpable pulses) cannot reliably rule out PAD. A second test should be performed such as assessment of Doppler waveforms, possibly in combination with toe pressure/TBI measurements. Pulse oximetry could become an attractive alternative if confirmed in future studies. There is clearly a need for improved reporting and for more informative studies of diagnostic tests for PAD in patients with diabetes in order to reach more robust conclusions in the future.”</p> <p>Evidence Statements from the authors:</p> <p>“1. An ABI < 0.9 may be useful to suggest the diagnosis of PAD, but a value between 0.9 and 1.3 does not rule out PAD, in particular in patients with neuropathy and/or a foot ulcer.</p> <p>2. A TBI > 0.75 makes the diagnosis of PAD less likely.</p> <p>3. Pulse oximetry (if toe saturation < 2 % lower than finger saturation or increased by > 2 % when the leg is elevated to 12 in. higher than the horizontal plane) may be useful to suggest the diagnosis of PAD and to render PAD less likely.</p> <p>4. The presence of triphasic tibial waveforms demonstrated small to large value for ruling in or ruling out PAD depending on the study, and hence may be useful in diagnosis.”</p> <p>GRADE-Bewertung:</p> <p>„1. Low: based on 12 studies on ABI using different definitions of PAD with inconsistent results, with one study on the effect of neuropathy and four studies that included patients with a foot ulcer, with the majority having a high risk of bias.</p> <p>2. Moderate: based on three observational studies, one with low and two with moderate to high risk of bias.</p> <p>3. Low: based on two observational studies with limited number of patients with diabetes and PAD.</p> <p>4. Low: based on four observational studies with variable definitions of an abnormal waveform and two with low and two with moderate to high risk of bias.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur diagnostischen Güte mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Suche in nur 2 Datenbanken, fehlenden Beschreibung der im Volltext gesichteten Studien und detaillierte Beschreibung der methodischen Einschränkungen der Einzelstudien). Abwertung basiert auf diesen Einschränkungen sowie Inkonsistenzen der Originalstudien (daher existieren keine Metaanalysen) und geringer Präzision der Ergebnisse aufgrund der Fallzahl</p> <p>Evidenzgrad:2 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Guirguis-Blake 2018 (32) Search from 01/2012 to 02/2018</p> | <p>systematically review evidence for the US Preventive Services Task Force on PAD screening with the ABI, the diagnostic accuracy of the test, and the benefits and harms of treatment of screen-detected PAD</p> | <p>5 studies with 5864 unselected or generally asymptomatic adults with no known cardiovascular disease Of them 1 prospective diagnostic accuracy study with 306 participants on the harms of screening</p> | <p>Screening with ABI (benefits and harms) Diagnostic accuracy Treatment of screen-detected or generally asymptomatic adults (benefits and harms)</p> | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular morbidity • PAD morbidity • mortality • health-related quality of life • diagnostic accuracy • serious adverse events |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "There was no direct evidence and limited indirect evidence on the benefits of PAD screening with the ABI in unselected or asymptomatic populations. Available studies suggest low sensitivity and lack of beneficial effect on health outcomes, but these studies have important limitations."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit auf Grundlage von RCTs mit guter methodischer Qualität. Zur Wirksamkeit des Screenings konnte keine geeignete Studie identifiziert werden. Zu Nebenwirkungen konnte eine Diagnostikstudie identifiziert werden, welche einen hohen Anteil falsch-negativer Ergebnisse (> 80 %) und eine Episode mit Nebenwirkungen berichtete. Eine Bewertung mit GRADE war geplant, aber zu diesem Thema nicht möglich.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund fehlender Präzision der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>Kieback 2019 (33)</p> | <p>investigation whether one question about claudication (asking for pain in the leg during normal walking) is more efficient for PAD screening than established questionnaires</p> | <p>meta-analysis on the basis of cross-sectional data from all recent 7 German population-based cohort studies 27,945 individuals (14,052 women, age range 20–84 years). Exclusion of Participants with prior percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery of peripheral arteries, who were already diagnosed with PAD.</p> | <p>Association between claudication and ABI</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity and specificity to detect low ABI |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Asking only one question about claudication was able to identify many individuals with a high likelihood of a reduced ABI with markedly higher sensitivity and only slightly reduced specificity compared to more complex questionnaires. At least in men, this question should be established as first screening step"</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Metaanalyse zur diagnostischen Güte auf Grundlage aller Patienten mit vorliegenden Daten zu Claudikation, ABI und den notwendigen Kovariaten (Rauchstatus, Bluthochdruck, Diabetes, Lipidsenker, Hypercholesterimie, Bauchumfang) aus 7 aktuell laufenden deutschen populationsbasierten Kohortenstudien guter methodischer Qualität mit hoher Übertragbarkeit für eine Leitlinie in Deutschland (und Mitteleuropa). Für Männer und Frauen existierte eine geringe Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, bei Männern erlaubt das Ergebnis eine präzise Aussage.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|--|---|
| Kieback 2021 (34) Search until | Overview on relevant literature and guidelines on screening for PAD | 1 RCT with 50.156 participants comparing a combined screening for abdominal aortic aneurysm vs. no screening was identified Beschreibung von PAD-Leitlinien mit Empfehlungen zum Screenen (aus den Jahren 2009-2019) | Routine screening vs. no screening for PAD | <ul style="list-style-type: none"> • Mortality |
| <p>Prevalence of peripheral arterial disease of the lower extremities, which is associated with high morbidity and mortality, is continuously increasing. Lack of evidence for a reduction in morbidity and mortality as a consequence of PAD screening has led to insufficient screening for PAD.</p> <p>Due to proven mortality reduction, combined screening for abdominal aortic aneurysm (AAA), PAD and arterial hypertension followed by adequate (especially pharmacological) interventions in men aged 65-74 years according to the VIVA study should be implemented globally. Despite lack of scientific evidence for morbidity and mortality reduction, but apart from age in line with ACC/AHA guidelines, we additionally suggest a simple three-step screening strategy for symptomatic PAD in all individuals aged 40 and older.</p> <p>We need randomized prospective studies to find the most efficient PAD screening strategy, which should demonstrate clear morbidity and mortality advantages in comparison to a no-screening strategy.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ ”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit auf Grundlage von RCTs mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. unklare Definition der Fragestellung, Suche erfolgte in nur einer elektronischen Datenbank ohne Beschreibung der Methodik zur Auswahl der Studien sowie eine Darstellung der Charakteristika der Studie und Leitlinien, fehlende methodische Bewertung der eingeschlossenen randomisierten VIVA-Studie (35) diese könnte ergänzt werden und die Evidenz auf den Grad 2 hochgestuft werden).</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der hohen Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und der geringen Anzahl von Studien)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|-----------|
| ABI: ankle brachial index; CDUS: colour duplex ultrasound; CTA: computed tomography angiography; CWD: continuous-wave Doppler; DSA: computed tomography angiography; MRA: magnetic resonance angiography; PAD: peripheral arterial disease; RCT: randomized controlled trial; TBI: toe brachial index | | | | |

2.3. Diagnostik

Zum Themenbereich Diagnostik wurden insgesamt 7 systematische Übersichten (38-44) mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 9).

Von den bewerteten systematischen Übersichten wurden zwei Arbeiten mit dem Ziel durchgeführt, die **Wirksamkeit und Sicherheit diagnostischer Interventionen** auf klinische Endpunkte zu bewerten (**Sheikh 2020, Wermelink 2021**) und drei systematische Übersichten bewerten ausschließlich **Ergebnisse zur diagnostische Güte von Screeninginstrumenten (Kremers 2020, Ma 2019, van den Hoven 2019)**. In der Studie von Sheikh 2020 wurden die Outcomes einer ultraschallgeleiteten vs. angiographiegestützter PVI (engl. peripheral vascular intervention) geprüft.

Die Studien zur **diagnostischen Güte** wurden mit dem Evidenzgrad **1- (Kremers 2020, Ma 2019) und 2 (van den Howen 2019)** bewertet. Für die systematische Übersicht von Kremers et al. 2020 wurden für einige Biomarker Metaanalysen gerechnet, bei allen anderen Studien wurde darauf aufgrund der Inkonsistenzen zwischen den Originalstudien verzichtet. Die Abwertung des Evidenzgrades basiert auf einem möglichen Publikationsbias (Kremers 2020), der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (Ma 2019) und der moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und von Inkonsistenz (van der Howen 2019).

Die Studien mit vorliegenden Ergebnissen zu klinischen Endpunkten (**Sheikh 2020, Wermelink 2021**) wurden aufgrund des Einschlusses von nicht-randomisierten Studien, der Inkonsistenzen zwischen den eingeschlossenen Studien und der geringen Präzision ihrer Ergebnisse mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet. Metaanalysen liegen in der Arbeit von Sheikh et al. vor, wobei unklar bleibt, inwieweit diese auf adjustierten Ergebnissen basieren.

Für alle systematischen Übersichten wurden Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert, welche in Tabelle 9 zusammenfassend beschrieben wurden. Tabelle 10 enthält für alle Studien eine Herleitung des Evidenzgrades.

Die systematischen Übersichten von **Bates 2019** und **Eiken 2019** fassen die vorhandene Literatur zusammen, können aber aufgrund fehlender oder sehr heterogen berichteter Ergebnisse nicht für die Formulierung von evidenzbasierten Empfehlungen verwendet werden.

Zusätzlich wurden 4 Veröffentlichungen im Volltext geprüft und aus der Bewertung ausgeschlossen, da diese nicht auf einer systematischen Recherche basieren oder keine entsprechenden Informationen berichteten (45-48) (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 9: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Diagnostik

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|--------------------|------|-----------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|-----------------|-----------------|--------------|---------------|------------------|
| Bates 2019 | ☹️ | ☹️ | 😊 ^a | ☹️ | ☹️ | ☹️ | ☹️ | ☹️ | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Eiken 2019 | ☹️ | ☹️ | 😊 ^a | 😊 | ☹️ | ☹️ | ☹️ ^b | ☹️ ^c | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Kremers 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 | ☹️ ^d | 😊 | ☹️ ^e | 😊 | 😊 | ☹️ |
| Ma 2019 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | ☹️ | 😊 ^f | 😊 ^g | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Sheikh 2020 | 😊 | ☹️ | 😊 | 😊 | 😊 | ☹️ | 😊 | ☹️ | 😊 ^h | ☹️ | 😊 | 😊 |
| Van den Hoven 2019 | ☹️ | ☹️ | 😊 ^a | 😊 | ☹️ | ☹️ | 😊 ^g | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Wermelink 2021 | ☹️ | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^f | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten
 b: Keine Beschreibung der untersuchten Endpunkte und Vergleiche
 c: es erfolgte eine Bewertung von Studienlimitationen (sogar mit dem GRADE-System) ohne Angabe von Instrumenten (nicht nachvollziehbar)
 d: Beschreibung erfolgte nicht auf Basis der Einzelstudie, sondern zusammengefasst je Biomarker
 e: Metaanalysen der Ergebnisse nicht-randomisierter Studien basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern
 f: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet
 g: Fehlende Details in der Beschreibung der Studiencharakteristika zur Population in den Vergleichsgruppen
 h: es bleibt unklar, inwieweit Metaanalysen der Ergebnisse nicht-randomisierter Studien auf adjustierten Effektschätzern basieren
 k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 10: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur Diagnostik

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|-------------|
| Bates 2019 (38) Search from 1999 to 2019 | review published practice regarding the technique of conventional infrainguinal angiography and intervention, and describe a standard set of subtraction views, injection rates and contrast volumes for infrainguinal angioplasty | Papers describe <ul style="list-style-type: none"> • specific technical details relating to contrast volumes and angiography views during infrainguinal arterial procedure • the contrast volumes they use for lower limb angiography and relevant refinements | Not defined | Not defined |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Few publications specify consistent iodinated contrast doses, injection volumes or imaging views for lower limb arterial angiography. Standard infrainguinal angioplasty can be performed with conventional equipment using relatively small volumes of contrast by following a systematic technique such as we have detailed. Such an approach has the potential to minimise acute kidney injury and improve long-term clinical outcome, particularly in patients with pre-existing renal disease.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von in englischer Sprache veröffentlichten Studien mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. sehr kurze Beschreibung der Methoden, keine Definition von Auswahlkriterien zu Patientenpopulation, Vergleichsgruppen und Endpunkten, sehr breite Interventionsgruppe, fehlende Beschreibung des Auswahlprozesses der Studien, fehlende zusammenfassende Angaben zu Anzahl, Verzerrungspotential und Charakteristika der eingeschlossenen Studien, aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Studien war keine Metaanalyse geplant).</p> <p>Evidenzgrad: keine Bewertung</p> | | | | |
| Eiken 2019 (39) Search period not described | address the current literature on blood flow during exercise in patients with PAD and type 2 diabetes mellitus and assess the feasibility of these methods to diagnose and grade arterial insufficiency | 9 English studies (3 prospective studies, 3 observational, 1 retrospective study, 2 narrative reviews) including 1105 non-diabetic PAD patients, 336 diabetic PAD patients, 161 diabetic patients without PAD and 69 healthy controls | Five different methods for estimation of perfusion are described in the nine studies: NIRS (N=3), TcpO ₂ (N=2), CEUS (N=1), termodilution (N=1), TcpO ₂ in combination with CEUS (N=1) and scintigraphy (N=1) vs. Not defined | Not defined |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Peripheral blood flow is different in patients suffering from combined PAD and T2DM compared with patients with only PAD because of differences in atherosclerotic lesions, increased stiffening of arteries and microvasculature abnormalities causing mainly vasodilation defects. The ABI/TBI seems unable to diagnose disease early for these patients and does not correlate well with disease severity. Equipment measuring tissue oxygenation or peripheral blood flow using CEUS, TcpO₂, or NIRS seems more efficient in correlating with disease severity and in overcoming the obstacles faced by ABI/TBI calculations. They may be the future of both diagnosing and severity grading patients with combined PAD and T2DM..”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von in englischer Sprache veröffentlichten Studien mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. sehr kurze Beschreibung der Methoden, keine Definition von Auswahlkriterien zu Vergleichsgruppen und Endpunkten, fehlende Beschreibung der Gründe für im Volltext geprüfte und anschließend ausgeschlossene Studien, nicht nachvollziehbare Bewertung des Verzerrungspotentials da keine Bewertungskriterien angegeben werden, es erfolgte keine Metaanalyse, aber die Ergebnisse der Einzelstudien zu den verschiedenen Instrumenten werden beschrieben, es erfolgte kein Vergleich der Instrumente erfolgte, aufgrund der hohen Heterogenität der Studien war keine Metaanalyse geplant</p> <p>Evidenzgrad: keine Bewertung</p> | | | | |
| <p>Kremers 2020 (40) CRD420201 57151</p> <p>Search from 2000 to 04/2019</p> | <p>comprehensive overview of biomarker testing in PAD as a first step to improve risk stratification for major adverse cardiovascular events and mortality</p> | <p>47 studies (case-control and prospective or retrospective cohort studies) comprising 21,473 patients with confirmed lower extremity PAD</p> | <p>plasma biomarker reported in multiple (> 2) studies (CRP, hs-CRP, Fibrinogen-level, D-Dimer) vs. healthy controls or patients with PAD without the outcome</p> | <p><u>Non-specified:</u> (cardiovascular) mortality major adverse cardiovascular events (myocardial infarction and appropriate treatment, stroke) major adverse limb events (amputation, revascularization).</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “. The clinical application of biomarkers to stratify patients at increased risk for adverse cardiovascular events in lower extremity PAD is urgently needed. This systematic review identifies promising candidate biomarkers representing different pathophysiological processes implicated in lower extremity PAD, including hs-CRP, NLR, fibrinogen, d-dimer, NT-proBNP, and hs-cTnT. Combining these markers for individual risk stratification might result in improved treatment choices and increased effectiveness of current treatment strategies in lower extremity PAD patients and is expected to be societally cost-effective. This strategy needs testing in management studies.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur diagnostischen Güte auf Grundlage von nicht-randomisierten Studien mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. metaanalytische Zusammenfassung nicht-adjustierter Ergebnisse, Möglichkeit des Publikationsbias aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden). Die Ergebnisse sollten vorrangig explorativ interpretiert werden, da eine Verzerrung der Effektschätzer aufgrund der fehlenden Adjustierung nicht ausgeschlossen werden kann und explorativ nach Biomarkern gesucht wurde und die fehlende</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|--|---|
| <p>Veröffentlichung von Studien ohne signifikante Ergebnisse (Publikationsbias) nicht ausgeschlossen werden kann (daher Abwertung des Evidenzgrades). Das Verzerrungsrisiko in den Einzelstudien in Bezug auf die Auswahl der Referenzgruppen und die Erfassung des Outcomes wurde als gering bewertet.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund eines möglichen Publikationsbias) (für Biomarker Adinopectin, CRP, hs-CRP, hs-cTnT, Fibrinogen-level, D-Dimer, NT-pro BNP mit geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien)</p> | | | | |
| <p>Ma 2019 (41) Search from 2009 to 01/2019</p> <p>CRD420191 27349</p> | <p>overview of recently introduced diagnostic techniques and their ability to accurately detect PAD by peripheral tissue perfusion.</p> | <p>20 primary prospective cohort studies</p> | <p>For CEUS, MRI perfusion, Near-infrared spectroscopy, transcutaneous oxygen measurement, hyperspectral imaging, laser Doppler perfusion monitoring, laser spectral contrast imaging, NIR fluorescence imaging with ICG, spectrophotometry and vascular optical tomography imaging:</p> <p>patients with PAD vs. healthy controls</p> | <p>tissue perfusion</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: not reported</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur diagnostischen Güte auf Grundlage von größtenteils prospektiven Kohortenstudien ohne metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Suche in Studienregistern oder Konferenzabstracts, fehlende Beschreibung der Rekrutierung der Vergleichsgruppen mit und ohne PAD). Vergleichende Ergebnisse zur Durchblutung in den Einzelstudien werden in einer ausführlichen Tabelle zusammengefasst, während im Text vorrangig die Studien beschrieben werden. Aufgrund der bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studien war eine Zusammenfassung der Ergebnisse nicht sinnvoll (daher Bewertung mit dem Evidenzgrad 2</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der aufgrund bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien)</p> | | | | |
| <p>Sheikh 2020 (42)</p> | <p>Efficacy and safety of intravascular ultrasound– (IVUS) versus angiography (AO)-guided peripheral vascular interventions</p> | <p>8 observational studies (one with propensity-matching) with 93,551 patients</p> | <p>intravascular ultrasound– (IVUS) vs.</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary patency • reintervention <p><u>Secondary:</u></p> |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|--|---|
| Search from 1996 to 06/2019 | (PVI) for PAD on clinical outcomes | | angiography (AO)-guided peripheral vascular interventions (PVIs) | <ul style="list-style-type: none"> • vascular complications • periprocedural adverse events • amputations • technical success • all-cause mortality • myocardial infarction |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Intravascular ultrasound-guided PVI was associated with lower periprocedural adverse events and vascular complications without a significant difference in primary patency and reintervention rates when compared with AO-guided PVI. There was no difference in rates of amputations, all-cause mortality, or myocardial infarction. Randomized controlled trials with long-term follow-up are essential to replicate these findings."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit auf Grundlage von Kohortenstudien mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials und der Verwendung adjustierter Ergebnisse) mit geringer bis bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und evtl. daraus folgender geringer Präzision der Ergebnisse zu den primären Endpunkten (daher Abwertung des Evidenzgrades).</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p> | | | | |
| Van den Hoven 2019 Search until 03/2018 | outline the current research in the field of NIR fluorescence imaging in patients with PAD and to provide directions to standardize the use of this modality | 23 articles reporting use of NIR fluorescence imaging in patients with PAD for diagnosis (9 studies), quality control after revascularization, amputation, and NIR fluorescence angiography. | Not defined | Not defined |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren (diagnosis): "The accuracy in diagnosis of PAD or CLI using NIR fluorescence imaging ranged from 67 % to 100 % with corresponding specificities of 72% to 100%. Time-related parameters, including T½, PDE10, and Td90%, were shown to be the most statistically significant parameters in varying ROIs."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von Studien zur diagnostischen Güte mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. sehr breite Suche ohne Festlegung von PICO-Kriterien, fehlende Informationen zum Ausschluss von im Volltext gesichteten Studien und fehlende Details in der Studienbeschreibung bei narrativer Studienbeschreibung) mit hoher Heterogenität und (aufgrund der geringen Fallzahl) geringen Präzision der Sensitivität und Spezifität auf Grundlage der Messung verschiedener Parameter.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und von Inkonsistenz)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| Wermelink 2021 (44) Search from 2010 to 12/2020 | provide an up to date overview of the peri-procedural applicability of currently available techniques, diagnostic accuracy of assessing tissue perfusion and the relationship with clinical outcomes | 26 studies (prospective cohort and retrospective studies) on 10 techniques to determine tissue perfusion, in patients with PAD, in a peri-procedural setting | Imaging techniques vs. conventional techniques (e.g. ABI, TBI) perfusion imaging before vs. within 24 hours of a revascularisation procedure | <u>Diagnostic accuracy</u> <u>Clinical outcomes:</u> Tissue-perfusion wound status improvement in walking distance Fontaine classification |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This systematic review provides an overview of 10 tissue perfusion techniques used before and within 24 hours after revascularisation procedures of the lower extremity to treat PAD. Within the broad inclusion criteria, only 26 articles were found to be eligible for inclusion in this review. Ideally, a tissue perfusion technique should guide the vascular surgeon or interventionalist in real time throughout the entire revascularisation procedure and be related to major clinical outcomes such as improvement in Fontaine classification and time to wound healing. The technique should be non-invasive, non-operator dependent, accurate, cost effective, and fast. At this time, evidence remains low regarding the diagnostic accuracy of these techniques. It is too early to recommend one of the currently available techniques as a decision tool in the treatment of patients with PAD. Prospective observational studies, to relate peri-interventional assessments with clinical outcomes after a certain length of follow up, are necessary as a first step in the implementation of one of these techniques into daily vascular practice."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur diagnostischen Güte, Wirksamkeit und Sicherheit auf Grundlage von prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien). Die Übersichtsarbeit beschreibt verschiedene Techniken. Aufgrund der geringen Anzahl von diagnostischen Studien ist keine Aussage zur diagnostischen Güte möglich. Auf eine Zusammenfassung der berichteten klinischen Endpunkte wurde aufgrund der hohen Heterogenität der untersuchten Verfahren verzichtet.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>ABI: ankle-brachial pressure index; AO: angiography; CLI: critical limb ischemia; CEUS: Contrast enhanced ultrasound; CRP: C-reactive protein; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; IVUS: intravascular ultrasound; NIRS: near infrared spectroscopy; PAD: peripheral artery disease; PDI: photodynamic eye; PVI: peripheral vascular intervention; RCT: randomized controlled trial; TBI: Toe-Brachial index; TcpO₂: transcutaneous oxygen pressure; T2DM: type 2 diabetes mellitus</p> | | | | |

2.4. Endovaskuläre Therapie

2.4.1. Allgemeine endovaskuläre Therapien

Zum Themenbereich endovaskuläre Therapien wurden insgesamt 11 systematische Übersichten (49-59) mit geringen bis moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 12).

Insgesamt 5 systematische Übersichten (Khan 2020, Koifman 2018, Zhou 2021, Zhou 2020a, Zhou 2020b) enthalten Netzwerk-Metaanalysen und erlauben einen Vergleich verschiedener Interventionen. Sowohl diese als auch die Übersichtsarbeit von Caradu et al. 2019 und Feng et al. 2020 basieren ausschließlich auf randomisierten Studien. Die Evidenz in vier weiteren systematischen Übersichten (Ding 2018, Tong 2020, Varetto 2019, Varela 2019) basiert auf randomisierten und nicht-randomisierten Studien.

Mit dem Evidenzgrad **1** wurden die drei systematischen Übersichten von **Zhou et al.** trotz der in Tabelle 11 zusammengefassten geringen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet. Die vier systematischen Übersichten von **Caradu 2019, Feng 2020, Khan 2020** und **Koifman 2018** wurden aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse (Caradu 2019, Feng 2020) oder moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität und inkonsistenter Ergebnisse (Khan 2020, Koifman 2018) mit dem Evidenzgrad **1-** bewertet. In den Netzwerkmetaanalysen wurde aufgrund des hochwertigen methodischen Designs auf eine weitere Abwertung der Evidenz verzichtet.

Zwei systematische Übersichten auf der Grundlage von randomisierten und nichtrandomisierten Studien (**Ding 2018, Tong 2020**) wurden mit dem Evidenzgrad **2** bewertet. Beide Bewertungen basieren auf moderaten Einschränkungen der Qualität laut Tabelle 11 und werden in Tabelle 12 begründet. Eine weitere systematische Übersicht von **Varetto 2019** wurde aufgrund der Einschränkungen der methodischen Qualität mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet.

Eine systematische Übersicht von Varela 2019 auf der Grundlage von randomisierten und nichtrandomisierten Studien wurde aufgrund der Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit, Unklarheiten in Bezug auf Studienlimitationen der Einzelstudien und Inkonsistenzen sowie einer fehlenden Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem Evidenzgrad **3** bewertet.

Eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse für primäre Endpunkte liegt für die systematischen Übersichten von Caradu 2019 (siehe Tabelle 12) vor.

Tabelle 11: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu allgemeinen endovaskulären Therapien

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|---------------|----------------|-----------|--------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Caradu 2019 | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 | 😞 ^a | 😞 ^b | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 ^d | 😊 |
| Ding 2018 | 😊 | 😞 | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^f |
| Feng 2020 | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 | 😊 ^g | 😊 | 😊 ^g | 😊 | 😊 |
| Khan 2020* | 😊 | 😞 | 😊 ^{e,h,i} | 😊 | 😞 ^a | 😞 ^{b,i} | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😞 ^{j,i} | 😞 ^{j,i} | 😊 ^f |
| Koifman 2018* | 😊 | 😞 | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 | 😞 ^a | 😊 | 😞 ^j | 😞 ^j | 😊 ^f |
| Tong 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 ^l | 😊 ^m | 😞 | 😞 | 😊 ^f |
| Varela 2019 | 😞 ⁿ | 😞 | 😊 ^{h,k} | 😞 ^a | 😞 ^a | 😞 ^a | 😊 ^c | 😞 ^a | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Varetto 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^{e,o} | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^m | 😞 | 😊 | 😊 |
| Zhou 2021* | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhou 2020a* | 😊 | 😞 | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhou 2020b* | 😊 | 😞 | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😞 | 😞 ^p | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: fehlende Beschreibung

b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

c: Keine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der Einzelstudien zum Studiendesign, Patienten, Intervention, Vergleichsgruppe und den untersuchten Endpunkten

d: Zusammenfassende Bewertung des Einflusses von Heterogenität und Studienlimitationen auf die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mit dem GRADE-Instrument

e: fehlende Beschreibung einer Suche in Referenzlisten, Studienregistern und/oder Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

f: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden

g: Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials mit dem JADAD Score (ohne detailliertere Informationen)

h: keine Informationen zum Suchzeitraum verfügbar Informationen verfügbar

i: Supplement konnte nicht geprüft werden
j: Heterogenität wird nicht beschrieben oder untersucht
k: Suche erfolgte in nur einer Datenbank (Medline)
l: fehlende Randomisierung in einer Studie wird nicht in die Bewertung einbezogen (fehlende Information zum Umgang mit Adjustierung)
m: Fehlende Berücksichtigung von möglichen Konfoundern in nicht-randomisierten Studien
n: Fehlende Beschreibung einer Vergleichsgruppe
o: es werden keine Suchbegriffe beschrieben
p: sehr kurze Beschreibung der Vergleiche und Patientenzahl je Gruppe ohne weitere Studiencharakteristika
*Network Meta-analysis; k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 12: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zu allgemeinen endovaskulären Therapien

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---------------------|--|
| Caradu 2019 (49) Search until 07/2018 | review the evidence for the use of drug-coated balloons (DCBs) in the management of femoropopliteal disease and to determine whether it is associated with improved outcomes compared with plain old balloon angioplasty (POBA) | 13 RCTs* with 2400 patients and 9 observational registries in de novo femoropopliteal lesions including 3 studies on long lesions *Bewertung des Verzerrungspotentials, Datenextraktion und der Qualität der Evidenz erfolgte nur für RCTs | DCBs vs. POBA | <ul style="list-style-type: none"> • mortality, • target lesion revascularization (TLR) • primary patency (PP) • binary restenosis • Rutherford category (RC) • ankle-brachial index (ABI) • late lumen loss (LLL), • major amputations • quality of life |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: " DCB angioplasty is an effective treatment associated with high procedural success. In a meta-analysis of industry-sponsored trials, it consistently reduced LLL, binary restenosis, and TLR compared with POBA alone in the treatment of femoropopliteal disease. Further independent, non-industry-sponsored RCTs are necessary to better delineate the role of DCBs in the treatment of infrainguinal occlusive disease."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Registrierung eines Protokolls, keine Beschreibung der Datenextraktion, fehlende Darstellung der Charakteristika der Einzelstudien), Abwertung des Evidenzgrades (mit GRADE) basiert auf der unzureichenden Präzision der Ergebnisse zur Feststellung eines Behandlungsnutzens hinsichtlich der Mortalität und Notwendigkeit von Amputationen, Behandlungsnutzen wurde für TLR, PP, binary Resenosis und teilweise für die Rutherford Kategorien gezeigt. Die Qualität der Evidenz wurde für die Verhinderung von binären Restenosen mit hoch bewertet, für Mortalität, Amputation, TLR und PP mit moderat und gering RC.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse für kritische Endpunkte)</p> | | | | |
| Ding 2018 (50) Search until 04/2017 | Evidence on the comparison between drug-eluting stent (DES) with the bare-metal stent (BMS) in the treatment of femoropopliteal artery disease (FPAD) | 9 English published (6 RCTs, 2 retrospective, 1 prospective cohort) study with 776 patients with FDAP | DES vs. BMS | <ul style="list-style-type: none"> • late lumen loss (LLL, difference in minimal lumen diameter at follow-up and at procedure completion) • binary restenosis (> 50 % percent diameter reduction), • primary patency, |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|----------------|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • freedom from target lesion revascularization (TLR) • stent fracture With a follow-up period ≥ |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “According to current evidence, DES is not superior to BMS in the treatment of FPAD. Further, larger, randomized controlled trials are needed to provide more evidence for the comparison between DES and BMS in FPAD.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien und Kohortenstudien mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Möglichkeit des Publikationsbias, da keine Suche nach unveröffentlichten Studien erfolgte), Evidenzgrad wurde mit 2 bewertet, da die meisten Studien randomisiert durchgeführt wurden, aber eine hohe klinische und bedeutsame statistischen Heterogenität (welche in teilweise in unterschiedliche Richtungen weisen) der Ergebnisse der Einzelstudien beschrieben wurde, welche in Heterogenitätsanalysen nicht geklärt werden konnte.</p> <p>Evidenzgrad: 2</p> | | | | |
| Feng 2020 (51) Search until 11/2018 | efficacy and safety of drug-eluting balloon (DEB) vs. uncoated balloon (UCB) in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease | 17 RCTs with 2706 patients with a diagnosis of femoropopliteal arterial occlusive disease | DEB vs. UCB | <ul style="list-style-type: none"> • minimal luminal diameter (MLD) • LLL • primary patency • restenosis • TLR • all-cause mortality • major adverse events • target lesion thrombosis • amputation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, the current study suggested that DEB was superior over UCB for patients with femoropopliteal arterial occlusive disease in terms of MLD, LLL, primary patency, restenosis, TLR, and major adverse events, whereas the risk of all-cause mortality, target lesion thrombosis, and amputation required further long-term follow-up RCTs to verify the treatment effects between DEB and UCB.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von RCTs mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. undifferenzierte Darstellung des Verzerrungspotentials der Studien, da die möglichen Verzerrungsquellen nicht sichtbar werden), Abwertung des Evidenzgrades basiert darauf und auf der nicht erklärten bedeutsamen Heterogenität der Effekte der Einzelstudien. Auch in den Subgruppen bleibt die Heterogenität in nahezu allen Subgruppen bedeutsam.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|---|
| Khan 2020 (52) Search date not reported | efficacy of various endovascular treatment modalities for arterial occlusive disease of the femoropopliteal segment | 23 RCTs in a patients with a new or restenotic lesion of the femoropopliteal artery | Pairwise comparison of 6 treatment modalities: 12 DCB vs. BA BMS vs. BA BMS vs. CS BMS vs. DES CS vs. BA DES vs. BA | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • freedom from TLR and • primary patency at 12 months |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "In conclusion, among endovascular treatment modalities for femoropopliteal artery disease, DCB results in the lowest need for repeat revascularization. In contrast, DES has the highest primary patency rates. TLR was significantly reduced with DCB, CS, and BMS compared to BA, and primary patency was significantly greater with DCB, DES, CS, and BMS compared to BA."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien und methodisch hochwertigen Netzwerk-Metaanalysen mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Informationen zur doppelten Extraktion der Studiencharakteristika und detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika der Einzelstudien in einer Tabelle, fehlende Darstellung, Beschreibung oder Untersuchung der Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, die sich in einer geringen Präzision der Effektschätzungen zeigt), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf diesen fehlenden Informationen zu den evtl. sehr unterschiedlichen Ergebnissen in den Einzelstudien.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit und Unklarheiten in Bezug auf Inkonsistenzen und Präzision der Ergebnisse trotz methodisch hochwertiger Datenanalyse)</p> | | | | |
| Koifman 2018 (53) Search until 09/2016 | Efficacy of treatment strategies patients with femoro-popliteal PAD | 29 RCTs with 4,820 patients | Pairwise comparison of different treatment modalities (including PTA, BMS, CS, DES, DCB, and bypass surgery) | <ul style="list-style-type: none"> • target lesion revascularization (TLR) • primary patency rates • restenosis • mortality • amputation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: " In conclusion, our study compares the different devices used for treatment of PAD and shows the advantages of the new devices and surgery over PTA in terms of restenosis and TLR. This is especially highlighted with the use of DCB, which achieves excellent results and allows additional treatments in the future in case of restenosis. However, survival in these patients is still dependent on optimal treatment of concomitant co-morbidities."</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien und methodisch hochwertigen Netzwerk-Metaanalysen mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Suche in nur einer Datenbank (Medline/PubMed), fehlende Bewertung des Verzerrungspotentials der Einzelstudien, fehlende Darstellung, Beschreibung oder Untersuchung der Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf diesen fehlenden Informationen zu den evtl. sehr unterschiedlichen Ergebnissen in den Einzelstudien.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit und Unklarheiten in Bezug auf Studienlimitationen der Einzelstudien und Inkonsistenzen trotz methodisch hochwertiger Datenanalyse)</p> | | | | |
| <p>Tong 2020 (54) CRD420191 28171 Search until 05/2019</p> | <p>efficiency and safety of drug-coated balloon angioplasty (DCB) and atherectomy with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in patients with femoropopliteal in-stent restenosis (ISR).</p> | <p>5 prospective controlled studies (of them, 4 RCTs) with 599 patients with femoropopliteal in-stent restenosis</p> | <p>DCB or debulking vs. PTA with at least 6 months follow up</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • patency • freedom from target lesion revascularization (TLR) <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical improvement by ≥ 1 Rutherford category • ankle-brachial index (ABI) • all-cause mortality • amputation <p>at 6 and 12 months</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: " In conclusion, our meta-analysis showed that DCB and LD had superior clinical (freedom from TLR and clinical improvement) and angiographic outcomes (patency rate) compared with PTA for the treatment of femoropopliteal ISR. Moreover, DCB and LD had a low incidence of amputation and mortality and were relatively safe methods. However, considering their inherent shortcomings, the combination of DA or LD with DCB was attempted to be used and had an encouraging result. Thus, a number of large-scale RCTs are needed to further evaluate the efficiency and safety of this combined method. "</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten und nicht-randomisierten Studien (betrifft DCB) mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Informationen zu Ausschlussgründen von im Volltext gesichteten Studien, für den Vergleich DCB vs. PTA wurde eine von vier eingeschlossenen Studien nicht-randomisiert durchgeführt, ohne dass dies in der Bewertung oder in den Metaanalysen der Ergebnisse berücksichtigt wurde), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf den Studienlimitationen der systematischen Übersichtsarbeit und der geringen Präzision für den 2. Vergleich (Vergleich debulking vs. PTA erfolgte in 1 multizentrischen RCT)</p> <p>Evidenzgrad: 2</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|--|---|
| Varela 2019 (55) | evidence behind each treatment modality and provides insight into future directions for optimal endovascular management of femoropopliteal in-stent restenosis (FP-ISR) | 34 prospective and retrospective studies or RCTs on patients with FP-ISR or superficial femoral artery in-stent restenosis | Individual therapies (PTA, cutting balloon angioplasty, brachytherapy, covered stent-grafts, DES, DCB, Rotarex mechanical thrombectomy, SilverHawk directional and excisional atherectomy, Pathway PV or JetStream rotational and aspiration atherectomy, and Excimer laser atherectomy) Combination therapies (laser atherectomy plus covered stent-grafts, laser atherectomy plus DCB, and SilverHawk atherectomy plus DCB) | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • primary patency • freedom from clinically-driven TLR <u>Other:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Restenosis • Re-intervention within 1 year |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: ""</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von prospektiven Studien und RCTs (genaue Anzahl wird nicht beschrieben) mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. ungenaue Definition der Einschlusskriterien ohne Festlegung der Vergleiche, Suche erfolgte in nur einer Datenbank ohne Angaben zum Suchzeitraum, fehlende Angaben zur Auswahl, Bewertung und Charakterisierung der Studien). Aufgrund der hohen Variabilität der Studien gibt die Übersichtsarbeit einen eher narrativen Überblick über geeignete Studien, der nicht unbedingt vollständig ist. Die Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der Methodik der systematischen Übersichtsarbeit und der hohen Heterogenität der eingeschlossenen Studien</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit, Unklarheiten in Bezug auf Studienlimitationen der Einzelstudien und Inkonsistenzen sowie einer fehlenden Zusammenfassung der Ergebnisse)</p> | | | | |
| Varetto 2019 (56) | Comparison of clinical results of different endovascular treatment modalities in the published literature in the last 10 years | 15 RCTs and 4 retrospective analyses with a total of 4158 patients with disabling femoro-popliteal arterial occlusive disease | POBA vs. DCB BMS vs. DES DCB vs. vs. DES. | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Primary Patency • TLR <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Technical success |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| Search from 2009 to 07/2019 | | | | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The findings of this systematic review and meta-analysis confirmed that DCB is outperforming POBA. When directly compared with DES, DCB shows benefits in terms of TLR especially for long lesions, while data on shorter segments are still missing. DES demonstrates positive results on short lesions while it failed to demonstrate superiority over BMS for longer lesions, possibly for multiple confounding factors accounting for heterogeneity in results. Randomized controlled trials aiming to determine the most effective treatment in different clinical scenarios and on a longer-term period would be useful, but the fate of drug eluting technologies will be depending in the end on the re-evaluation of existing results regarding late survival of treated patients.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von RCTs und retrospektiven Kohortenstudien mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a fehlende Beschreibung der Suchstrategie, Referenzierung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien, detaillierte Beschreibung der Studiencharakteristika und Einbeziehung nicht-adjustierter Effekte aus retrospektiven Studien in die Meta-Analysen), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf diesen Limitationen der systematischen Übersichtsarbeit.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit)</p> | | | | |
| Zhou 2021 (57) Search until 12/2020 | Efficacy of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions in intermittent claudication (ITC) in terms of technical success, primary patency, target lesion revascularization (TLR) and all-cause mortality | 16 RCTs with 3265 patients with de novo femoropopliteal lesions in intermittent claudication (ITC) | Comparison of 7 treatment modalities (BA, DCB, DA, DA-DCB, BNS, DES, BNS-DCB) | <ul style="list-style-type: none"> • technical success • primary patency at 6 and 12 months follow-up • target lesion revascularization (TLR) at 12-months follow-up • all-cause mortality at 12 months follow-up |
| <p style="text-align: center;">Balloon and atherectomy may confer advantages over other treatments for technical success; DCB may for TLR. Stent technologies confer substantial advantages regarding primary patency. Stent technologies and DA-DCB should be given priority in treating femoropopliteal lesions in IC. These results may have potential clinical implications that should be considered in the development of clinical practice guidelines and in the design of future RCTs.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ ”</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|---|--|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien und methodisch hochwertigen Netzwerk-Metaanalysen mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien, fehlende Details zur Charakterisierung der eingeschlossenen Einzelstudien in Bezug auf Interventionsgruppen und untersuchte Endpunkte), aufgrund des hochwertigen Designs und der geringfügigen Einschränkungen erfolgt keine Abwertung des Evidenzgrades. Zu prüfen ist die Überdeckung mit den anderen systematischen Übersichtsarbeiten von Zhou et al. zum Thema.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| <p>Zhou 2020a (59) Search until 06/2019</p> | <p>efficacy of multiple treatments with regard to binary restenosis, target lesion revascularization (TLR), mortality, and technical success in the femoropopliteal segment</p> | <p>45 RCTs comprising a total of 5565 patients with de novo femoropopliteal lesions</p> | <p>Comparisons between treatments for de novo femoropopliteal lesions: balloon angioplasty (BA) directional atherectomy (DA) rotational atherectomy (RA) orbital atherectomy (OA) BNS, CB, CR, CS, DCB, DES, combination therapies consisting of BA with BR (BABR), DA with DCB (DA-DCB), BNS with DCB (BNS-DCB), and BNS with CR (BNS-CR).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • technical success (absence of residual stenosis > 30 % on the final angiogram) • all-cause mortality • binary restenosis (stenosis ≥ 50 % in the treated lesion identified by computed tomography angiography, digital subtraction angiography, or a peak systolic velocity ratio ≥2.4 on duplex ultrasound; • TLR at 6,12 and 24 months |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Both DES and CS have substantial advantages in terms of binary restenosis and TLR in femoropopliteal lesions and are similar to stent technology in terms of technical success. DES performs better within 12 months after operation and CS at approximately 24 months, but neither has much advantage in terms of mortality. In contrast, CR seems to be a less effective treatment option. These results may have potential clinical implications that should be considered in the development of clinical practice guidelines or the design of future RCTs.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien und methodisch hochwertigen Netzwerk-Metaanalysen mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Suche in Studienregistern und Konferenzbänden nach unveröffentlichten Studien, fehlende Beschreibung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien, fehlende Details zur Charakterisierung der eingeschlossenen Einzelstudien in Bezug auf Interventionsgruppen und untersuchte Endpunkte), aufgrund des hochwertigen Designs und der geringfügigen Einschränkungen erfolgt keine Abwertung des Evidenzgrades. Zu prüfen ist die Überdeckung mit den anderen systematischen Übersichtsarbeiten von Zhou et al. zum Thema.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|--|
| Zhou 2020b (58) Search until 08/2019 | efficacy and safety of multiple endovascular treatments for femoropopliteal lesions | 26 RCTs including 4102 patients with femoropopliteal lesions | Comparisons of 9 treatments for femoropopliteal lesions: balloon angioplasty (BA) directional atherectomy (DA), NS, CB, CS, DCB and DES use, combination therapy consisting of DA with a DCB (DA–DCB) combination therapy consisting of an NS and DCB (NS–DCB); | <ul style="list-style-type: none"> • primary patency (freedom from target lesion revascularization) • restenosis (determined by angiographic diameter stenosis) • major amputation • all-cause mortality at 6,12 and 24 months |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “DES and CS placements have shown encouraging results in terms of primary patency for femoropopliteal lesions, DES placement performs better within 12 months after operation and CS placement at approximately 24 months, while DA seems to be less effective. DA may be better than other treatments in terms of major amputation and all-cause mortality, while NS seems to be less safe. These results may have potential clinical implications that should be considered in the development of clinical practice guidelines or the design of future RCTs.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten Studien und methodisch hochwertigen Netzwerk-Metaanalysen mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Suche in Studienregistern und Konferenzbänden nach unveröffentlichten Studien, fehlende Beschreibung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien, sehr knappe Beschreibung der Charakterisierung der eingeschlossenen Einzelstudien), aufgrund des hochwertigen Designs und der geringfügigen Einschränkungen erfolgt keine Abwertung des Evidenzgrades. Zu prüfen ist die Überdeckung mit den anderen systematischen Übersichtsarbeiten von Zhou et al. zum Thema.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| <p>ABI: ankle brachial index; BA: balloon angioplasty; BMS: bare-metal stent; CS: covered stent; DA: directional atherectomy; DCB: drug-coated balloon; DEB: drug-eluting balloon; DES: drug-eluting stent; FPAD: femoropopliteal artery disease; LLL: late lumen loss; MLD: minimal luminal diameter; OA: orbital atherectomy; PAD: peripheral arterial disease; POBA: plain old balloon angioplasty; PP: primary patency; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RA: rotational atherectomy; RC: Rutherford category; RCT: randomized controlled trial; TBI: toe brachial index; TLR: target lesion revascularization; UCB: uncoated balloon</p> | | | | |

2.4.2. Diverse endovaskuläre Therapien

Zum Themenbereich diverse endovaskuläre Therapien wurden insgesamt 10 systematische Übersichten (60-70) mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 13).

Von diesen basieren die 2 Cochrane Reviews (**Andras 2014, Jongasma 2019**) auf randomisierten Einzelstudien und wurden mit dem Evidenzgrad **1 und 2** bewertet. Die Abwertung des Evidenzgrades der systematischen Übersicht von Jongasma 2020 erfolgte aufgrund von Studienlimitationen in den Einzelstudien und der geringen Präzision der Ergebnisse. Für die systematische Übersicht von Jongasma 2020 erfolgte eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse für die bewerteten Endpunkte mit niedrig.

Alle weiteren systematischen Übersichten basieren auf Beobachtungsstudien, so dass Evidenzgrade von **2 (Olmedo 2019), 2- (Li 2020b, Meertens 2018, Ebben 2019, Giannopoulos 2019) und 3 (Jayet 2019, Jebbink 2019, Li 2020a)** vergeben wurden. Die Abwertung des Evidenzgrades erfolgte aufgrund von moderaten (Ebben 2019, Li 2020b, Meertens 2018) oder hohen (Jayet 2019, Jebbink 2019, Li 2020a) Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten oder Inkonsistenzen der Ergebnisse der Einzelstudien (Ebben 2019, Giannopoulos 2021, Li 2020a). Die Vergabe der Evidenzgrade wird in Tabelle 14 begründet.

Drei Manuskripte (71, 72) wurden im Volltext geprüft und anschließend aus der methodischen Bewertung ausgeschlossen, da diese keine systematische Übersichten sind und nicht auf einer systematischen Suche basieren. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte Studie (Bosiers 2020), eine retrospektive Auswertung von Registerdaten (Rankumar 2019) und eine gepoolte Auswertung prospektiver Studien auf der Grundlage einer Datenbank des Shockwave Medical Peripheral IVL (engl. intravascular lithotripsy) System (73) (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 13: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu diversen endovaskulären Therapien

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|-------------------|----------------|-----------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|------------------|----------------|---------------|------------------|
| Andras 2014* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Ebben 2019 | 😊 | 😊 | 😐 ^a | 😊 | 😐 ^b | 😐 ^c | 😊 | 😊 | 😐 ^{d,e} | 😐 ^d | 😊 | 😐 |
| Giannopoulos 2021 | 😐 ^f | 😐 | 😐 ^a | 😊 | 😊 | 😐 ^c | 😐 ^g | 😊 | 😊 | 😐 | 😐 | 😐 |
| Jayet 2019 | 😐 ^f | 😐 | 😐 ^a | 😊 | 😐 ^h | 😐 ^h | 😐 ^g | 😐 ^h | 😐 ^{d,e} | 😐 | 😐 | 😐 |
| Jebbink 2019 | 😐 ^f | 😐 | 😐 ⁱ | 😐 ^h | 😐 ^h | 😐 ^c | 😊 | 😐 ^h | 😐 ^{d,k} | 😐 | 😐 | 😐 |
| Jongsma 2020* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Li 2020a | 😐 ^f | 😐 | 😐 ⁱ | 😐 ^h | 😐 ^h | 😐 | 😊 | 😐 ^h | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Li 2020b | 😐 ^f | 😐 | 😐 ^a | 😊 | 😊 | 😐 ^h | 😊 | 😊 | 😐 ⁿ | 😊 | 😊 | 😐 ^o |
| Meertens 2019 | 😐 ^f | 😐 | 😐 ^a | 😊 | 😊 | 😐 ^c | 😊 | 😐 ^m | 😐 ⁿ | n.s. | n.s. | 😐 ^o |
| Olmedo 2019 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😐 ^c | 😊 | 😊 | 😐 ⁿ | 😊 | 😊 | 😊 |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😐: hohes Verzerrungsrisiko

a: fehlende Beschreibung der Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

b: Datenextraktion durch einen Autor, Kontrolle der Ergebnisse zu primären und sekundären Endpunkten durch einen zweiten Autor

c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

d: Metaanalysen werden nicht gezeigt, da als Verzerrungspotential die fehlende Adjustierung genannt wird, kann diese deren Einfluss auf die Teilergebnisse nicht abgeschätzt werden

e: Methodik (verwendete Modelle) werden nicht beschrieben

f: keine Festlegung von Vergleichsinterventionen

g: Teilweise fehlende Informationen zu Interventions- und Vergleichsgruppen sowie Angaben zu untersuchten Endpunkten und Nachbeobachtungsperioden

h: keine Beschreibung

i: kurze Beschreibung der Patientenpopulation und Intervention

j: Suche in 2 Datenbanken aus früherer Veröffentlichung (64) wurde aktualisiert (ohne Beschreibung)
k: Keine Anwendung adäquater hierarchische Methoden
l: Suche in 2 Datenbanken mit Suchzeitraum bis 2014
m: Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials ohne detailliertere Informationen zu den einzelnen Verzerrungsquellen
n: Fehlende Berücksichtigung von möglichen Konfoundern in nicht-randomisierten Studien
o: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden
*Cochrane Review; k.M. Keine Metaanalysen; n.s.: aufgrund der geringen Anzahl in die Metaanalyse einbezogener Studien nicht sinnvoll, VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 14: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zu diversen endovaskulären Therapien

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|--|---|
| <p>Andras 2014 (60) Search until 08/2013</p> | <p>efficacy of, and complications associated with, intravascular brachytherapy (IVBT) for maintaining patency after angioplasty or stent insertion in native vessels or bypass grafts of the iliac or infrainguinal arteries</p> | <p>Eight RCTs with a combined total of 1090 patients with peripheral arterial disease (PAD) who required vascular intervention that could be appropriately managed with IVBT</p> | <p>brachytherapy as an adjunct to the endovascular treatment of PAD or stenosed bypass grafts of the iliac or infrainguinal arteries vs. the procedure without brachytherapy</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primary patency or restenosis; • need for re-intervention (including target lesion revascularisation and target vessel revascularisation) <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • occlusion; • immediate success of procedure (within 30 days); • limb loss or amputation free survival; • cardiovascular death (i.e. death from any atherogenic cause, cerebrovascular accident, myocardial infarction, aneurysm, etc., including death during surgery for these conditions); • death from all causes; • complications (e.g. early thrombosis, aneurysm formation, nerve damage, malignancy, lesions secondary to use of radiation); • bleeding; • ankle brachial index (the highest systolic pressure at the ankle compared to the highest of the |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| | | | | right or left brachial systolic pressures) (ABI); <ul style="list-style-type: none"> • pain free walking distance; • maximum walking distance on treadmill; • quality of life Other: <ul style="list-style-type: none"> • Cost-effectiveness in terms of morbidity and mortality and use of resources (for example bed days) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The evidence for using peripheral artery brachytherapy as an adjunct to percutaneous transluminal angioplasty to maintain patency and for the prevention of restenosis in people with peripheral vascular disease is limited, mainly due to the inconsistency of assessment and reporting of clinically relevant outcomes. More data are needed on clinically relevant outcomes such as health related quality of life (HRQOL) or limb salvage and longer-term outcomes, together with comparisons with other techniques such as drug eluting balloons and stents. Adequately powered randomised controlled trials, health economics and cost-effectiveness data are required before the procedure could be recommended for widespread use."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74), wird in der Cochrane-Library als stabil gelistet und soll bei Veröffentlichung neuer Studien aktualisiert werden.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| Ebben 2019 (61) CRD420160 39242 Search until 06/2018 | Systematic review of the literature and review the results and reported outcomes of different CDT protocols for patients with peripheral arterial occlusions | 106 studies (19 RCTs, 38 prospective studies, 48 retrospective studies, and one mixed cohort study) with 10,643 patients with peripheral arterial occlusions undergoing CDT intervention | Comparison of different dose regimens, fibrinolytics, and techniques | <ul style="list-style-type: none"> • treatment duration, • angiographic success rate, • clinical success rate, • bleeding complications, • mortality, and • amputation rates. |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "CDT is an effective treatment for peripheral arterial occlusion with an angiographic patency rate of 75% and freedom from amputation rate of 91%. The main concern is bleeding complications, which occur in 18% of patients. Although no formal meta-analysis could be performed, the pooled results suggest lower doses of fibrinolytics lead to similar success rates at the cost of longer treatment duration but with fewer bleeding complications. There is a large variety in treatment protocols and the available literature suffers from the absence of reporting standards and from high heterogeneity; therefore, there is a need for prospective data from large series."</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|---|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der Handsuche, es werden Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten aus gepoolten Analysen berichtet, obwohl keine Metaanalysen berechnet wurden, ohne die Methodik zu beschreiben, so dass der Einfluss der Methodik und der Ergebnisse von nicht-adjustierten Ergebnissen aus nicht-randomisierten Studien nicht eingeschätzt werden kann, keine Untersuchung auf einen möglichen Publikationsbias), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der bedeutsamen Heterogenität zwischen den Einzelstudien und den beschriebenen StudienlimitationenÜbersicht zu einem sehr breiten Thema auf der Basis von randomisierten und nicht-randomisierten Studien</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund bedeutsamer Heterogenität und moderater Einschränkung der methodischen Qualität)</p> | | | | |
| <p>Giannopoul aos 2021 (62) Search until 05/2020</p> | <p>effectiveness and safety of retrograde endovascular treatment of patients with CLI and to investigate the technical success and complication rate of retrograde access</p> | <p>31 (mostly retrospective) studies with 1910 adult patients who were treated endovascularly for femoropopliteal and/or infrapopliteal lesions causing CLI</p> | <p>any type of endovascular procedures of infra-inguinal lesions, either as the initial approach or after a failed antegrade approach</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary:</u> • technical success (successful distal arterial access and crossing of the target lesion) • procedural success (successful crossing with < 30 % residual stenosis and no angiographic complications) • distal access site complications (retrograde access occlusion/ stenosis, haematoma and arteriovenous fistula formation) • <u>Secondary:</u> • peri-procedural complications (distal embolisation, flow limiting dissection, arterial spasm, all cause death, and myocardial infarction) • six month, one year, and two year outcomes (primary patency, secondary patency, target lesion revascularisation [TLR], limb |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|--------------------------------|---|
| | | | | salvage, major amputation, wound healing and survival rates) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "CLI is a difficult to treat situation with associated high morbidity and mortality, and many avenues are required to improve the prognosis of patients suffering from this severe form of PAD. In the majority of patients undergoing endovascular interventions for the treatment of CLI, a standard antegrade revascularisation approach is feasible. However, in several cases (e.g. complex lesions, morbid obesity, inability to lie flat, etc), antegrade endovascular interventions fail to restore blood flow. The results of the present study indicate that a retrograde or bidirectional, combined antegrade/retrograde approach is safe and effective, even when antegrade treatment fails. Although the technical and procedural success were favourable, the long-term outcomes of this high risk population were concerning. Therefore, although retrograde revascularisation is feasible and safe, little is known about its effectiveness over time. Thus, further prospective studies with standardised wound care and surveillance protocols are needed to investigate retrograde techniques in patients with CLI who failed antegrade revascularisation, to improve limb salvage and survival."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von meist retrospektiven Studien ohne Vergleichsgruppen mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleichsgruppen, hohe klinische Heterogenität der untersuchten Interventionen ohne adäquate Untersuchungen der daraus folgenden bedeutsamen statistischen Heterogenität, selektives Berichten und Publikationsbias können nicht ausgeschlossen werden).</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der bedeutsamen Heterogenität)</p> | | | | |
| Jayet 2019 (63) Search from 2005 to 05/2017 | to review the different therapeutics applications of lasers in arterial disease treatment | 18 articles on ELA applications in PAD, 9 articles related to atherosclerotic plaques | Aortic or visceral procedures. | <u>Not predefined:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Technical success • Primary patency • Target lesion revascularization |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The number of excimer laser applications is increasing. Laser technology represents a physical alternative to current mechanical means to treat various arterial diseases. Limitations include a concerning intra-operative embolism rate when treating PAD and a high cost. Long-term results and prospective comparative studies are lacking to validate the excimer laser as standard use in endovascular therapy."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von prospektiven und retrospektiven Studien ohne Vergleichsgruppen mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleichsgruppen, keine Beschreibung von Ausschlussgründen potentiell relevanter Publikationen und Bewertung des Verzerrungspotentials, Ergebnisse wurden ohne Beschreibung einer adäquaten Methode zusammengefasst, hohe klinische Heterogenität der untersuchten Interventionen ohne adäquate Untersuchungen der daraus folgenden bedeutsamen statistischen Heterogenität, selektives Berichten Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund hoher Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|---|
| Jebbink 2019 (64, 65) Search until 06/2017 | Evaluation of short- and long-term technical and clinical outcomes after kissing stent treatment of aortoiliac occlusive disease (AIOD) based on an individual participant data (IPD) meta-analysis | Individual patient data from 5 of 22 eligible studies including 1480 patients with aortoiliac occlusive disease (AIOD) | kissing stent treatment | <u>Primary:</u> cumulative patency at 24 months <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • patency at 30 days, 6, 12, and 60 months; • complication rate (major/minor); • improvements in Rutherford category • ABI. <u>Other:</u> predictive value of protrusion length, pre- and postdilation, stent type, and patient demographics on primary patency. |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The current KS IPD analysis has shown that acceptable patency rates can be obtained at 2-year follow-up, even in TASC D lesions, with high levels of technical success and acceptable complication rates. Guidelines with respect to treatment choices could not be developed based on the IPD dataset. However, outcome is not sex-specific and seems to improve over time, indicating that an endovascular-first approach in case of all AIOD lesions is supported by data from the current IPD analysis for KS treatment."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von individuellen Patientendaten ohne Vergleichsgruppen aus 5 von 22 geeigneten Studien mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleichsgruppen, Beschreibung der Studiena Auswahl in der Aktualisierung, Selektionsbias da nur Daten von 5 der 22 Veröffentlichungen genutzt werden konnten, die Zusammenfassung der Daten in einer Metaanalyse berücksichtigt nicht die hierarchische Clusterstruktur der Daten, es werden keine Studienlimitationen berücksichtigt).</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund hoher Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Jongsma 2020 (66) Search until 09/2019 | effects of percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting for stenotic and occlusive lesions of the iliac artery | 2 RCTs with 397 patients with stenotic and occlusive lesions of the iliac artery | percutaneous transluminal angioplasty vs. primary stenting | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Technical success of the procedure (ability to restore > 50 % of the lumen) • Incidence of complications: |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--------------------|--------------|-------------------|-----------|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Immediate (< 72 hours): e.g. dissection, thrombosis, infection, distal embolization • Delayed (> 72 hours): e.g. worsening of disease, • pseudoaneurysm formation • Symptomatic improvement: improvement in the stage of PAD according to Rutherford's criteria • Patency of the treated vessel as assessed by duplex sonography, • computed tomography angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA) or digital subtraction angiography (DSA) <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reintervention of the treated lesion • Resolution of symptoms and signs • Improvement in walking distance as reported by the patient • Improvement of quality of life • Measured claudication distance • Ankle brachial index (ABI) • Ulcer healing • Major amputation-free survival (survival without above-ankle |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|------------------------------|---------------|
| | | | | • amputation) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is insufficient evidence to make general conclusions about the effects of percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting for stenotic and occlusive lesions of the iliac artery. Data from one study indicate that primary stenting in iliac artery occlusions may result in lower distal embolisation rates (low certainty evidence). The evidence in this review, based on two studies, was assessed as low certainty, with downgrading decisions based on limitations in risk of bias, imprecision and indirectness. More studies are required to strengthen our confidence in the results.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74) auf Grundlage von 2 RCTs mit geringer Fallzahl, Abwertung des Evidenzgrades (mit GRADE) auf niedrig basiert auf einem hohen Verzerrungsrisiko in den Einzelstudien (v.a. fehlende Verblindung, Risiko von Reporting bias und Attrition bias) sowie fehlende Präzision der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl und geringen Anzahl von Ereignissen.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen in den Einzelstudien und geringer Präzision)</p> | | | | |
| Li 2020a (67) Search until 01/2014 | summarize and evaluate contemporary published evidence for the treatment of lower limb ISR with DEB | studies (case report to RCT) in animals and humans on the treatment of peripheral ISR with DEB | Drug-eluting balloons (DEBs) | Not defined |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Further studies and trials will need to provide positive long-term data with improved study designs and sample sizes before drug eluting balloons can be proven safe and effective in the treatment of in-stent restenosis. For analytical and evidence generating purposes, it is also advisable for different research teams to standardize their study designs, especially in terms of adopting more universally accepted end points such that different studies can become more comparable to one another. Ongoing randomized controlled trials comparing DEB therapy against conventional PTA for superficial femoral ISR are mostly due for completion within the next few years and hence it is hopeful that in the near future, meta-analyses of RCT will gradually emerge and shed more light with better evidence to show whether DEB is truly the method of choice for lower limb ISR.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von einem breiten Spektrum von Studiendesigns (von Tiermodellen über Fallstudie bis zu RCTs) mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleichsgruppen, Suche bis 2014 in 2 Datenbanken, keine Beschreibung zur Auswahl und Extraktion der Studien, keine Bewertung des Verzerrungspotentials), Metaanalysen konnten aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Einzelstudien nicht gerechnet werden</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der hohen Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und der bedeutsamen Heterogenität der Einzelstudien)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|---|
| Li 2020b (68) Search from 2010 to 11/2018 | efficacy of different debulking devices in the treatment of femoropopliteal in-stent restenosis (FP-ISR) | 12 studies (RCTs, cohort studies, and retrospective studies) with 743 patients with FP-ISR | debulking devices (laser or mechanical) (no comparison) | <ul style="list-style-type: none"> • primary patency, • freedom from TLR |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Although the DCB has become the treatment of choice for FP-ISR, debulking devices have shown promising results in the midterm. A debulking device combined with a DCB has shown favorable results in treating complex FP-ISR lesions and is becoming the treatment of choice for managing these challenging lesions (ie, long lesions and occlusive lesions).”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von randomisierten, prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien ohne Vergleiche (beschreiben wird die Häufigkeit des Auftretens) mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleichsgruppe und Adjustierung verhindert Vergleich der 2 Behandlungsoptionen, im Volltext geprüfte potentiell relevante Studien werden nicht weiter beschrieben),</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit)</p> | | | | |
| Meertens 2018 (69) Search until 04/2017 | Efficacy and safety of transradial access in the management of aortoiliac, femoral, and popliteal artery disease | 19 studies (4 prospective cohort studies, 1 retrospective matched cohort study, 3 retrospective cohort studies, 2 case-control studies, 3 case series, and 6 case reports) including 1 to 156 patients with transradial access for lower limb interventions | Comparison of the transradial access with the transfemoral access for endovascular revascularization in the aortoiliac and femoropopliteal segments | <u>Primary:</u> procedure success and complications <u>Secondary:</u> LOS fluoroscopy and procedure times and contrast volume |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The transradial access for peripheral endovascular revascularization is a feasible and safe alternative to the conventional transfemoral route with potentially lower complication rates. Randomized controlled trials assessing procedural success, safety as well as cost benefits, are required to further validate the use of the transradial access in lower limb interventions.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von nichtrandomisierten Studien (bis zu Fallberichten) zum technischen Erfolg und Komplikationen in der Durchführung der Intervention mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Festlegung von Vergleichsgruppen, ausschließlich zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials, keine Berücksichtigung von adjustierten Ergebnissen in den Metaanalysen zum Vergleich verschiedener Behandlungsoptionen).</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Olmedo 2019 (70) | safety and efficacy of bivalirudin versus heparin as the procedural anticoagulant | 11 retrospective observational studies with 20,137 patients with PAD | Bivalirudin vs. unfractionate heparin | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • all-cause mortality • overall bleeding events |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|--|--|
| CRD420170 81102 Search until 12/2017 | agent in patients undergoing percutaneous peripheral intervention | undergoing percutaneous peripheral intervention | as the procedural anticoagulant agent | <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • major bleeding, • minor bleeding • blood transfusion • myocardial infarction • stroke • intracranial bleeding • access site complications • amputations and • procedural success • at the longest available follow-up |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Our meta-analysis suggests that use of bivalirudin compared to Heparin for PPI is associated with lower all-cause mortality, bleeding, and access site complications. Further large randomized trials are needed to confirm current results.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von retrospektiven (nicht-RCTs) mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. der Zusammenfassung nicht-adjustierter Ergebnisse in den Metaanalysen)</p> <p>Evidenzgrad: 2</p> | | | | |
| <p>AIOD: aortoiliac occlusive disease; ABI: ankle brachial index; CDT: catheter directed thrombolysis; CLI: critical limb ischaemia; DEB: drug-eluting balloon; IPD: individual patient data; ISR: in-stent restenosis; IVBT: intravascular brachytherapy; PAD: peripheral arterial disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomized controlled trial</p> | | | | |

2.5. Konservative Therapien

2.5.1. Lipidtherapie

Zum Themenbereich Lipidtherapie wurden insgesamt 2 systematische Übersichten (75, 76) mit geringen bis moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet.

Die zwei systematischen Übersichten (**Kokkinidis 2020, Pastori 2020**) basieren zum größten Teil auf nicht-randomisierten prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien und wurden mit dem **Evidenzgrad 2 (bzw. 2-)** bewertet. Beide systematische Übersichten wurden auf Grundlage eines registrierten Protokolls durchgeführt und weisen geringe bis moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Diese basieren vorrangig auf einer unklaren Einbeziehung adjustierter Ergebnisse der Einzelstudien. Der Evidenzgrad wurde auf der Basis der in Tabelle 15 zusammengefassten moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersichten in der Arbeit von Kokkinidis et al. 2020 auf den Evidenzgrad 2- abgewertet. Die Arbeit von Pastori et al. 2020 wurde mit dem Evidenzgrad 2 bewertet (siehe Tabelle 16).

Eine weitere Arbeit zur aktuellen Evidenz im Lipidmanagement (Rymer 2021, (77)) wurde aufgrund der fehlenden Beschreibung zur Zusammenstellung der Evidenz nicht bewertet, kann aber selbstverständlich in den Hintergrundtexten genutzt werden. Empfehlungen aus den genannten Leitlinien können in Form einer Adaptation der Empfehlungen unter Übernahme des Evidenz- und Empfehlungsgrades unverändert (übersetzt) übernommen werden (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 15: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Lipidtherapie

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|-----------------|------|-----------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Kokkinidis 2020 | 😊 | 😊 | 😐 ^a | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 | 😐 ^c | 😐 ^d | 😞 ^e | 😞 ^e | 😊 |
| Pastori 2020 | 😊 | 😊 | 😐 ^a | 😊 | 😐 ^f | 😞 ^b | 😊 | 😊 | 😐 ^d | 😐 ^g | 😊 | 😊 |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und/oder Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nicht berichtet
c: Beurteilung erfolgte durch 2 unabhängige Reviewer mit einer adäquaten Technik (ROBINS-I tool), aber es wurden keine Ergebnisse berichtet
d: es bleibt unklar, ob Metaanalysen auf adjustierten Effektschätzern basieren
e: Ursache der moderaten bis bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien werden nur sehr kurz oder nicht diskutiert
f: nicht beschrieben
g: bei moderater Heterogenität wurde ein geeignetes Modell gewählt und eine Metaregression gerechnet, es fehlen Angaben zur Quantifizierung der Heterogenität und zur Beurteilung des Einflusses des Verzerrungspotentials

VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 16: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur Lipidtherapie

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|------------------------|--|
| Kokkinidis 2020 (75) Search until 04/2019 | efficacy of statin therapy in patients with CLI | 19 studies (4 prospective and 15 retrospective cohorts studies) including 26,985 patients with CLI | Statins vs. no statins | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • amputation rates • all-cause mortality <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • primary patency rates • amputation-free survival • major adverse cardiac or cerebrovascular events (MACCE) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Our meta-analysis shows that statin use is associated with decreased amputation and mortality rates, among other improved outcomes in patients with CLI. Given the very high short-term risk that these patients face for amputation and mortality, more research is warranted on this topic. Because of the known benefit of statins in atherosclerotic disease, it is unlikely that an RCT would be conducted, but future studies should try to shed light into the specific statin subtypes and dosage, and the additional medical optimization of care that should be given to CLI patients in order to achieve optimal outcomes.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. aufgrund der unklaren Bewertungsergebnisse zum Verzerrungspotential, dem unklaren Einbezugs adjustierter Ergebnisse der Kohortenstudien und fehlenden Untersuchungen zur Heterogenität). Trotz bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien zeigen fast alle Studien einen positiven Effekt, so dass keine Abwertung aufgrund von eingeschränkter Konsistenz der Ergebnisse erfolgte.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Pastori 2020 (76) Search until 03/2019 | association of statin use with major adverse limb events in patients with PAD | 51 studies (2 RCTs, 20 prospective and 29 retrospective cohort studies) with 138,060 PAD patients | Statins vs. no statins | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • amputation • graft occlusion/revascularization <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • all-cause death • composite CV endpoints • CV death • stroke. |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|-----------|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Statins reduce the incidence of MALE, all-cause, and CV mortality in patients with PAD. In PAD, a high proportion of MALE events and deaths could be prevented by implementing a statin prescription in this patient population."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zum größten Teil auf Grundlage von prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. aufgrund des unklaren Einbezugs adjustierter Ergebnisse der Kohortenstudien). Trotz bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien zeigen fast alle Studien einen positiven Effekt, so dass keine Abwertung aufgrund von eingeschränkter Konsistenz der Ergebnisse erfolgte.</p> <p>Evidenzgrad: 2</p> | | | | |
| <p>CLI: critical limb ischemia; PAD: peripheral artery disease; RCT: randomized controlled trial</p> | | | | |

2.5.2. Antithrombotische Therapien

Zum Themenbereich antithrombotische Therapien wurden insgesamt 12 systematische Übersichten mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 17).

Insgesamt 8 systematische Übersichten (Ambler 2020, Beiswenger 2018, Chiarito 2020, Liao 2020, Navarese 2018, Savarese 2020, Zlatanovic 2022, Zhang 2020) enthalten Metaanalysen und erlauben einen Vergleich verschiedener Interventionen. Insgesamt 5 Studien basieren ausschließlich auf RCTs (Schindewolf 2020, Savarese 2020, Bauersachs 2020, Zhang 2020, Chiarito 2020). Die weiteren Studien basieren auf zu großen Teilen auf randomisierten, schlossen aber auch nicht-randomisierte Studien ein (Kohortenstudien und retrospektive Studien).

Mit dem Evidenzgrad **1** wurden die systematischen Übersichten von **Savarese et al. 2020** und der Umbrella-Review von **Ambler et al. 2020** trotz der in Tabelle 17 zusammengefassten geringen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet. Für beide Arbeiten liegen Bewertungen des Vertrauens in die Ergebnisse mit dem GRADE-System vor (siehe Tabelle 18). Drei systematische Übersichten (**Bauersachs 2020, Chiarito 2020, Zhang 2020**) wurden aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität mit dem Evidenzgrad **1-** bewertet. Der Evidenzgrad wurde bei Chiarito 2020 aufgrund von Indirektheit abgewertet, da Patienten mit Arteriosklerose eingeschlossen wurden.

Vier systematische Übersichten (**Beiswenger 2018, Liao 2020, Quereshi 2020, Schindewolf 2020**) wurden mit dem **Evidenzgrad 2** bewertet. Die Bewertungen basieren auf moderaten Einschränkungen der Qualität zusätzlich zu Inkonsistenzen der eingeschlossenen Studien (Schindewolf 2020, Beiswenger 2018) laut Tabelle 17 und werden in Tabelle 18 begründet. Ziel der systematischen Übersichtsarbeit von Quereshi et al. 2020 war die narrative Beschreibung von randomisierten Studien zu antithrombotischen Therapien bei arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten, so dass zwischen den Studien bedeutsame Inkonsistenzen auftraten. Diese Arbeit enthält keine Ergebnisse und kann daher allein nicht zur Formulierung von Empfehlungen genutzt werden.

Die Übersichtsarbeit von **Navarese et al. von 2018** wurde aufgrund des Studiendesigns der eingeschlossenen Studien, da Patienten aus retrospektiven Studien einen Großteil der eingeschlossenen Probanden ausmachen, und aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität mit dem **Evidenzgrad 2-** bewertet. **Zlatanovic et al. 2022** schlossen in ihrer prognostischen systematischen Übersicht prospektive Kohortenstudien ein. Die Bewertung mit dem Evidenzgrad 2 basiert auf den moderaten methodischen Einschränkungen und Studienlimitationen in den eingeschlossenen Studien.

Mit Evidenzgrad **3** wurde eine Arbeit bewertet (**Harky 2019**). Diese Arbeit basiert auf einer umfangreichen Suche, erfüllt aber viele der Qualitätskriterien nicht und wurde aufgrund dieser hohen methodischen Qualitätseinschränkungen abgewertet.

Eine Arbeit (Ambler 2021, (78)) wurde nicht auf Basis einer systematischen Suche, sondern einer Netzwerk-Meta-Analyse zweier bekannter RCTs erstellt, kann aber selbstverständlich in den Hintergrundtexten genutzt werden. Diese Arbeit wurde aus der Bewertung ausgeschlossen.

Tabelle 17: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu antithrombotischen Therapien

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|------------------|------|----------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Ambler 2020* | 😊 | 😊 | 😐 ^a | 😊 | 😊 | 😐 ^b | 😐 ^c | 😐 ^d | 😊 ^e | 😊 ^e | 😊 ^e | 😊 ^e |
| Bauersachs 2020 | 😊 | 😐 ^f | 😐 ^a | 😊 | 😐 ^g | 😐 ^b | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Beiswenger 2018 | 😊 | 😞 | 😐 ^h | 😊 | 😊 | 😐 ^b | 😐 ⁱ | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 |
| Chiarito 2020 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😐 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^j | 😊 | 😊 ^j |
| Harky 2019 | 😞 | 😞 | 😞 | 😞 | 😞 | 😞 | 😐 ^c | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Liao 2020 | 😊 | 😞 | 😐 | 😊 | 😞 | 😞 | 😞 ^k | 😐 ^d | 😐 ^l | 😊 | n.s. | n.s. |
| Navarese 2018 | 😊 | 😞 | 😐 ^h | 😊 | 😊 | 😐 ^b | 😊 | 😞 ^m | 😊 | 😞 ⁿ | 😊 | 😊 |
| Qureshi 2020 | 😊 | 😊 | 😐 ^a | 😐 ^o | 😊 | 😐 ^b | 😐 ^c | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Savarese 2020 | 😊 | 😞 | 😐 ^h | 😊 | 😐 ^f | 😞 | 😊 | 😐 ^d | 😊 ^e | 😊 ^e | 😊 ^e | 😊 ^e |
| Schindewolf 2020 | 😊 | 😐 ^f | 😐 ^a | 😊 | 😐 ^f | 😐 ^b | 😐 ⁱ | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Zhang 2020 | 😊 | 😞 | 😐 ^p | 😊 | 😞 ^p | 😐 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 |
| Zlatanovic 2022 | 😊 | 😞 | 😐 ^a | 😊 | 😊 | 😐 ^b | 😊 | 😐 ^d | 😊 | 😊 | 😊 | 😐 ^q |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: fehlende Beschreibung der Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potenziell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

c: Studiencharakteristika wurden beschrieben, wobei Details fehlen (wahrscheinlich aufgrund der großen Anzahl der eingeschlossenen Studien)

d: Verzerrungspotential wurde mit einem angemessenen Tool bewertet, jedoch nicht ausführlich beschrieben und diskutiert.

e: es erfolgte eine Bewertung mit GRADE

f: Beschreibung der Erstellung des systematischen Protokolls nach relevanten Richtlinien, keine Publikation des Protokolls, detaillierte Beschreibung der Inhalte oder Änderungen

g: Datenextraktion durch einen Autor, Kontrolle der Ergebnisse zu primären und sekundären Endpunkten durch einen zweiten Autor

h: keine Bereitstellung einer ausführlichen Suchstrategie, keine Kontaktierung von Experten, keine Grey-Literatur und Studienregistersuche

i: fehlende Beschreibung des Studiensettings und der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten

j: Verwendung adäquater Methoden, Ergebnisse wurden im nicht verfügbaren Supplement zusammengefasst

k: basale Beschreibung der Studien vorhanden mit Ausnahme der Studienpopulationen

l: niedriges VZR für RCTs, keine Beschreibungen der Methodik und Confounder-Adjustierung für Kohortenstudien, Ergebnisse werden separat beschrieben

m: Beschreibung der Methodik aber keine Beschreibung der Ergebnisse

n: keine Beschreibung

o: 50 % der ausgeschlossenen Studien wurden von einem zweiten Autor kontrolliert, potenziell geeignete Studien wurden von zwei Autoren bewertet

p: keine ausführliche Darstellung der Suchergebnisse, keine Kontaktierung von Experten

q: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden

*Umbrella-Review; k.M.: keine Metaanalyse; n.s.: aufgrund der geringen Anzahl in die Metaanalyse einbezogener Studien nicht sinnvoll, VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 18: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der antithrombotischen Therapien

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|--|
| Ambler 2020 (79) CRD420170 84223 Search until 01/2019 | Safety and efficacy of antiplatelet therapy in patients with PAD | Systematic umbrella review including 28 meta-analyses (21 of only RCTs, 7 of RCTs + cohort studies) that comprised 121 RCTs involving 72,181 patients (cohort studies were excluded from analysis) | Any antiplatelet therapy vs. another therapy | <u>Primary:</u> 33 unique safety and efficacy outcomes including different variations of: <ul style="list-style-type: none"> • BE • amputation • bypass patency • CV events • stroke • walking distance • ankle: brachial pressure index • side-effects |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Antiplatelet monotherapy has minimal clinical benefit for asymptomatic peripheral artery disease, and limited benefit for symptomatic disease, with a clear risk of major bleeding. There is a lack of evidence to guide antiplatelet prescribing after peripheral endovascular intervention."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Umbrella („Schirm“) Übersicht, die die Evidenz verschiedener Meta-Analysen basierend auf RCTs beschreibt. Es bestehen geringe methodische Einschränkungen (im Bereich der systematischen Suche, mangelnde Liste der ausgeschlossenen Studien, fehlender Bericht von Details in der Studienbeschreibung und Bewertung des Verzerrungspotentials) die auf den enormen Umfang der eingeschlossenen Daten zurückzuführen sind. Die Heterogenität der Studien wurden adäquat beschrieben und aufgearbeitet, aufgrund fehlender Informationen in den betrachteten Meta-Analysen sowie Heterogenität wurde jedoch nicht über wichtige Details wie Dosierungen und Therapiedauer verglichen. Es erfolgte eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse verschiedener Endpunkte mit GRADE. Diese wurde mit hoch (Blutungen, Schlaganfall, kardiovaskuläre Todesfälle), in der Regel mit moderat (z.B. (nicht)kardiovaskuläre Todesfälle infolge der Intervention, kummulative kardiovaskuläre Ereignisse) oder niedrig (z.B. Nebenwirkungen) bewertet.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| Bauersachs 2020 (80) Search until 03/2018 | Evaluate therapeutic approaches in the prevention of atherothrombotic events | 4 RCTs involving 88,632 patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery | anticoagulants and antiplatelet therapies vs. other therapies | <u>Efficacy:</u> Mortality, amputations, heart failure, Unstable angina, revascularization, bypass graft failure (occlusion), stent thrombosis major adverse limb |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| | | | | events, venous thromboembolism, haemorrhagic stroke, chronic limb ischaemia <u>Safety:</u> major or severe bleeding, fatal bleeding, intracranial bleeding. Bleeding requiring re-operation, bleeding requiring hospitalisation, gastrointestinal bleeding, discontinuations |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This systematic review of efficacy and safety of interventions to prevent atherothrombotic events in patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease highlighted the limited evidence available and revealed population heterogeneity between trials. Clopidogrel alone and clopidogrel plus ASA did not demonstrate superiority over ASA alone. The addition of rivaroxaban to ASA may increase the risk of bleeding. Rivaroxaban and ASA may offer patients significant additional benefits compared to ASA alone.</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 4 randomisierten Studien mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. aufgrund mangels eines Studienprotokolls, einfacher Datenextraktion, fehlende Listung der ausgeschlossenen Studien). Die Ergebnisse sowie die Heterogenität der Studien werden adäquat beschrieben. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet, dennoch wurden wichtige Details wie Dosierungen und Therapiedauer beschrieben und diskutiert.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| Beiswenger 2018 Search from 01/1990 to 06/2017 | Efficacy, duration, and safety of DAPT in patients with PAD to identify the knowledge gap that needs to be addressed in future studies | 14 studies including 10 RCTs, 1 observational cohort study and 3 retrospective studies on an undisclosed number of patients with peripheral arterial disease | MAPT vs. DAPT short-term DAPT vs long-term DAPT | <u>Efficacy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • major adverse events • major adverse cardiac and cerebrovascular events • major adverse limb events • mortality rates/ survival rates <u>Safety:</u> bleeding outcomes: |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|---|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • BARC (Bleeding Academic Research Consortium) • CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Major Prevent Recurrent Events) • GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) • TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "DAPT appears to be beneficial for preventing thrombosis after revascularization in PAD. However, the durations of DAPT use in these studies are heterogeneous, suggesting that more high-quality data ideally from RCTs are needed to empirically determine the optimal duration of DAPT use."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 10 RCTs, 1 Kohortenstudie und 3 retrospektiven Studien mit leichten bis moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlendes Protokoll, Lücken in der Beschreibung der eingeschlossenen Studien, fehlende Untersuchung von Publikationsbias). Die in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien eine bedeutsame Heterogenität auf.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund des Einschlusses von nicht-randomisierter Studien und Heterogenität der Studien)</p> | | | | |
| <p>Chiarito 2020 CRD42018115037 Search up to 12/2019</p> | <p>Comprehensive synthesis of effect estimates and quality of evidence to compare P2Y12 inhibitor monotherapy with aspirin monotherapy for secondary prevention in patients with established atherosclerosis.</p> | <p>9 RCTs were involving a total of 42,108 patients with atherosclerosis, of them a subset of 6,452 patients had PAD</p> | <p>P2Y12 inhibitor monotherapy vs aspirin monotherapy</p> | <p><u>Primary endpoints:</u> Ischaemic endpoints: (myocardial infarction, stroke)</p> <p><u>Co-primary endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • all-cause death • vascular death <p><u>Secondary endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • any bleeding • major bleeding |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, compared with aspirin monotherapy, P2Y12 inhibitor monotherapy is associated with a lower risk of myocardial infarction and a comparable risk of stroke among patients with established atherosclerosis. The benefit favouring P2Y12 inhibitor monotherapy is, however, of debatable clinical relevance in view of the high number needed to treat to prevent a myocardial infarction and the absence of any effect on all-cause and vascular death.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf Grundlage von 9 RCTs zum Therapievergleich von P2Y12-Inhibitor Monotherapie im Vergleich mit einer Aspirin-Monotherapie als Sekundärprävention bei Arteriosklerose. Darunter befanden sich auch 6,452 PatientInnen mit pAVK, die allerdings nicht in einer Subgruppenanalyse gesondert betrachtet wurden. In keiner der Studien lag der Anteil der pAVK Patienten über 38 % (daher Abwertung des Evidenzgrades. Das Supplement konnte nicht geprüft werden, sodass die Ergebnisse Analyse des Verzerrungspotentials, Publikationsbiases und der systematischen Suche nicht abschließend zu bewerten waren, die Methodik war jedoch adäquat beschrieben.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund von Indirektheit)</p> | | | | |
| <p>Harky 2019 (83) Search time frame not mentioned</p> | <p>Evidence of anti-platelet and anti-coagulant therapies on the optimum management of patients with PAD</p> | <p>17 studies including 12 RCTs, 4 systematic reviews with meta-analyses, 1 observational cohort study including 72,974 patients with PAD</p> | <p>The comparison was not pre-defined. The authors described results on different anti-platelet and anti-coagulant therapy options (including as MAPT and DAPT).</p> | <p>Outcomes were not predefined. The authors extracted the outcomes they found in the included studies. These included efficacy and safety outcome:</p> <p><i>Efficacy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE • Revascularization surgery • Amputation • Mortality • CLI • Stenosis • ALI • MALE <p><i>Safety:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Major bleeding • GI bleeding • Bleeding (general) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|--------------------|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • GI disturbance (and bleeding) • Severe/life-threatening bleeding |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "PAD is a complex and multifactorial clinical condition. The use of dual anti-platelets, such as aspirin and clopidogrel, are the key in preventing major cardiovascular events as well as stroke and death. Utilization of anti-coagulation such as DOAC's as additional parameters for the prevention of disease progression, is paramount. Eventually, the choice of either DAPT or combined anti-coagulation with anti-platelets should be carefully considered, particularly following the most recent published debatable studies."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Bei dieser Studie handelt es sich trotz einer umfangreichen Suche in 6 Datenbanken um eine nicht-systematische Übersichtsarbeit. Damit gehen erhebliche methodische Qualitätseinschränkungen einher (Keine im Vorfeld definierten PICO Kriterien, mangelnde Informationen zur Suche, Studienauswahl, -extraktion, -ausschluss, keine Betrachtung der Verzerrungspotentiale). Damit geht auch eine große Heterogenität der eingeschlossenen Studien einher, die die Autoren adressieren, indem sie die Ergebnisse narrativ berichten. Positiv hervorzuheben ist der Einschluss qualitativ hochwertiger Studien (16/17 sind systematische Übersichtsarbeiten und RCTs) auf deren Basis Evidenz für die antithrombotische Therapie von pAVK Patienten generiert werden kann.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund hoher methodischer Qualitätseinschränkungen)</p> | | | | |
| Liao 2020 (84) Search until 12/2019 | Efficacy and safety of NOACs compared with warfarin in patients with AF and PAD | 6 studies (3 post hoc analyses of RCTs and 3 cohort studies) involving an unreported number of patients | NOACs vs. warfarin | <u>Primary:</u> (1) thromboembolic events <ul style="list-style-type: none"> • stroke or systemic embolism • ischemic stroke • MI (2) Bleeding including <ul style="list-style-type: none"> • major bleeding • major or non-major clinically relevant bleeding • intracranial bleeding (3) all-cause death and CV death. |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Based on current publications, AF patients with PAD have similar thromboembolic and bleeding risk but are at increased risk of death compared with those without PAD. NOACs are associated with comparable risk of thromboembolic events, bleeding, and death compared with warfarin, suggesting that the use of NOACs has similar effects as warfarin use in AF patients with PAD. Further randomized and prospective studies are necessary to assess this topic in greater detail."</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|------------------------------|--|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von post hoc Analysen randomisiert kontrollierter Studien sowie Kohortenstudien mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. aufgrund mangels eines Studienprotokolls, ungenaue Auskünfte zur Datenextraktion, knappe Studienbeschreibung, fehlende Listung der ausgeschlossenen Studien, sowie fehlende Beschreibung von Methodik und Adjustierung der Kohortenstudien). Die Ergebnisse aus randomisierten Studien und Kohortenstudien werden gepoolt sowie in Subgruppen berichtet. Die Effekte der verschiedenen Therapieregime zeigen meist nur geringe Unterschiede.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität und des Designs der Einzelstudien)</p> | | | | |
| <p>Navarese 2018 (85)</p> <p>Search until 09/2017</p> | <p>Effects on clinical outcomes of DAPT versus SAPT in patients with symptomatic PAD treated medically or invasively</p> | <p>10 studies (7 RCTS, 1 cohort study, 2 retrospective studies) involving 66,194 patients with PAD</p> | <p>DAPT vs. SAPT</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mortality <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • peripheral revascularization • myocardial infarction • major bleeding • risk of limb amputation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The present meta-analysis shows that DAPT, as compared to aspirin monotherapy, significantly reduces all-cause mortality and revascularizations patients with PAD. These benefits have been achieved with no substantial increase in the bleeding risk. Therefore, the combination of aspirin with a second antiplatelet agent should be regarded as the main- stay antiplatelet therapy in patients with PAD, irrespective of whether they undergo invasive revascularization or are treated medically. Impact on daily practice: SAPT with aspirin or another antiplatelet agent is indicated to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, and vascular death in individuals with symptomatic peripheral artery disease. The main findings of this large-scale meta- analysis including 66,194 patients are that DAPT in comparison with SAPT in symptomatic PAD is associated with: 1) a significant mortality reduction; 2) a significant lower number of repeated revascularizations; 3) no significant increase of major bleeding complications. Based on this meta-analysis, a randomized study adequately powered for clinical outcomes exploring the impact of DAPT in the overall PAD population is warranted.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 10 Studien (2 retrospektiven Studien, 1 Kohortenstudie und 7 RCTs mit insgesamt 66,194 pAVK Patienten) mit einer hohen Wichtung der retrospektiven Studien für den primären Outcome aufgrund hoher Fallzahlen mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. keine Bewertung der Verzerrungspotentiale)</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität und hoher Wichtung der retrospektiven Studien in den Metaanalysen)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|--|
| Qureshi 2020 (86) Search until 01/2019 | To examine antiplatelet and anticoagulant (antithrombotic) use as co-interventions in randomised trials of peripheral arterial endovascular intervention to compare regimens, try to understand choices made, and examine the trends over time | 94 RCTs with participant with peripheral arterial disease undergoing any endovascular arterial intervention | Antithrombotic therapy protocols, classed as periprocedural (preceding and during intervention), immediate post-procedural (up to 30 days following intervention), and maintenance post-procedural (therapy continuing beyond 30 days) | Systematic review of protocols, rather than outcomes. The equivalent of outcomes are the antiplatelet or anticoagulant protocols in the included trials |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Randomised trials comparing different types of peripheral endovascular arterial intervention have a high level of heterogeneity in their antithrombotic regimens. Antiplatelet therapy needs to be standardised in trials comparing endovascular technologies to reduce potential confounding. To do this, an independent randomised trial specifically examining antiplatelet therapy following peripheral arterial endovascular intervention is needed."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 94 RCTs, welche die Qualität und Vergleichbarkeit von randomisierten Studien zu antithrombotischen Therapien, bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit narrativ beschreibt. Diese Übersichtsarbeit dient der allgemeinen Gütebewertung randomisierter Studien zum Thema, ohne klinische Schlüsse zu Therapieempfehlungen nahelegen. Die Studien selbst hat geringe methodische Mängel in den Bereichen der systematischen Suche, Studiena Auswahl, Darlegung ausgeschlossener Studien und detaillierter Beschreibung der Studienpopulationen.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der sehr bedeutsamen Heterogenität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| Savarese 2020 (87) Search until 01/2019 | To assess the efficacy and safety of antithrombotic and, especially, more intense antithrombotic therapy in reducing need for acute limb revascularization and amputation | 7 RCTs with 30,447 patients with chronic lower extremity artery disease | More vs. less intense antithrombotic therapy (more vs. less intense single-antiplatelet therapy (SAPT); dual-antiplatelet therapy vs. SAPT; dual antithrombotic therapy vs. SAPT or oral anticoagulant) | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Limb amputation • Lower limb revascularization <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Myocardial infarction • Stroke • All-cause death • Cardiovascular death • Major bleeding |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|------------------------------------|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “An antithrombotic and more intense antithrombotic therapeutic regimen reduces limb amputation and revascularization in chronic lower extremity artery disease patients, as well as risk of stroke, but increases the risk of bleeding. These findings may foster changes in clinical practice, while encouraging future randomized trials powered specifically on major adverse limb event outcomes in chronic lower extremity artery disease patients.</p> | | | | |
| <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards PRISMA Richtlinien auf Grundlage von 7 RCTs mit hoher Fallzahl, guter Bearbeitung von Fragen zur Studienqualität, Heterogenität und Verzerrungspotential der Meta-Analyse. Geringe Mängel befinden sich im Bereich der Durchführung und Beschreibung der systematischen Suche, Datenextraktion und detaillierten Verzerrungspotentialbewertung der Einzelstudien. Auf eine Abwertung des Evidenzgrades wurde aufgrund der Qualität und hohen Fallzahlen der eingeschlossenen Studien sowie der geringen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien verzichtet. Es erfolgte eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse für verschiedene Endpunkte mit dem GRADE-System. Dieses wurde mit hoch (Revaskularisation, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Major Blutung) oder moderat (Amputation, Gesamt und kardiovaskuläre Todesfälle) bewertet.</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| <p>Schindewolf 2020 (88) Search until 09/2016</p> | <p>Efficacy and safety of available antithrombotic treatment options after peripheral revascularization</p> | <p>16 RCTs including a non-reported total number of patients with PAD</p> | <p>SAPT, DAPT, VKA, or placebo</p> | <p><u>Primary:</u> Individual outcome parameters</p> <ul style="list-style-type: none"> • MI • Ischemic stroke • CV death • Major limb events (i.e. ALI or amputation of a vascular etiology) • Bes: major Bes, moderate Bes, minor Bes, fatal Bes, and other Bes (such as gastrointestinal Bes and intracranial Bes) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In total, 16 RCTs (reported by 17 publications) were identified, investigating various antithrombotic therapies. Despite currently available antithrombotic treatments, patients with PAD following revascularization are still at risk of MACE and MALE. Although some current treatment options help prevent CV events, they are only modestly effective, and an underlying thrombotic risk remains. The clinical evidence identified is not considered to be of high quality, given the limited amount of data reported on treatment effects of investigated interventions and a large amount of data is not contemporary. This highlights the need for high-quality studies, better treatment recommendations, and new treatment options that will help guide treatment and optimize care for patients with symptomatic PAD undergoing revascularization.”</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|--|---|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von randomisiert kontrollierten Studien mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (unklares Studienprotokoll, diverse kleinere Limitationen in den Bereichen der systematischen Suche, Datenextraktion, Studienbeschreibung sowie fehlende Listung der ausgeschlossenen Studien). Aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Studiendesigns der eingeschlossenen Studien und der extrahierten Outcomes wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und der Heterogenität und Qualität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| <p>Zhang 2020 (89)</p> <p>Search until 03/2019</p> | <p>efficacy and safety of NOACs compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation with coronary artery disease or PAD</p> | <p>3 RCTs with 2564 patients with atrial fibrillation and PAD (this is a subanalysis: 19,267 patients from 4 RCTs were enrolled with coronary fibrillation and cardiac artery disease)</p> | <p>NOACs vs. warfarin</p> | <p><u>Efficacy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stroke • systemic embolism • all-cause death • cardiovascular death • myocardial infarction <p><u>Safety:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • major bleeding • intracranial hemorrhage |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Compared with warfarin, NOACs have a better efficacy and safety profile, with significant reductions in stroke/systemic embolism and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients with coronary artery disease. In atrial fibrillation patients with PAD, NOACs have similar efficacy and safety compared with warfarin.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Metaanalyse nach den Standards der PRISMA Richtlinien, die die die Sicherheit und Efficacy von NOACs vs. Warfarin als Schlaganfallprävention für Patienten mit Vorhofflimmern und pAVK in der Subgruppenanalyse auf Grundlage von 3 RCT Post-hoc Analysen mit hoher Fallzahl auswertet. Eine Abwertung des Evidenzgrades (mit GRADE) basiert auf moderaten methodischen Mängeln der systematischen Übersicht (kein Test auf Publikationsbias, fehlende doppelte Extraktion der Daten).</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund methodischer Einschränkungen)</p> | | | | |
| <p>Zlatanovic 2022 (90)</p> <p>Search until 09/2020</p> | <p>To assess the impact of ADP receptor inhibitor high on-treatment platelet reactivity (HTPR) on clinical out- comes for patients taking any ADP receptor inhibitor following lower limb arterial endovascular</p> | <p>10 studies (8 prospective observational designs, 2 retrospective designs) including 1440 patients (n=898 responded to ADP receptor inhibitors; n=508 with ADP receptor inhibitor HTPR)</p> | <p>ADP receptor inhibitor HTPR (ADP resistance) vs. ADP response</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality • Major bleeding <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Major adverse cardiovascular events |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|-------------------|-----------|---|
| | intervention for peripheral arterial disease | | | <ul style="list-style-type: none"> - non-fatal myocardial infarction - stroke • major adverse limb event - major amputation (above and below the knee) - limb reintervention • limb restenosis • target lesion revascularisation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ADP receptor inhibitor high on-treatment platelet reactivity was associated with worse clinical outcomes in this meta-analysis, based on very low-quality evidence. Prospective studies are required to determine the impact of changing or tailoring antithrombotic drugs, and enhanced patient monitoring, on clinical outcomes.”</p> | | | | |
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische prognostische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse auf der Basis von 8 prospektiven Kohortenstudien und zwei retrospektiven Analysen. Dabei wurden keine verschiedenen therapeutischen antithrombotischen Regime verglichen, sondern die Wirksamkeit von ADP-Rezeptor Inhibitoren auf zwei Patientengruppen (Patienten mit verminderter pharmakodynamischer Antwort auf Plättchenhemmer (high on-treatment platelet reactivity (HTPR) vs. Normalreaktion auf Plättchenhemmer) nach endovaskulärem Eingriff bei PAD. Es gab große Qualitätseinschränkungen aufgrund der geringen Qualität der eingeschlossenen Studien, die auch von den Autoren der Übersichtsarbeit ausführlich diskutiert wurde, sowie auch aufgrund moderater methodischer Mängel der systematischen Übersichtsarbeit (Fehlen eines Studienprotokolls, Bewertungsdarstellung der Verzerrungspotentials der einzelnen Studien)</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund moderater methodischer Einschränkungen und Studienlimitationen)</p> | | | | |
| <p>ADP: adenosine diphosphate; AF: atrial fibrillation; ALI: acute limb ischemia; BE: bleeding event; CLI: critical limb ischemia; CV: cardiovascular; DAPT: dual antiplatelet therapy; GI: gastro-intestinal; HTPR: high on-treatment platelet reactivity; MACE: major acute cardiovascular events; MALE: major acute limb event; MAPT: mono antiplatelet therapy; MI: myocardial infarction, NOACs: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; PAD: peripheral artery disease; RCT: randomized controlled trial; SAPT: single antiplatelet therapy; VKA: vitamin K antagonists</p> | | | | |

2.5.3. Sportprogramme

Zum Themenbereich Sportprogramme wurden insgesamt 16 systematische Übersichten mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 18, erweiterte Informationen in Tabelle 19).

Insgesamt 7 systematische Übersichten (Golledge 2018, Golledge 2019, Jansen 2019, Kim 2021, Parmenter 2020, Pymer 2021, Saratzis 2019) enthalten Metaanalysen und erlauben einen Vergleich verschiedener Interventionen. Insgesamt 5 Studien basieren ausschließlich auf RCTs (Golledge 2019, Lin 2021, Parmenter 2020, Pymer 2021, Saratzis 2019). 7 Studien basieren auf zu großen Teilen auf randomisierten Studien, schlossen aber auch nicht-randomisierte Studien ein (Kohortenstudien und retrospektive Studien) (Arora 2020, Chan 2021, Coca-Martinez 2021, Golledge 2018, Jansen 2019, Lin 2019, Treat-Jacobsen 2019). Zwei Studien schlossen ausschließlich nicht-randomisierte Studien ein (Abaraogu 2020, Heikkila 2019).

Mit dem Evidenzgrad **1** wurden die systematische Übersicht und Meta-Analyse von **Kim et al. 2021** trotz der in Tabelle 18 zusammengefassten geringen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet. Eine systematische Übersicht nach Standards der Cochrane Library wurde mit dem Evidenzgrad **1** bewertet, konnte jedoch (74) keine Studie einschließen (**Palmer 2020**).

6 systematische Übersichten (**Arora 2020, Chan 2021, Golledge 2019, Lin 2019, Parmenter 2020, Saratzis 2019**) wurden aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität (Golledge 2019, Lin 2019, Parmenter 2020, Saratzis 2019) bzw. Inkonsistenzen der eingeschlossenen Studien (Arora 2020, Chan 2021) mit dem Evidenzgrad **1-** bewertet (siehe Tabelle 20).

Vier systematische Übersichten (**Abaraogu 2020, Golledge 2018, Jansen 2019, Pymer 2021**) wurden mit dem **Evidenzgrad 2** (oder **2-**) bewertet. Die Bewertungen basieren der großen Anzahl nicht-randomisierter Studien und kleiner Studiensamples (Jansen 2019), moderaten Einschränkungen der Qualität zusätzlich zu Studienliterationen der Einzelstudien (Pymer 2021) und auf Inkonsistenzen sowohl der Studienergebnisse als auch der eingeschlossenen Studiendesigns (Golledge 2018) laut Tabelle 17 und werden in Tabelle 18 begründet. Für Pymer 2021 liegt eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse mit dem GRADE-System vor. Ziel eines Scoping-Reviews von Abaraogu 2020 war eine Zusammenfassung der Umsetzung von Interventionen in der klinischen Routine (siehe Tabelle 20).

Mit Evidenzgrad **3** wurden drei Arbeiten bewertet (**Coca-Martinez 2021, Heikkila 2019, Treat-Jacobsen 2019**). Die Abwertungen basieren auf methodischer Qualität und Inkonsistenzen der eingeschlossenen Studien (Coca-Martinez 2021, Heikkila 2019, Treat-Jacobsen 2019), eingeschränkter Übertragbarkeit (Indirektheit) der Ergebnisse (Heikkila 2019) und dem Design der Einzelstudien (Coca-Martinez 2021, Heikkila 2019, Treat-Jacobsen 2019) (siehe Tabelle 20).

Zusätzlich wurden **zwei nicht-systematische Übersichtsarbeiten** zur Sportprogrammen bei PAVK Patienten aus der Bewertung ausgeschlossen (McDermott 2018 (91), Treat-Jacobson 2019a (92)). Für beide Publikationen wurden umfangreiche, jedoch nicht systematisch Literaturrecherchen durchgeführt und qualitativ Evidenz zusammengetragen. Die Studien lassen sich nicht als Grundlage evidenzbasierter Empfehlungen nutzen, können aber natürlich im Hintergrundtext zitiert werden.

Tabelle 18: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Sportprogrammen

| Studie | PICO | Proto- koll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studien- charak- teristika | Bewer- tung VZP | Meta- analysen | Einfluss VZP | Hetero- genität | Publika- tions- bias |
|------------------------|------|----------------|------------------|---------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| Abaraogu 2020 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😞 ^d | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^e | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Arora 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^{a,b} | 😊 | 😞 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Chan 2021 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😞 ^d | 😊 ^c | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Coca-Martinez 2021 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Golledge 2018 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 ^h | 😊 ⁱ |
| Golledge 2019 | 😊 | 😞 | 😊 | 😞 ^d | 😞 ^d | 😞 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Heikkila 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😞 | 😊 ^f | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Jansen 2019 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😞 ^d | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ |
| Kim 2021 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ |
| Lin 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^{a,j} | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 ^g | 😊 ^k | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Palmer 2020* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | n.m. | 😊 | n.m. | n.m. | n.m. | n.m. | n.m. | n.m. |
| Parmenter 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😞 | 😞 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Pymer 2021 | 😊 | 😊 | 😊 ^l | 😞 ^d | 😞 ^d | 😊 ^c | 😊 ^m | 😊 ⁿ | 😊 | 😊 ⁿ | 😊 | 😊 ⁱ |
| Saratzis 2019 | 😊 | 😊 | 😊 ^{a,j} | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 ^g | 😊 | 😊 | 😞 ^d | 😊 | 😞 |
| Treat-Jacobson 2019 | 😊 | 😞 | 😊 | 😞 ^d | 😞 ^d | 😞 | 😊 ^g | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: Keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

b: keine Angabe des Suchzeitraums

c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potenziell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

d: Keine Beschreibung

e: Aufgrund aktueller Guidelines für die Durchführung von Systematischen Scoping Reviews wurde keine Analyse des Verzerrungspotentials der Studien durchgeführt

f: Verzerrungspotential wurde mit einem angemessenen Tool bewertet, jedoch nicht ausführlich beschrieben und diskutiert

g: Studiencharakteristika wurden beschrieben, wobei Details fehlen (wahrscheinlich aufgrund der großen Anzahl der eingeschlossenen Studien)

h: Es wurde eine Heterogenität der Studienergebnisse beobachtet, die von den Autoren in der Diskussion adressiert wurde

i: Publicationsbias-Analyse war geplant, wurde aufgrund der zu geringen Zahl an eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt

j: Keine Suche in den Referenzlisten der eingeschlossenen Studien

k: Verzerrungspotential wurde mit einem angemessenen Tool bewertet, jedoch aufgrund der großen Studienzahl nur im Überblick dargestellt

l: Suche wird im Protokoll ausführlich beschrieben, in der Studie wird verkürzt auf die Durchführung der Studien hingewiesen, weitere Informationen im Supplement

m: ausführliche Darstellung der Studieninhalte im Supplement

n: Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse für verschiedene Endpunkte mit dem GRADE-System

*Cochrane Review; k.M.: keine Metaanalyse; n.m.: nicht möglich, da keine Studien eingeschlossen werden konnten; VZP: Verzerrungspotential; n.z.: nicht zutreffend, da keine Systematische Übersichtsarbeit

Tabelle 19: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der Sportprogramme.

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|--|---|
| Abaraogu 2020 (93) Search until 02/2018 | The aim of this scoping review was to scope the literature on perceptions, practices, and workings of routine exercise programs for patients with IC, their availability, access, and perceived barriers. | 8 studies including 5 cross-sectional observational surveys (total of 868 participants including surgeons, physiotherapist, and other health professionals) as well as 2 cohort studies and 1 mixed method study involving 640 patients with intermittend claudication or PAD | Due to the study design no comparison was predefined | Due to the study design, outcomes were not predefined. Reported outcomes include: <ul style="list-style-type: none"> • Program type and detail of exercise program • Program uptake • SEP Compliance • Plans of program introduction if not available • GPs provision of walking service/ follow up/referral to a physiotherapist • Physiotherapists management of patients with IC/ number treated in a year/availability of treadmill • Patients' eligibility for SEPs • Patients' willingness to participate in SEPs • Patients' attendance in SEPs • SEP availability • SEP delivery • SEPs availability and referral information • Alternative prescriptions • Referral information |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Attitude towards SEP indications • Definition of success of conservative therapy |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “A number of conclusions can be drawn. SEPs are not always utilized by referring healthcare providers. Although health professionals recognize that SEPs are useful and should be available and accessible to patients with IC, available evidence indicates that SEPs are not always available or accessible to patients. When available, the sustainability of continual provision of SEPs in the continuum of chronic disease pathway of IC may not be feasible due to the resource and time cost to both the patient and the health system. Key areas of focus for integrating and implementing exercise recommendations to routine clinical practice in people with IC are needed. It may be important to understand factors such as barriers and enablers to exercise in individuals with PAD and IC. Although some may be similar across health systems, many may be specific to each health system and need to be investigated individually. It will be beneficial to understand why health systems do not fund SEPs for PAD and IC despite the overwhelming evidence for the clinical and cost effectiveness. This may be important to further understanding of patient, environmental, and behavioral constructs worth considering in developing relevant and patient-focused intervention to increase the availability of, and access to exercise programs, as well as to encourage the uptake and adherence to exercise in people with PAD and IC.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit in Form eines Scoping Review welches qualitativ Ergebnisse über die Qualität von, Expertenmeinungen zu und die Zugänglichkeit zu Sporttherapieprogrammen im Routinemanagement von Patienten pAVK bzw. mit Claudicatio Intermittens zusammenfasst. Die Arbeit hat mäßige Einschränkungen der methodischen Qualität (insb. Kein Studienprotokoll, keine Suche in Studienregistern, keine Kontaktierung von Autoren, keine detaillierte Beschreibung der Ausschlussgründe). Die eingeschlossene Evidenz basiert auf 5 querschnittlichen Umfragen, 2 Kohortenstudien und einer Mixed-Method Studie. Aufgrund des breiten Focus des Studiendesign findet sich eine große Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Da sich die Übersichtsarbeit nicht mit der Güte von Interventionen beschäftigt, sondern der Güte der Anwendung von pAVK Sportprogrammen im Alltag, kann die Arbeit nicht zur Generierung von Evidenz für Interventionen genutzt werden. Es bietet sich jedoch an die Arbeit für weiterführende Informationen und einen kritischen Blick auf den Therapiealltag zu nutzen.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der mäßigen Einschränkungen der methodischen Qualität der Arbeit)</p> | | | | |
| Arora 2020 (94) Search time frame undisclosed | To summarize the existing literature on the effect of a supervised exercise program among individuals in PAD with type 2 diabetes mellitus | 3 studies were included (2 RCTs, 1 pre-post study) involving 968 patients with PAD | Various exercise programs vs. no exercise program | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Quality of life measurement • walking impairment questionnaire • Ankle brachial index • blood parameters |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>CONCLUSION</p> <p>In conclusion, we could not combine any of the studies for their outcome measures. The systematic review emphasizes the importance of more studies to be conducted centering on this population and also taking both the subjective and objective outcome measures together to know more about this diseased population. Also, it emphasizes the need for structured and supervised exercise prescription. Exercises have their own benefit on individuals and are now an integral part of the treatment in various conditions. Exercises have shown to improve the hyperglycemia and insulin resistance in diabetes mellitus. Also, it has shown improvement in walking distance, reduction in pain caused by the peripheral arterial disease. Exercise improves physical functioning and quality of life in both the conditions individually. So, the authors believe that a structured exercise program can prove beneficial in improving the quality of life in T2DM with PAD individuals. Even though the data is inadequate to draw a conclusion on the effect of a supervised exercise program on these individuals, future large-scale studies can be conducted on both objective and subjective outcomes of PAD with T2DM. This will enhance to have a better understanding of the condition and for a universally accepted exercise program which the healthcare practitioners can use in their practice.</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von drei Studien (2 RCTs und 1 pre-post Studie) mit leichter Einschränkung der methodischen Qualität (keine Beschreibung des Suchzeitraums, keine Suche in Studienregistern, einfache Studienextraktion) deren Studienergebnisse aufgrund starker Heterogenität der Studien nicht kombiniert werden konnten.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| <p>Chan 2021 (95) Search until 04/2020</p> | <p>to evaluate the effectiveness of WAMs as part of a home-based intervention to improve walking ability, walking behaviour, and QoL in patients with IC</p> | <p>9 studies including 8 RCTs and 1 prospective study involving a total of 957 patients with IC</p> | <p>Home-based exercise intervention incorporating a wearable activity monitor (WAM) intervention vs. standard care and/or supervised exercise</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> treadmill tests (i.e., Gardner graded treadmill test or constant load treadmill test) produced measures of maximum walking |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|--|
| | | | | ability (MWA, i.e., peak/ maximum walking distance <ul style="list-style-type: none"> • pain free walking ability (PFWA, i.e., claudication onset time, claudication distance) • 6-minute walk test Secondary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> • changes in daily walking activity (DWA, i.e., change in steps/day), QoL (measured through patient questionnaires) • cardiovascular metrics (e.g., oxygen consumption [peak VO2]) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is some evidence that home based WAM interventions may be beneficial for improving walking ability and QoL in patients with IC, therefore potentially improving access to exercise therapy. Further standardisation and creation of a set of guidelines outlining best practice for home based WAM exercise studies, including outcome and duration, is needed for comparison across studies. Further work on reporting and improving device adherence, through assessment of digital literacy or coaching frequency, is necessary to increase intervention effectiveness.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 8 RCTS und einer prospektiven Studie mit leichten methodischen Einschränkungen (kein Protokoll, keine doppelte Studienextraktion). Aufgrund der Heterogenität der Outcome-Maßeinheiten wurde keine Meta-Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse weisen homogen auf einen positiven Effekt heimbasierten Sportprogramm mit Nutzung von Aktivitäts-Tackern (WAMs). Künftige Studien mit längeren Follow-Up Zeiten, standardisierter Anwendung von WAMs und homogenen Outcome-Maßen würden die Evidenz steigern.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung auf Heterogenität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| Coca-Martinez 2021 (96) Protokoll: CRD420191 31684 | Evaluate the impact of combined nutrition and exercise programs on quality of life, exercise capacity, pain-free walking distance, limb blood flow hemodynamics, and the need for | Four studies were included (2 RCTs, 1 before-after-study, 1 case report) involving a total of 104 patients with PAD. | Studies examining the combined effects of exercise and nutrition-based programs vs. nutritional or exercise programs alone or usual care | <ul style="list-style-type: none"> • Exercise capacity • quality of life • pain-free walking distance • limb blood flow hemodynamics • need for surgery • surgery outcomes |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|---|
| Search until 05/2019 | surgery in patients suffering from PAD | | | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: CONCLUSIONS</p> <p>There are conflicting results and lack of quality data proving the benefit of nutrition and structured exercise programs on patient-centered outcomes. There is low level of evidence on limb blood flow increase with the combination of a diet rich in inorganic nitrate and exercise arising from a single trial. There is insufficient evidence to appreciate the effects of such programs on quality of life. Furthermore, there is no data regarding the effects of combined nutrition and exercise on the need for revascularization surgery or postrevascularization outcomes. Therefore, more large RCTs are needed to assess the effects of multimodal interventions that include nutrition and structured exercise on patient-centered outcomes and clinical outcomes in the PAD population.</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertig durchgeführte systematische Übersichtsarbeit auf Basis von vier eingeschlossenen Studien. Neben zwei eingeschlossenen RCTS ist einschränkend die geringe Qualität zwei eingeschlossener Studien zu erwähnen (einen unkontrollierte Kohortenstudie und ein Einzelfallbericht) sowie die Heterogenität der betrachteten Interventionen. Die Ergebnisse bezüglich patientenzentrierter Zielgrößen wie Lebensqualität weisen starke Heterogenität auf während klinische Parameter wie der Einfluss auf die Notwendigkeit chirurgischer Revaskularisationseingriffe fehlen.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien, deren Heterogenität und dem Design der Einzelstudien)</p> | | | | |
| Golledge 2018 (97) Search until 12/2017 | to summarise all available evidence from controlled clinical trials on the efficacy of Nordic walking, in comparison to control programmes, in | 5 studies including 4 RCTS and 1 non- randomized controlled trial involving a total of 294 patients | Nordic walking programmes vs. control programmes (supervised standard walking, similar standard walking, best medical management) | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Maximum walking distance (treadmill or corridor walking) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|---|
| | improving walking performance in PAD patients | | | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “This systematic review suggests no benefit of Nordic over standard walking as supervised exercise for PAD. Favourable results were reported for one home based Nordic walking programme. A larger trial is needed to assess whether this finding can be replicated or not.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Meta-Analyse auf Grundlage von 4 RCTs und einer nicht-randomisiert kontrollierte Studie mit 294 Patienten mit leichten Einschränkungen der methodischen Qualität (kein Protokoll, keine Adressierung des Einflusses des Verzerrungspotentials der Studien auf die Meta-Analyse) mit moderater bis starker Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, die durch die starke Heterogenität der Studiendesigns bedingt sein kann. Da der Effekt heimbasierte Nordic-Walking Programme gegen andere Sportprogramme untersucht wurde lässt sich jedoch nicht schließen, dass Nordic-Walking nicht effektiv ist, nur scheint Nordic Walking auf Basis der Verfügbaren Evidenz keinen zusätzlichen Benefit gegenüber anderen Sportprogrammen zu haben.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Studienergebnisse und der Heterogenität der Designs der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| Golledge 2019 (98) Search until 09/2018 | efficacy of structured home exercise programmes, in comparison to controls not receiving an exercise programme, in improving walking performance and objectively measured physical activity in patients with PAD | 14 articles on 11 RCTs involving 807 PAD patients | structured home exercise programmes vs. no exercise programme | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MWD in a treadmill test <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • claudication onset distance in a treadmill test • MWD during a 6-min walking test • objectively estimated physical activity calculated from an accelerometer or pedometer <p><u>Other:</u></p> <p>Other outcomes reported, such as health-related quality of life, were also collected but no attempt was</p> |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| | | | | made to undertake a meta-analysis of these data. |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This meta-analysis suggests that structured home exercise programmes are effective at improving walking performance and physical activity in the short term for patients with PAD."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 11 RCTS mit moderaten methodischen Mängeln (kein Protokoll, keine Beschreibung ob die Studienauswahl und Studienextraktion doppelt durchgeführt wurde, keine Beschreibung der ausgeschlossenen Studien). Die durchgeführten Meta-Analysen wurde qualitativ hochwertig durchgeführt und zeigte homogene Hinweise, dass strukturierte Heim-Sport-Programme die Gehstrecke und körperliche Aktivität bei pAVK Patienten verbessert.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Heikkila 2019 (99) Search until 08/2018 | evidence of association between self-initiated physical activity and PAD | 18 studies (15 cross-sectional or case-control studies, 5 longitudinal studies, 2 studies had cross-sectional as well as longitudinal components) + an analysis of participant data from 2 unpublished studies involving 152,188 total participants and of them 3971 were PAD patients | physical activity levels in individuals with vs. without PAD (excluding secondary PAD prevention programs) | Physical activity levels (not further specified) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Individuals with PAD were less physically active than those without PAD. The longitudinal findings suggest that physical activity decreases the risk of PAD, although better powered studies are needed to confirm this."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Basis von nicht-randomisierten Studien und qualitativer Zusammenfassung der Ergebnisse mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (mangelnde detailtiefe in Beschreibung der eingeschlossenen Studien und des Verzerrungspotentials). In der Arbeit wird betrachtet, ob Menschen, die eine pAVK entwickelt haben, eine höhere oder niedrigere selbst-initiierte sportliche Aktivität aufwiesen als Menschen, die keine pAVK entwickelten. Nur in einigen longitudinalen Studien konnten dabei zeitliche Zusammenhänge zwischen sportlicher Aktivität und der Entwicklung einer pAVK betrachtet werden. Da keine Sportinterventionen, sondern die selbstinitiierte Aktivität betrachtet wurde, lässt sich aus den Ergebnissen keine Therapieempfehlungen direkt ableiten.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund moderater Einschränkung der methodischen Qualität, Heterogenität der eingeschlossenen Studien sowie eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|--|--|
| Jansen 2019 (100) Search until 04/2018 | to provide a systematic overview of the effectiveness of SET on modifying cardiovascular risk factors in patients with IC | 28 studies including 16 RCTs and 11 single cohort studies and 1 cohort control study involving a total of 808 patients who received SET only (not in combination with invasive treatment) | SET vs usual care or invasive treatment | <u>Primary:</u> modifiable cardiovascular risk factors <ul style="list-style-type: none"> • resting blood pressure (systolic or diastolic) • resting heart rate • body weight • body mass index • lipid profile (low-density lipoprotein [LDL], high-density lipoprotein [HDL], total cholesterol, and triglycerides) • glycemic status (glycated hemoglobin and blood glucose) • smoking status |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “This review shows a significant reduction of blood pressure and cholesterol levels after SET in IC patients. These findings support the standard prescription of SET programs not only to increase walking distances in patients with claudication but also for risk factor modification. The next step is to expand on intensive lifestyle management and counseling as an integrative part of current SET programs. Future studies should address the potential effectiveness of such integrated programs to promote a healthy lifestyle and to improve cardiovascular outcomes in patients with claudication.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse auf Basis von 16 RCTs und 12 Kohortenstudien mit leichten methodischen Mängeln (kein Protokoll, keine doppelte Studienextraktion, keine Bewertung des Publikationsbias aufgrund geringer Studienzahlen in den einzelnen Meta-Analysen). Die Analyse des Verzerrungspotentials wurde ausgiebig durchgeführt und diskutiert unter Verwendung des Cochrane Collaboration’s risk of bias tools für RCTs und des ROBINS-1 Tools für nicht-randomisierte Studien. Die Meta-Analysen basieren sowohl auf RCTs als auch auf nicht-randomisierten einarmigen Studien, wurden qualitativ hochwertig durchgeführt und zeigten homogene Hinweise, dass strukturierte Unterstützte-Sport-Programme zur Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren führt.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund des Einschlusses von nicht-randomisierten Studien (12/28; 43% nicht-randomisiert) und geringer Präzision)</p> | | | | |
| Kim 2021 (101) Search until 12/2020 | To summarize the effects of mHealth-based exercise interventions on walking | 7 RCTs (1 was a pilot RCT) of which 6 were included in the meta-analysis involving 891 PAD patients | mHealth-based exercise interventions vs. comparator (e.g. no intervention, other intervention) | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • walking performance • functional status • QoL |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|---|
| | performance, functional status, and QoL in patients with PAD | | | <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • adherence rates in exercise interventions and the applied mHealth functions |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “This study provides evidence that mobile health (mHealth)-based exercise interventions applied through HBET for patients with PAD improve pain-free walking, maximal walking, 6-minute walk test distance, and walking distance as elements of functional status. In addition, an HBET group that received the mHealth intervention showed an adherence rate similar to the SET group. We found that using mHealth as part of exercise interventions is an important strategy to improve the walking ability and exercise adherence rate of patients with PAD at home or in the community in their daily living environments. Future studies should consider the use of various and suitable functions of mHealth to improve the adherence rate and the effectiveness of exercise interventions.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Meta-Analyse auf Basis von 7 RCTs, die die Effektivität von mHealth-Anwendungen (z.B. Sportprogramme unterstützt durch tragbare Aktivitätsmonitore) testen mit leichten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Suche in Studienregistern, Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, keine Kontaktierung von Experten). Das Verzerrungspotential wurde mithilfe des Cochrane Collaboration Risk of Bias Tools bewertet und abgesehen von Interventionsart bedingter fehlender Verblindung wurden die Studien mit niedrigem Verzerrungsrisiko bewertet. Die Meta-Analyse zeigte homogene Ergebnisse die einen positiven Effekt von mHealth-basierten Sportprogrammen auf Gehstrecken-Outcomes sowie ähnlich hohe Adhärenz-Raten von mHealth-Programmen wie SETs.</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| Lin 2019 (102) Search until 03/2018 | to compare the completion and adherence rates to exercise programmes in traditional exercise interventions versus alternative exercise interventions for patients with IC-associated PAD | 84 studies including 56 RCTs, 22 pre-post studies and 6 controlled studies involving 4742 patients with IC-associated PAD | Any form of structured exercise (supervised or non-supervised) was included. Then the interventions were defined as “traditional” (“pain-inducing”) vs. “alternative” exercise (modalities of exercise (arm ergometer, resistance training, circuit training, lower limb aerobic exercise and polestriding) and walk- ing | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Exercise adherence • Exercise completion |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|---|
| | | | exercises which did not produce moderate or severe pain). | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This review found greater adherence to alternative exercise compared to traditional, painful exercise. Exercise as a beneficial method of therapy is no longer a subject of contention, rather the issue is now to figure out how to enable greater exercise participation. As further emphasis is being placed on patient perspectives, treatment of debilitating conditions such as IC must involve methods that are not only effective, but also provide patients with an opportunity to succeed."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 56 RCTs, 22 pre-post Studien und 6 Kohortenstudien mit mäßigen methodischen Einschränkungen (v.a. keine erweiterte systematische Suche, grobe Beschreibung der individuellen Studien, grobe Beschreibung des Verzerrungspotentials, beides vermutlich aufgrund der großen Anzahl der eingeschlossenen Studien). Die Ergebnisse weisen homogen darauf hin, dass „alternative“ (im Sinne von Schmerz-arme/reduzierte/freie) Sportprogramme eine Übungsabschluss- und -adhärenz-Rate erzielen als „traditionelle“ (im Sinne von Schmerz-induzierende) Sportprogramme.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung auf mäßigen Einschränkungen der methodischen Qualität der Arbeit)</p> | | | | |
| Palmer 2020 (103) Search until 09/2019 | To assess the effectiveness of prehabilitation (preoperative exercise, either alone or in combination with nutritional or psychological interventions or both) on postoperative outcomes in adults with PAD undergoing open lower limb surgery | 0 studies were included (aimed at RCTs) | preoperative exercise alone, or in combination with nutritional or psychological interventions, or both vs. standard care | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 30-day mortality • Postoperative complications: <ul style="list-style-type: none"> • Non-fatal cardiovascular events including myocardial infarction, heart failure, or stroke • Pulmonary complications: including hypoxia, atelectasis, pneumonia, and respiratory failure • Haemorrhage • Surgical site infection • Other complications • Readmission within 30 days of surgical procedure |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--------------------|--------------|-------------------|-----------|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Major adverse limb events (MALE), including amputations or major re-intervention • Any other cause related to surgery <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survival at one year for all types of surgery • Amputation-free survival in revascularisation procedures • Changes in fitness or functional capacity, or both, preintervention and postintervention • Changes in psychological health presurgery and postsurgery, or psychological components • Changes in health-related QoL scores presurgery and postsurgery • Patient adherence and acceptability of exercise, nutritional, and psychological programmes (prehabilitation programmes) • Adverse events related to prehabilitation interventions • Length of hospital stay |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “We found no evidence to determine if presurgery conditioning is better than usual care in reducing the number of deaths or postoperative complications. Although presurgery conditioning trials are difficult to do with people with lower limb peripheral arterial disease, randomised controlled trials are needed to provide solid evidence on this topic.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74).</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| <p>Parmenter 2020 (104) Search until 07/2018</p> | <p>Effectiveness of resistance training at improving walking ability in PAD patients by analysing the effect of n 6 min walk (6-MWT) distance and treadmill walking</p> | <p>18 RCTs (17 incl. in meta-analysis) involving 826 patients with PAD</p> | <p>Resistance training (functional, free weight or machine-based strength training) vs. usual care or aerobic exercise training</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • claudication onset distance • total walking distance for all walking tests <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Muscle strength • Endurance • short physical performance battery or parts thereof |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Resistance training clinically improved treadmill and flat ground walking ability in persons with peripheral artery disease. Higher intensity training was associated with better outcomes. Our study makes a case for clinicians to include high-intensity lower body resistance training in the treatment of peripheral artery disease.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Basis von 18 RCTs, die die Effektivität von Krafttraining zur Verbesserung Laufstrecke pro Zeiteinheit bzw. ohne das Auftreten von Claudicatio intermittens mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (insbesondere Screening der Suchergebnisse und Datenextraktion durch nur eine Person). Die Ergebnisse zeigten trotz Auftreten von Heterogenität in Subgruppen der Analyse in der Gesamtschau homogen positive Ergebnisse der Wirksamkeit von Krafttraining auf eine verbesserte Gehleistung bei pAVK Patienten.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität der Übersichtsarbeit)</p> | | | | |
| <p>Pymr 2021 (105) Search until 03/2020</p> | <p>To update the 2013 systematic review and provide a comprehensive overview of the evidence of HEPs vs. SEPs, basic exercise advise, or no exercise controls for improving walking distance in patients with IC. We</p> | <p>23 studies (18 included in meta-analysis) studies including 20 RCTs and 3 non-randomized trials involving a total of 1907 patients</p> | <p>HEPs vs. SEPs, basic exercise advise, or no exercise controls</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximum walking distance <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pain-free walking distance or time |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--------------------|---|-------------------|-----------|---|
| | also aimed to provide guidance for the most effective HEP elements, which can aid health care professionals in the design and implementation of and evidence-based structured HEP for those with IC | | | <ul style="list-style-type: none"> • Changes in physical activity (measured either objectively or self-reported) • Health-related quality of life |

Schlussfolgerungen der Autoren:

CONCLUSIONS

HEPs still seem to be inferior to SEPs. However, with remote monitoring and self-monitoring this inferiority is markedly decreased. Compared with basic exercise advice, HEPs generally provided a benefit, although this was not always significantly greater. However, HEPs did seem to demonstrate superiority compared with no

exercise controls for improvements in MWD, although with a very low quality of evidence. As such, the evidence for HEPs suggests that they should only be recommended when SEPs are unavailable or impractical. When HEPs are appropriate, they should be structured and personalized, taking into account the specific FITT (and other) principles, provided in the recommendations outlined above. Larger, longer term studies combining all of these elements into one accessible, pragmatic SHEP, potentially via telehealth, should provide the future direction of HEP-based research for patients with IC.

The authors thank Professors Mary McDermott, Professor Jason Allen, Professor George Geroulakos and Associate Professor Stavros Kakkos for providing unpublished data.

Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Meta-Analyse auf Grundlage von 20 RCTs und 3 nicht-randomisierten Studien, und einer nicht-mit 1907 Patienten mit moderaten bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Beschreibung des Studienscreenings und der Datenextraktion, Darstellung der Studieninhalte nur im Supplement, verkürzte Beschreibung der Suchstrategie mit Hinweis auf das Protokoll und einer vorherige Publikation der Autoren) Es erfolgte eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse für verschiedene Endpunkte mit dem GRADE-System. Dieses mit sehr niedrig, niedrig oder moderat bewertet (meist Abwertung aufgrund großer Konfidenzintervalle und kleiner Probandenzahlen). Die Ergebnisse

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| <p>unterstützen den positiven Effekt von heimbasierten Sportprogrammen, die Qualität der Evidenz ist aufgrund der Qualität der eingeschlossenen Studien jedoch begrenzt.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der moderaten bis hohen Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersichtsarbeit sowie der geringen Qualität und hohem Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| <p>Saratzis 2019 (106) Search until 12/2018</p> | <p>to perform a comprehensive meta-analysis comparing all therapeutic modalities for intermittent claudication, including best medical therapy alone, percutaneous angioplasty (PTA), supervised exercise therapy (SET), and PTA combined with SET, to establish the optimal first-line treatment for IC</p> | <p>39 RCTs (of those, 5 were multiple-arms trials) involving 2983 patients</p> | <p>best medical therapy alone vs. PTA vs. SET vs. PTA combined with SET</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MWD improvement <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported QoL |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In addition to best medical therapy, percutaneous angioplasty combined with SET seems to be the optimal first-line treatment strategy for IC in terms of maximum walking distance and QoL improvement.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Meta-Analyse auf Basis von 39 RCTs, die die Effektivität von der besten medizinischen Behandlung vs. perkutaner Angioplastie, vs. angeleitete Sporttherapie vs. perkutane Angioplastie und angeleitete Sporttherapie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (insb. Eingeschränkter Umfang der systematischen Suche, knappe Beschreibung der Studiencharakteristika, keine Diskussion der Einflusses des Verzerrungspotentials der Studien auf die Meta-Analyse, keine Analyse potentieller Publikationsverzerrung). Die Ergebnisse zeigen homogen eine Überlegenheit von perkutaner Angioplastie + angeleiteter Sporttherapie gegenüber den einzelnen Interventionen und „Best Medical Treatment“ (wahrscheinlich ist Usual Care gemeint).</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität der Übersichtsarbeit)</p> | | | | |
| <p>Treat- Jacobsen 2019 (107)</p> | <p>To review and summarize the state of the science related to exercise therapy in patients with PAD, comparison of the outcomes of exercise therapy with other therapeutic interventions, and assessment of</p> | <p>11 studies on SET vs. peripheral revascularization (n=1039 PAD patients); 11 studies on structured home exercise (n=775 PAD patients), studies were of various designs including RCTs</p> | <p>exercise therapy vs. other therapeutic interventions</p> | <p><u>Exercise tests:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • walking time on treadmill • 6 minute-MWD <p><u>Physical activity monitors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accelerometer measurement |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|-------------------|-----------|--|
| Search until ca. 2018/19 ("present") | the efficacy of exercise in patients with asymptomatic PAD | | | <u>General questionnaires:</u> <ul style="list-style-type: none"> • On health-related quality of life • Functional status <u>PAD-specific questionnaires:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Walking Impairment Questionnaire • Vascular Quality of Life Questionnaire • Peripheral Artery Questionnaire • Impact of PAD on Quality of Life Questionnaire |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Although SET programs for patients with PAD should be individualized with regard to duration, intensity, frequency of exercise, and the work-to-rest ratio, currently available evidence suggests parameters for these program elements. Exercise sessions should progress up to a target goal of accumulating 30 to 45 minutes of treadmill walking per session. Exercise should be carried out at an intensity that elicits mild claudication pain within 5 minutes and moderate to moderately severe claudication within 10 minutes followed by rest until claudication pain subsides. Randomized trials of SET that demonstrate significant improvement in walking performance have typically asked patients with PAD to walk for exercise 3 times per week."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Diese Publikation ist keine klassische systematische Übersichtsarbeit, enthält aber Aspekte dieser (Systematische Suche in Datenbanken und darauf aufbauende Beschreibung der Wirksamkeit von Interventionen). Zusätzlich werden häufig genutzte Zielgrößen und Fragebögen beschrieben und diskutiert, wie auch detaillierte Fragen der Intensität und Dauer einzelner Sport-Sessions. Es werden 22 Studien verschiedener Designs zu angeleiteten und heimbasierten Interventionen tabellarische und narrativ beschrieben und diskutiert. Das Ganze geschieht unter der Prämisse der Wirksamkeit von Sport-Interventionen für pAVK-Patienten, welche auf der Recherche von hochwertiger Literatur basiert. Nichtsdestotrotz ist die Qualität der Aufarbeitung dieser Arbeit methodisch stark limitiert. Die Inhalte sind jedoch für weiterführende und Hintergrundinformationen gut geeignet.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund hoher methodischer Einschränkungen der Übersicht und dem Design der Einzelstudien)</p> | | | | |
| <p>HET: home-based exercise program; HBET: home-based exercise therapy; IC: intermittent claudication; mHealth: mobile health; MWD: maximum walking distance; PAD: peripheral arterial disease; PTA: percutaneous angioplasty; QoL: Quality of Life; RCT: randomized controlled trial; SET: supervised exercise therapy; WAM: wearable activity monitors</p> | | | | |

2.5.4. Weitere konservative Therapien

Zum Themenbereich weitere konservative Therapien wurden insgesamt 14 systematische Übersichten mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 21).

Insgesamt 7 systematische Übersichten (Broderick 2020, Dicembrini 2019, Fakhry 2018, Heyward 2020, Saiz 2020, Vietto 2018, Villarruz-Sulit 2020) enthalten Metaanalysen und erlauben einen Vergleich verschiedener Interventionen. Insgesamt 7 Studien basieren ausschließlich auf RCTs (Broderick 2020, Dicembrini 2019, Fakhry 2018, Saiz 2020, Sen 2018, Vietto 2018, Villarruz-Sulit 2018). Weitere Studien basieren auf zu großen Teilen auf randomisierten Studien, schlossen aber auch nicht-randomisierte Studien ein (Kohortenstudien und retrospektive Studien), oder schlossen hauptsächlich nicht-randomisierte Studien ein. 5 der Studien zu weiteren konservativen Therapien schlossen nicht primär PAVK Patienten ein (Dicembrini 2019, Heyward 2020, Mahbub 2019, Niyomsri 2020, Saiz 2020) und wurden aufgrund von Indirektheit der Ergebnisse abgewertet (siehe Tabelle 21).

Fünf systematische Übersichten (**Broderick 2020, Dicembrini 2019, Fakhry 2018, Saiz 2020, Vietto 2018**) mit dem Evidenzgrad **1-** (bzw. **1--**) bewertet. Abwertungsgründe waren bedeutsame Studienlimitationen und/oder Inkonsistenzen der eingeschlossenen Studien (Broderick 2020, Fakhry 2018, Saiz 2020, Vietto 2018), und Indirektheit der Ergebnisse (Dicembrini 2019, Saiz 2020; hier wurden nicht primär pAVK Patienten eingeschlossen). Eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse liegt für die Arbeiten von Broderick et al. 2020, Fakhri et al. 2018, Saiz et al. und Vietto et al. vor (siehe Tabelle 22).

Sieben systematische Übersichten (**Brouwer 2020, Heyward 2020, Jehannin 2020, Mahbub 2019, Niyomsri 2020, Sen 2018, Villarruz-Sulit 2018**) wurden mit dem Evidenzgrad **2** (oder **2-**) bewertet. Die Abwertungen basieren auf Inkonsistenzen der eingeschlossenen Studien (Brouwer 2020, Heyward 2020, Jehannin 2020, Villarruz-Sulit 2018), Indirektheit der Ergebnisse (Heyward 2020, Niyomsri 2020), fehlender Präzision der Ergebnisse (Sen 2018), moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersichten (Brouwer 2020, Mahbub 2019, Jehannin 2020) laut Tabelle 20 und dem Design der eingeschlossenen Studien (Brouwer 2020, Heyward 2020, Mahbub 2019, Niyomsri 2020) und werden in Tabelle 22 begründet. Eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse liegt für die Arbeiten von Sen et al. und Villacruz-Sulit et al. 2018 vor. Die systematische Übersicht von Mahbub et al. 2019 erfassen und beschreiben Charakteristika der Studien über und von Ganzkörpervibrationstherapie und liefern keine direkte Evidenz zur Therapie, Diagnostik oder Prognose von PAVK. Niyomsri et al. 2020 beschreiben ausschließlich die Kosteneffizienz von Rückenmarkstimulation bei chronischen Schmerzpatienten (siehe Tabelle 21).

Mit Evidenzgrad **3** wurden zwei Arbeiten bewertet (**Ipema 2019, Tickner 2018**). Diese Arbeiten wurden aufgrund methodischer Einschränkungen, dem Design der eingeschlossenen Studien sowie Inkonsistenzen und Studienlimitationen der Einzelstudien und ihrer Ergebnisse abgewertet (siehe Tabelle 21).

Tabelle 20: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten weiteren konservativen Therapien

| Studie | PICO | Proto- koll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studien- charak- teristika | Bewer- tung VZP | Meta- analysen | Einfluss VZP | Hetero- genität | Publika- tions- bias |
|-----------------------|----------------|----------------|------------------|---------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| Broderick 2020* | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Brouwer 2020 | 😞 ^f | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 |
| Dicembrini 2019 | 😊 | 😊 ^g | 😊 ^h | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Fakhry 2019* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^r |
| Heyward 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^{c,h} | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😞 ^j |
| Ipema 2019 | 😞 ^f | 😞 | 😊 ^{c,h} | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^k | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Jehannin 2020 | 😞 ^f | 😞 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Mahbub 2019 | 😞 ^f | 😞 | 😊 ^{c,h} | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 | 😊 ^e | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Niyomsri 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Saiz 2020* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^{m,r} |
| Sen 2018* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Tickner 2018 | 😞 ^f | 😞 | 😞 ^o | 😞 ^p | 😞 ^p | 😊 ^d | 😞 | 😞 ^q | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Vietto 2018* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^r |
| Villarruz-Suliz 2020* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^r | 😊 ^{m,r} |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: es handelt sich um ein Update eines bereits bestehenden Cochrane Reviews

b: es wurden keine neuen Studien in dieses Update eingeschlossen, die geplante Methodik war adäquat

c: fehlende Beschreibung der Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

d: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potenziell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

e: Studiencharakteristika wurden grundlegend, aber nicht ausführlich beschrieben

f: keine Festlegung von Vergleichsinterventionen

g: Protokoll wurde publiziert, aber die primären Outcomes wurden verändert, ohne dies zu kommentieren

h: Keine Kontaktierung von Experten, keine Suche in den Referenzlisten der eingeschlossenen Studien

i: bedeutsame Heterogenität, die von den Autoren adressiert und diskutiert wird

j: Publikationsbiasanalyse wurde in der Methodik besprochen, jedoch keine Ergebnisse berichtet

k: ausführliche Beschreibung der Studiencharakteristika im Supplement, jedoch unübersichtlich und sehr knapper Übersichtsbeschreibung im Artikel

l: keine Bewertung des Verzerrungspotentials aufgrund eines anderen Studienfokus, ausführliche Beschreibung der individuellen Studienlimitationen

m: Analyse der Publikationsbias konnte aufgrund der geringen Anzahl in der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt werden

n: keine Definition einer Vergleichsgruppe, grobe Definition der Endpunkte („Kontraindikation für Total Contact Cast“, „nicht-invasive vaskuläre Endpunkte“)

o: keine Beschreibung der systematisch durchsuchten Datenbanken, keine Kontaktierung von Autoren, unklar ob Studienregistern durchsucht wurden

p: keine Beschreibung

q: es wurde ein Evidenzlevel für die eingeschlossene Studie angegeben, aber nicht dargelegt was die Bewertungsgrundlage war

r: es erfolgte eine Bewertung mit GRADE

* Cochrane Review; k.M.: keine Metaanalyse; n.s.: aufgrund der geringen Anzahl in die Metaanalyse einbezogener Studien nicht sinnvoll, VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 21: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der weiteren konservativen Therapien

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|--|
| Broderick 2020 (108) Search until 01/2020 | To determine the efficacy of pentoxifylline in improving the walking capacity (i.e. pain-free walking distance and total (absolute, maximum) walking distance) of people with stable intermittent claudication, Fontaine stage II. | 24 RCTs involving 3377 patients with CI | pentoxifylline vs. placebo or any other pharmacological intervention | <u>Primary:</u> Walking capacity <ul style="list-style-type: none"> • pain-free walking distance (PFWD), initial claudication distance • total walking distance (TWD), absolute claudication distance <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ankle-brachial pressure index (ABI) • QoL • Side effects |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>“Implications for practice: There is a lack of high-certainty evidence for the effects of pentoxifylline compared to placebo, or other treatments, for intermittent claudication. There is low-certainty evidence that pentoxifylline may improve pain-free walking distance and total walking distance compared to placebo, but no evidence of a benefit to ankle-brachial pressure index or quality of life (moderate- certainty evidence). Pentoxifylline was reported to be generally well tolerated (low-certainty evidence). Given the large degree of heterogeneity between the studies, the overall role of pentoxifylline for people with Fontaine class II intermittent claudication remains uncertain.”</p> <p>“Implications for research: Numerous studies on pentoxifylline for intermittent claudication over more than 30 years have reported highly variable outcomes. While this comprehensive review summarises and critiques all available randomised controlled trial evidence and should prove helpful to clinicians and healthcare professionals in making informed decisions regarding pentoxifylline for the treatment of people with intermittent claudication, the role of pentoxifylline in treatment remains uncertain. However, valuable research resources might be better directed toward discovery of more effective treatments or prevention measures.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74), welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für die 5 genannten primären und sekundären Endpunkte enthält. Aufgrund der hohen klinischen Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien wurden keine Metaanalysen gerechnet.</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|---|
| <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für die 5 bewerteten Endpunkte von den Autoren mit moderat (ABI, QoL) und niedrig (schmerzfreie Gehstrecke (PFW), absolute Geh-Distanz (TWD), Nebenwirkungen (side effects)) bewertet. Der Evidenzgrad wurde auf 1-- abgestuft aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien sowie der geringen Evidenzqualität und Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien.</p> <p>Evidenzgrad: 1-- (Abwertung aufgrund des hohen Verzerrungspotentials sowie der Heterogenität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| <p>Brouwer 2020 (109) Search until 09/2018</p> | <p>to appreciate current evidence as to the effect of HBOT in patients with diabetic foot ulcers with peripheral arterial occlusive disease, as adjunctive therapy to standard vascular, diabetic, and wound treatment to promote wound healing and prevent major amputations.</p> | <p>11 studies including 7 RCTs, 2 controlled clinical trials, 2 retrospective cohort studies involving 729 patients</p> | <p>HBOT vs. no predefined comparator</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amputation rate (“major,” ie above the ankle, and “minor”) • amputation-free survival (AFS) • complete ulcer healing • mortality <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • time to complete healing • quality of life • TcpO2 values • need for additional (surgical) interventions • adverse effects of HBOT • costs |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Current evidence shows that adjuvant HBOT improves major amputation rate, but not wound healing, in patients with diabetic foot ulcers and peripheral arterial occlusive disease. Given the wide range of patients included in the trials, better patient selection may help define which patients with diabetic foot ulcers and peripheral arterial occlusive disease benefit most from hyperbaric oxygen treatment as standard adjunctive treatment.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse auf Basis von 7 RCTs, 2 kontrollierten klinischen Studien, sowie 2 retrospektiven Kohortenstudien mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. keine initiale Festlegung der Vergleichsgruppen, keine Untersuchung der Publikationsverzerrung in der Meta-Analyse, keine ausführliche Beschreibung der ausgeschlossenen Studien, und Charakteristika der eingeschlossenen Studien). Meta-Analysen wurden für die Outcomes: Majoramputationsraten, Minoramputationsraten, Zeit bis zur vollständigen Wundheilung und Mortalität durchgeführt, für die anderen Outcomes wurde auf eine Meta-Analyse aufgrund von bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse nicht durchgeführt. Die eingeschlossenen RCTs zeigten geringes Verzerrungspotential, während die kontrollierten klinischen und retrospektiven Studien</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|--|--|
| <p>bedeutsame Verzerrungspotentiale aufwiesen. Es zeigten sich Hinweise auf einen reudzierenden Effekt von Hyperbare Sauerstofftherapy (HBOT) auf die Rate der Majoramputationen, für die anderen Outcomes zeigten die Ergebnisse keine relevante Verbesserung.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund moderater Einschränkungen der methodischen Qualität der Arbeit, sowie Heterogenität der Studienergebnisse/ Studiendesigns in Subgruppen der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |
| <p>Dicembrini 2019 (110) CRD420191 19767 Search until 12/2018</p> | <p>assessment of the effect of SGLT-2 inhibitors on peripheral artery disease and lower limb amputations in randomized controlled trials performed in patients with type 2 diabetes.</p> | <p>27 RCTs involving a total of 50,960 patients with type 2 diabetes, 29,404 of which received SGLT-2 inhibitors</p> | <p>SGLT-2 inhibitors vs. placebo or active comparators other than SGLT2 inhibitors</p> | <p><u>Primary (published Review):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> incidence of PAD <p><u>Other outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lower limb amputation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "At present, there is no reason to believe that empagliflozin or dapagliflozin increase the risk of either peripheral artery disease of lower limb amputations. Canagliflozin could be associated with a specific risk, which needs to be further investigated."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Meta-Analyse auf Grundlage von 27 randomisiert kontrollierten Studien geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. leichte Abweichung vom Studienprotokoll, leichte Abstriche bei der Suche und der Darlegung ausgeschlossener Studien). Die eingeschlossenen Studien zeigten geringes Verzerrungspotential und insgesamt homogene Ergebnisse der nicht-Unterlegenheit von SGLT-2 Inhibitoren gegenüber anderen Therapien bezüglich des Auftretens von pAVK und Amputationen der unteren Extremitäten. Es zeigte sich eine relevante Heterogenität der Ergebnisse in Subgruppen, bspw. bezüglich der Sicherheit von Canagliflozin, die vertiefte Untersuchung bedarf. Eine Abwertung des Evidenzgrades erfolgt, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten nicht um pAVK Patienten, sondern Typ 2 Diabetespatienten handelt in Primärprävention von pAVK und die Ergebnisse demnach nicht direkt übertragbar sind.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Indirektheit der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>Fakhry 2018 (111) Search until 02/2017</p> | <p>to summarise the (added) effects of endovascular revascularisation on functional performance and QoL in the management of IC.</p> | <p>10 RCTs involving 1087 patients with IC</p> | <p>endovascular revascularisation (± conservative therapy consisting of supervised exercise or pharmacotherapy) vs. no therapy (except advice to exercise) or conservative therapy (i.e. supervised exercise or pharmacotherapy)</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Functional performance outcomes <ul style="list-style-type: none"> MWD (treadmill) PFWD (treadmill) Secondary invasive interventions during follow-up <ul style="list-style-type: none"> Endovascular or surgical revascularization |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--------------|-------------------|-----------|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • amputation <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • QoL (incl. health-related QoL measures) • Procedure-related complications (e.g. local haematoma, artery dissection, embolisation) • Cardiovascular events (including myocardial infarction, stroke) • Functional performance measures (not measured on treadmill) <ul style="list-style-type: none"> • six-minute walk test • self-reported walking distance • Mortality |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In the management of patients with IC, endovascular revascularisation does not provide significant benefits compared with supervised exercise alone in terms of improvement in functional performance or QoL. Although the number of studies is small and clinical heterogeneity underlines the need for more homogenous and larger studies, evidence suggests that a synergetic effect may occur when endovascular revascularisation is combined with a conservative therapy of supervised exercise or pharmacotherapy with cilostazol: the combination therapy seems to result in greater improvements in functional performance and in QoL scores than are seen with conservative therapy alone.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht mit Meta-Analyse nach den Standards der Cochrane Library (74), auf Grundlage von 10 randomisiert kontrollierten Studien mit insgesamt 1087 Patienten. Es erfolgte eine Bewertung mit dem GRADE-Instrument, wobei das Vertrauen in alle Effektschätzer als moderat bis hoch für endovaskuläre Therapien vs. konservative Therapien bewertet wurde, und niedrig bis moderat für endovaskulärer Therapie vs. keine spezifische Therapie) (u.a. hohe Verzerrungspotentiale der Studien, große Konfidenzintervalle der Ergebnisse). Die limitierte Anzahl der Studien weist nicht auf einen Benefit von endovaskulärer Therapie gegenüber konservativer Bewegungstherapie (exercise therapy) hin.</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|--|--|
| Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund relevanter Heterogenität, Verzerrungspotential und kleiner Probandenzahlen in Subgruppen der eingeschlossenen Studien) | | | | |
| Heyward 2020 (112) CRD420191 19069 Search until 02/2020 | To systematically review randomized control trials and observational studies quantifying risk of lower extremity amputations associated with SGLT2 inhibitor use | 30 studies including 12 RCTs (including 45,551 participants) and 18 observational studies (including 6.4 million individuals; of them 860,120 SGLT2 inhibitor users | SGLT2 inhibitors vs. other AHAs or placebo | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lower limb amputation <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • peripheral arterial disease • peripheral vascular disease • venous ulcerations • diabetic foot infections infarction |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Given the elevated incidence of cardiovascular disease among individuals with type 2 diabetes, the cardiovascular risks, and benefits, of pharmacologic treatments for diabetes are of perennial interest and concern. Despite reproducible, well-controlled evidence of significant reductions in major adverse cardiovascular events associated with SGLT2 inhibitors compared with placebo, the association between SGLT2i’s and lower extremity amputation has been much less clear. In this systematic review and meta-analysis, we found no consistent evidence of SGLT2i exposure and increased risk of amputation. The increased risk of amputation observed in the large, long-term CANVAS trial with canagliflozin, and select observational studies, merits further exploration.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht und Meta-Analyse auf Basis von 12 RCTs (45551 Patienten) und 18 Beobachtungsstudien (6,4 Millionen Patienten) mit leichten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. keine Beschreibung des Publikationsbias in der Meta-Analyse, keine ausgeweitete Suchstrategie). Die Ergebnisse beider Studientypgruppen wurden separat berichtet. In die Meta-Analyse wurden 7 RCTs eingeschlossen mit bedeutsamer Studienheterogenität, während die methodische Qualität der Studien als gut bewertet wurde. Das pAVK-Risiko wurde als sekundäre Zielgröße untersucht jedoch wurde in keiner der eingeschlossenen Studien Ergebnisse gefunden. Dementsprechend sind die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Therapie von pAVK übertragbar.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund bedeutsamer Heterogenität der Studien und Indirektheit der Ergebnisse)</p> | | | | |
| Ipema 2019 (113) Search between 01/2009 | to systematically review the literature on medical adjunctive therapy for patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI). | 42 studies of various designs (including mainly retrospective comparative studies/ case series as well as RCTs and comparative studies | Medical adjunctive therapy vs. not predefined comparator | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • major amputation (above the ankle) in studies with a follow-up of ≥6 months <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Death |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|--|
| and 06/2019 | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Amputation free survival • Major adverse limb events (MALE) • Major adverse cardiac events (MACE) • Pain improvement • wound healing |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "CLTI patients remains complicated. Options for medical therapies adjunctive to revascularization to improve limb salvage could involve calcium channel blockers, iloprost, cilostazol, or hemodilution, but not enough evidence is available to incorporate these as standard of care in CLTI patients. Moreover, medical therapies are limited in no-option CLTI patients, comprising patients not suitable for revascularization. In these patients, a favorable role of iloprost was observed regarding pain reduction, and stem cell therapy shows potential to improve wound healing. Other medications, such as antiplatelets, antihypertensives, and statins, play a role in secondary prevention of cardiovascular adverse events, but improvement of limb salvage remains doubtful and is currently not the primary treatment goal. Besides invasive and medical treatment, the importance of lifestyle change, especially smoking cessation, should not be underestimated. Overall, large randomized trials are needed to further clarify the role of potential beneficial medical therapies in CLTI patients."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 42 Studien, darunter hauptsächlich retrospektive Vergleichsstudien und Anwendungsbeobachtungen, aber auch RCTs und Vergleichsstudien, zu einer Vielzahl unterstützender Therapieoptionen (u.a. Beta-Blocker, Calcium-Kanal-Blocker, Lipidsenker, u.a.) für Patienten mit chronischer kritischer Extremitätenischämie und zugehörigen diversen Vergleichsgruppen. Die methodische Qualität der Übersicht ist moderat eingeschränkt (insbesondere aufgrund der ungenau/weitläufig definierten Interventionsgruppen, sowie damit verbundener fehlender initialer Definition von Vergleichsgruppen). Aufgrund der Vielzahl der unterstützenden Therapieoptionen sind die eingeschlossenen Studien bedeutsam heterogen. Die Ergebnisse werden von den Autoren nach Wirkstoffgruppen der Interventionen separat betrachtet. Um Rückschlüsse auf evidenzbasierte Therapieempfehlungen zu ziehen muss die Übersicht demnach im Detail betrachtet werden. Die Studienqualität wurde nach der Downs and Black Checklist separat nach Interventionsgruppen betrachtet und mit mittelmäßig bis gut bewertet.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität sowie der bedeutsamen Heterogenität der eingeschlossenen Studien und deren Ergebnisse)</p> | | | | |
| Jehannin 2020 (114) Search until 05/2019 | to address the efficacy of lower extremity electrical stimulation as a treatment for walking impairment in PAD | 5 studies including 2 RCTs, 2 randomized block studies and 1 pre post study involving 157 PAD patients | lower extremity electrical stimulation vs. no or other treatment regimes (comparators not predefined) | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pain-free walking distance • maximal walking distance <u>Secondary:</u> |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • ABI • QoL • Adherence to treatment protocol |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “An analysis of the currently available studies indicates that it is not yet possible to draw a conclusion on the efficacy of lower extremity electrical stimulation for the improvement of walking impairment in people with PAD. Future higher quality studies, with lower risk of bias are required, relying on randomized controlled trials with the definition of an appropriate control procedure. The results of such future trials on lower extremity electrical stimulation may improve the management of people with PAD.”</p> | | | | |
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische prognostische Übersichtsarbeit auf der Basis von 4 randomisierten Studien und einer prä-post-Studie mit leichten bis moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. keine vordefinierten Vergleichsgruppen, kein Protokoll, Einschluss verschiedener Subtypen von elektrischer Stimulationstherapie der unteren Extremität. Die eingeschlossenen Studien wiesen eine relevante Heterogenität der Studiendesigns auf und zeigten moderate Verzerrungspotentiale.</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund moderater methodischer Einschränkungen und Studienlimitationen)</p> | | | | |
| <p>Mahbub 2019 (115) Search until 01/2019</p> | <p>to characterize the experimental conditions and vibration parameters used in the published studies investigating the effects of controlled WBV intervention on peripheral circulation and ascertain the specific patterns of responses in peripheral circulation of the lower extremity induced by acute and long-term exposure to WBV of different frequencies and magnitudes in light of the recommended limit for such exposure.</p> | <p>17 studies including 4 RCTs and 13 quasi-experimental studies involving 323 participants (healthy subjects as well as patients with various diagnoses non of which was PAD)</p> | <p>Comparison and characterization of different WBV intervention regimes without a defined comparator</p> | <p>responses in peripheral circulation of the lower extremity</p> <ul style="list-style-type: none"> • blood flow • skin temperature |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Overall, acute exposure to WBV of relatively lower frequency (especially between 20 Hz and 30 Hz) resulted in a consistent improvement in peripheral circulation. However, long-term effects from chronic exposure to WBV in enhancing peripheral circulation should be investigated further. For this purpose, relatively lower magnitudes of WBV should be selected considering the human exposure limits recommended by the ISO 2631-1 (1997) till safe and effective vibration-related parameters with standardized protocols are established. In future studies, the investigators should report the vibration-related parameters using standard terminologies and measurement methods following the recommendations of relevant international standards.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf der Basis von 17 Studien, darunter 4 randomisiert kontrollierte Studien und 13 quasi-experimentelle Studien mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. keine Definition von Vergleichsgruppen, keine klassische Bewertung des Verzerrungspotentials, dafür Beschreibung der Studienlimitationen). Das Ziel der Arbeit ist die Charakterisierung von Ganzkörpervibrations-Therapie Regimes, die in Studien beschrieben werden. Als Endpunkte wurden ausschließlich Parameter der peripheren Blutzirkulation. Die Zielstellung des Systematischen Reviews ist dem eines Scoping Reviews nahe.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Limitationen der systematischen Übersicht und dem Design der Ausgangsstudien)</p> | | | | |
| <p>Niyomsri 2020 CRD420180 90412 Search until 07/2019</p> | <p>to assess the current state of economic evaluations of spinal cord stimulation (SCS) for all chronic pain conditions, appraise the quality of this literature, and summarize key findings to support healthcare policy decision making for SCS.</p> | <p>14 studies including 10 RCTs, 3 case series and 1 observational study (patients not reported)</p> | <p>Cost effectiveness of SCS vs. no restrictions on comparators</p> | <p><u>Primary:</u> • cost effectiveness</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The results of this review show that spinal cord stimulation (SCS) is a cost-effective therapy when considering long-term treatment for patients with neuropathic pain (ie, failed back surgery syndrome (FBSS) and complex regional pain syndrome (CRPS)). The results from economic evaluations assessing SCS for patients with ischemic pain require further evaluation because of the lack of clinical data. HF-SCS may be more cost-effective than conventional SCS. Nevertheless, these results are limited to the indications of FBSS and CRPS, with additional research required for other chronic pain conditions.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 14 Studien (1 Beobachtungsstudie, 3 Fallserien, 10 randomisiert-kontrollierte Studien ohne Angabe von Patientenzahlen) mit leichten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine ausgeweitete Suche, knappe Beschreibung der Ausschlussgründe von Studien). Die Studie untersucht keine Patienten-bezogenen Endpunkte, sondern die Kosteneffektivität von Rückenmarkstimulation für verschiedene chronische Schmerzleiden. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mithilfe der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist bewertet. In nur einer Studie wurden auch pAVK Patienten eingeschlossen, in der eine Kosteneffektivität über einen Zeitraum</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| <p>von 20 Jahren mit zusätzlichem nicht näher spezifiziertem Benefit bei den Qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALY). Eine Studie schließt unter anderem PAVK-PatientInnen ein, so dass die Ergebnisse sind durch wenige pAVK Patienten nicht direkt übertragbar. Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Indirektheit und dem Design der Ausgangsstudien)</p> | | | | |
| <p>Saiz 2020 (117) Search until 11/2019</p> | <p>To determine if lower blood pressure targets (135/85 mmHg or less) are associated with reduction in mortality and morbidity as compared with standard blood pressure targets (140 to 160/90 to 100 mmHg or less) in the treatment of people with hypertension and a history of cardiovascular disease (myocardial infarction, angina, stroke, peripheral vascular occlusive disease).</p> | <p>6 RCTs involving 9484 patients with hypertension and a history of CVD</p> | <p>Blood pressure treatment target 135/85 mmHg or less vs. standard targets 140 to 160/90 to 100 mmHG</p> | <p><u>Primary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • total mortality • total serious adverse events • total cardiovascular events • cardiovascular mortality <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • participants withdrawals due to adverse • SBT • DBT • Proportion of participants reaching target blood pressure level • Number of antihypertensive drugs that each participant needed at the end of the study |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “We found there is probably little to no difference in total mortality and cardiovascular mortality between people with hypertension and cardiovascular disease treated to a lower compared to a standard blood pressure target. There may also be little to no difference in serious adverse events or total cardiovascular events. This suggests that no net health benefit is derived from a lower systolic blood pressure target. We found very limited evidence on withdrawals due to adverse effects, which led to high uncertainty. At present, evidence is insufficient to justify lower blood pressure targets (135/85 mmHg or less) in people with hypertension and established cardiovascular disease. Several trials are still ongoing, which may provide an important input to this topic in the near future.”</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|---|---|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74) auf Basis von 6 randomisiert kontrollierten Studien mit insgesamt 9484 Bluthochdruckpatienten, welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für die 4 genannten primären Endpunkte und einem sekundären Endpunkt enthält.</p> <p>Der Evidenzgrad wurde auf 1—abgewertet, aufgrund der moderaten bis niedrigen Qualität der Evidenz sowie der Indirektheit der Ergebnisse (Einschluss von Bluthochdruckpatienten mit stattgehabten kardiovaskulärem Event, nur 56 waren Patienten mit einer peripheren Gefäßkrankheit).</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für die 4 primären Endpunkte von den Autoren mit moderat (Absolute und kardiovaskuläre Mortalität), und niedrig (absolute schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, absolute kardiovaskuläre Ereignisse) bis sehr niedrig (Lebensqualität und Schmerzsymptome) bewertet. Die Evidenz zum sekundären Endpunkt „Studienabbruch durch Patienten aufgrund von Nebenwirkungen“ wurde mit sehr niedrig bewertet.</p> <p>Evidenzgrad: 1-- (Abwertung aufgrund der Qualität der Evidenz sowie der Indirektheit der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>Sen 2018 (118) Search until 03/2017</p> | <p>To compare the efficacy of lumbar sympathectomy with prostanoid infusion in improving symptoms and function and avoiding amputation in people with critical limb ischaemia (CLI) due to non-reconstructable peripheral arterial disease (PAD).</p> | <p>1 RCT involving 200 patients with Buerger's disease (a subtype of PAD) 162 of which included in the analysis</p> | <p>Lumbar sympathectomy vs. prostanoid infusion</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relief of rest pain • Ulcer healing • Avoidance of major amputation <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • intermittent and absolute claudication distance (pain-free walking distance and maximum walking distance, respectively) • ABPI, tissue oxygenation and toe pressure • Progression to minor amputation • Quality of life and functional status • Adverse effects • Complications • Mortality • Analysis of cost-effectiveness (if data are available) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Low-quality evidence from a single study in a select group of participants (people with Buerger's disease) suggests that prostaglandins are superior to open surgical lumbar sympathectomy for complete ulcer healing without rest pain or major amputation, but possibly incur more adverse effects. Further studies are needed to better understand if prostaglandins truly are more efficacious than open surgical lumbar sympathectomy and if there are any concerns with adverse effects. It would be of great importance for future studies to include other forms of PAD (as Buerger's disease is a select type of PAD), other methods of sympathectomy as well as data on quality of life, complications, and cost-effectiveness.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74) in das nur eine randomisiert kontrollierte Studie mit 200 PAD Patienten (speziell Morbus Bürger=Endangiitis obliterans), welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für die genannten primären Endpunkte und den sekundären Endpunkten Mortalität und Nebenwirkungen nach dem GRADE-System enthält. Der Evidenzgrad wurde aufgrund der kleinen Anzahl der Studien und eingeschlossenen Patienten, der niedrigen Qualität der Evidenz (siehe GRADE-Bewertung) und der Heterogenität der Ergebnisse (Hinweise auf Benefit für Prostaglandine bezüglich Geschwürheilung ohne Ruheschmerz und Amputation bei möglicherweise erhöhten Nebenwirkungen).</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für die primären Endpunkte von den Autoren mit niedrig bewertet (Vollständige Heilung der Geschwüre ohne Ruheschmerz oder Amputation), ebenso wie die Evidenz für die sekundären Endpunkte (Nebenwirkungen und Mortalität).</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der Qualität, fehlender Präzision sowie Heterogenität der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>Tickner 2018 (119) Search until 12/2015</p> | <p>The aim of this study is to determine if a potential cutoff value for PAD where total contact cast (TCC) use would be an absolute contraindication could be ascertained from a retrospective case series and a systematic literature review of patients with PAD in which treatment included TCC use.</p> | <p>2 studies (1 retrospektive Fallserie, 1 unklare nicht-randomisierte Studie) mit insgesamt 20 PAD Patienten</p> | <p>TCC vs. no comparison group (aim was not a comparison of interventions but determination of contraindications)</p> | <p>Outcomes were not predefined. The authors extracted the outcomes they found in the included studies. These included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation of treatment • Wound healing yes/no • Time to healing |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Dr. Brand stated, “Only a small percentage of diabetic patients have vascular compromise to such an extent as to prevent a plantar foot ulcer from healing after the pressure of walking has been relieved.” He reported not having seen any lower extremity ischemia in patients with diabetes severe enough to prevent TCC use during 17 years of practice. This retrospective case review and systematic literature review to include data from other studies on TCC use in patients with PAD suggest that TCC use in patients with an ankle pressure ≥ 80 mm Hg, a toe pressure ≥ 74 mm Hg, an ABI ≥ 0.55, or a TBI ≥ 0.55 may be a viable treatment option for pressure-related neuropathic ulcerations. Discontinuation of TCC was associated with longer healing times</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|--|
| and amputation. Vascular evaluation should be employed in all patients with PAD and a pressure-related neuropathic ulceration. Repeat evaluation should be obtained if the wound fails to progress towards resolution with TCC use.” | | | | |
| Bewertung der Begutachterin: Mixed-Method-Studie die aus einer retrospektiven Fallserie und einem Systematischen Review besteht mit bedeutsamen Einschränkungen der methodischen Qualität (insb. eingeschränkte Anwendung der PICO-Kriterien, keine adäquate Beschreibung der sytematischen Suche, Studienscreening, Datenextraktion, Studienbeschreibung und Beschreibung der methodischen Bewertung der Studienqualität). Insgesamt wurden 2 Studien (1 retrospektive Studie, 1 unklare Methodik (Fallserie? aus dem Jahr 1987) beschrieben, eine davon aus der Datenbanksuche. Die Studienqualität und Verzerrungspotentiale wurde von den Autoren ungenügend besprochen. Die Abwertung erfolgt aufgrund der schweren methodischen Einschränkungen der Arbeit, der Qualität der eingeschlossenen Studien und der kleinen Anzahl der Patienten. | | | | |
| Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund hoher methodischer Qualitätseinschränkungen sowie der Qualität der eingeschlossenen Studien) | | | | |
| Vietto 2018 (120) Search until 01/2017 | to determine the effectiveness and safety of prostanoids in patients with critical limb ischemia (CLI) unsuitable for rescue or reconstructive intervention | 33 RCTs (28 in Meta-Analysis) involving 4477 participants | Prostaglandin E1, prostacyclin, iloprost, beraprost, cisaprost, ciprostone, clinprost, ecraprost, or taprostene vs. placebo or other pharmacological control treatments (e.g. pentoxifylline, cilostazol, naftidrofuryl, angiogenic therapy, other prostanoids) | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular mortality (e.g. due to myocardial infarction, stroke, arrhythmia or variation from the normal rhythm of the heartbeat, sudden death) • Total amputations (major plus minor) • Quality of life (measured according to a validated quality of life questionnaire) • Adverse events of treatment <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of rest-pain and/or use of analgesic drugs (measured according to a validated pain scale and a validated questionnaire, respectively) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--------------|-------------------|-----------|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Evolution of tissue lesions (healing or non-healing ulcers, according to surface area increase or decrease, and presence or absence of granulation tissue) • Major amputations (above or below knee) • Minor amputations (partial feet or fingers) • Ankle brachial index • All-cause mortality |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “We found high-quality evidence showing that prostanoids have no effect on the incidence of total amputations when compared against placebo. Moderate-quality evidence showed small beneficial effects of prostanoids for rest-pain relief and ulcer healing when compared with placebo. Additionally, moderate-quality evidence showed a greater incidence of adverse effects with the use of prostanoids, and low- quality evidence suggests that prostanoids have no effect on cardiovascular mortality when compared with placebo. None of the included studies reported quality of life measurements. The balance between benefits and harms associated with use of prostanoids in patients with critical limb ischaemia with no chance of reconstructive intervention is uncertain; therefore careful assessment of therapeutic alternatives should be considered. Main reasons for downgrading the quality of evidence were high risk of attrition bias and imprecision of effect estimates.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74) auf Basis von 33 randomisiert kontrollierten Studien (28 in Meta-Analyse) mit 4477 PAD Patienten, welche eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse nach dem GRADE-System enthält. Diese wurde mit hoch bis sehr niedrig bewertet.</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde mit Ausnahme von Einfluss auf Amputationen vs. Placebo (high) als moderat, niedrig oder sehr niedrig bewertet, hauptsächlich abgewertet durch hohes Risiko von Verzerrung durch Studienabbrecher und unpräzisen Ergebnissen. Das Vertrauen in die Ergebnisse zur Gesamtanzahl von Amputationen (kein Unterschied zwischen Prostanoiden und Placebo) wurde mit hoch bewertet, ein moderates Vertrauen liegt zur Risikoerhöhung für Nebenwirkungen, einer verbesserten Linderung von verbleibenden Schmerzen und einer besseren Heilung von Ulzerationen vor.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Qualität der eingeschlossenen Studien)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|--|
| Villarruz-Sulit 2018 (121) Search until 08/2019 | To assess the effects of ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) chelation therapy versus placebo or no treatment on clinical outcomes among people with atherosclerotic cardiovascular disease. | 5 RCTs (4 in Meta-Analysis) including 193 patients | intravenous infusions containing EDTA vs. placebo infusions or no treatment | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • all-cause mortality • coronary heart disease deaths • vascular deaths <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • non-fatal events, including acute coronary syndromes (e.g. myocardial infarction and unstable angina pectoris) • cerebrovascular events, such as stroke • direct test of disease severity (e.g. digital subtraction angiograms for peripheral arterial disease) • indirect tests of disease severity (e.g. ankle-brachial pressure index (ABPI); also known as ankle brachial index)) • participant symptoms, such as walking distance for claudicants and quality of life • adverse events |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is currently insufficient evidence to determine the effectiveness or ineffectiveness of chelation therapy in improving clinical outcomes of people with atherosclerotic cardiovascular disease. More high-quality, randomised controlled trials are needed that assess the effects of chelation therapy on longevity and quality of life among people with atherosclerotic cardiovascular disease.”</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|-----------|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74) auf Basis von 5 randomisiert kontrollierten Studien mit 193 Patienten mit Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für die genannten primären Endpunkte und den sekundären Endpunkten Mortalität und Nebenwirkungen nach dem GRADE-System enthält. Der Evidenzgrad wurde aufgrund der kleinen Anzahl der Studien und eingeschlossenen Patienten, der niedrigen Qualität der Evidenz (siehe GRADE-Bewertung) abgewertet. Limitierte Übertragbarkeit (Indirektheit der Ergebnisse) aufgrund des Einschlusses von Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung (darunter pAVK Patienten) haupt.</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für verschiedene Endpunkte bewertet. Die Ergebnisse waren moderat (Herzinfarktrate), niedrig (allgemeine Mortalität, Schlaganfallrate, ABPI, maximum walking distance) und sehr niedrig (kardiovaskuläre Mortalität, Anginarate).</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der Qualität und geringen Anzahl der Studien, und der Indirektheit der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>ABI: ankle-brachial index; ABPI: ankle-brachial pressure index; AHA: anti-hyperglycemic agent; CI: Claudicatio intermittens; CLI: critical limb ischemia; CLTI: chronic limb-threatening ischemia, CRPS: complex regional pain syndrome; CVD: cardiovascular disease; DBP: diastolic blood pressure; EDTA: ethylene diamine tetra-acetic acid; FBSS: fail back surgery syndrome; HBOT: hyperbaric oxygen treatment; IC: intermittent claudication; QoL: Quality of life; PAD: peripheral arterial disease; pAVK: periphera arterielle Verschlusskrankheit; PFWD: pain-free walking distance; SBP: systolic blood pressure; SCS: spinal cord stimulation; SGLT-2: Sodium-Glucose co-Transporter-2; TCC: total contact cast; TWD: total walking distance; WBW: whole body vibrations</p> | | | | |

2.6. Revaskularisation

2.6.1. Percutane transluminale Angiographie mit Ballondilatation und Stents

Zum Themenbereich percutane transluminale Angiographie mit Ballondilatation und Stent wurden insgesamt 7 systematische Übersichten (Anantha-Narayanan 2019, Cassese 2019, Dinh 2020, Giannopoulos 2020, Ipema 2020, Konstantinos 2018, Konstantinos 2019) mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 19).

Alle bewerteten systematischen Übersichten berichten vergleichende Ergebnisse zur **Wirksamkeit und Sicherheit der Interventionen**. Von diesen basieren fünf systematische Übersichten (**Anantha-Narayanan 2019, Cassese 2019, Dinh 2020, Konstantinos 2018, Konstantinos 2019**) ausschließlich auf randomisierten Studien. Diese Arbeiten wurden mit den Evidenzgraden **1-** und **2** bewertet (siehe Tabelle 20). Eine Arbeit basiert auf prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien (**Giannopoulos 2020**). Der Evidenzgrad dieser Arbeit wurde mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet. Die Arbeit von **Ipema et al. 2020** basiert teilweise auf Fallserien, welche allerdings für die Metaanalyse nicht berücksichtigt wurden. Für diese existiert eine GRADE-Bewertung, wobei das Vertrauen in die Ergebnisse aufgrund von Studienlimitationen, Inkonsistenz und Indirektheit mit moderat bis niedrig bewertet wurde. Daher erfolgte die Bewertung des Evidenzgrades mit **2-**.

Fünf Manuskripte wurden im Volltext geprüft und anschließend aus der Bewertung ausgeschlossen, da sie das Ergebnis eines Konsensusberichtes darstellen, ohne die systematische Recherche zu beschreiben (122), die Ergebnisse Ergebnisse mehrerer Studien metaanalytisch zusammenfassen, ohne systematisch nach weiteren Studien zum Thema zu suchen (123, 124) oder es sich um einen narrativen und keinen systematischen Review handelt (125, 126) (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 19: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur percutanen transluminalen Angiographie mit Ballondilatation und Stents

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|------------------------|----------------|-----------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Anantha-Narayanan 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 ^c | 😞 ^b | 😊 | 😞 ^b | 😊 | 😊 |
| Cassese 2019 | 😊 ^d | 😞 | 😊 ^{ad} | 😞 ^b | 😞 ^b | | 😊 ^c | 😞 ^b | 😊 | 😞 ^b | 😊 | 😊 |
| Dinh 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^e | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 ^g |
| Giannopoulos 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😞 ^h | 😞 ^b | 😞 ⁱ | 😊 ^j |
| Ipema 2020 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^e | 😊 ^c | 😊 ^k | 😊 ^k | 😊 ^k | 😊 ^k | 😞 ^b |
| Katsanos 2018 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^e | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^f | 😊 | 😊 |
| Katsanos 2020 | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^e | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Suche in Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, Studienregistern, Kontaktierung der Autoren / Fachexperten oder Suche der „grauen Literatur“

b: fehlende Beschreibung

c: Fehlende Details in der Beschreibung der Studiencharakteristika

d: Informationen dazu aus zuvor durchgeführter systematischer Übersichtsarbeit. Diese Übersichtsarbeit ist ein Update.

e: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

f: es erfolgten keine Untersuchungen zum Einfluss einer fehlenden Verblindung

g: es wurden Studien ausgeschlossen da Autoren der Veröffentlichungen keine Daten zur Verfügung stellten

h: Metaanalyse basiert teilweise auf nicht-adjustierten Ergebnissen der Einzelstudien

i: Ursache der bedeutsamen Heterogenität konnte nicht geklärt werden

j: Publikationsbias wurde in Funnel-Plots untersucht, welche ausschließlich im (nicht verfügbaren) Supplement beschrieben wurden

k: Bewertung der Qualität der Evidenz mit GRADE

k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 20: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur percutanen transluminalen Angiographie mit Ballondilatation und Stents

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|--------------------|---|
| Anantha-Narayanan 2019 (127) Search from 01/2020 until 10/2018 | Efficacy of drug-coated balloon (DCB) to plain balloon angioplasty (POBA) in femoropopliteal disease (FPD). | 22 RCTs with 3127 patients with FPD (65% men; mean follow-up time 21.6 ± 14.4 months; mean age 70.0 ± 2.4 years; 45% had diabetes at baseline) | DCB vs. POBA | Primary <ul style="list-style-type: none"> • target vessel revascularization (TVR) at follow-up Secondary <ul style="list-style-type: none"> • binary restenosis • late lumen loss • mortality at follow-up • incidence of limb amputation • 30-day freedom for device-and procedure-related mortality • 12-month freedom from major target limb amputation • 12-month freedom from clinically-driven target lesion revascularization |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Patients with CKD/ESRD undergoing lower extremity PAD interventions have worse outcomes when compared to patients with normal renal function. When stratifying our analyses by endovascular versus open surgical interventions, higher rates of TLR for CKD/ESRD were only seen with endovascular, and not in open surgical approaches. Major amputations and all-cause mortality were higher with CKD/ESRD, irrespective of the indication. Evidence-based strategies to manage this at risk population in PAD are essential."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 22 RCTs mit 3127 Patienten mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der Studienauswahl in einem Flowchart, fehlende Bewertung des Verzerrungspotentials verhindert Bewertung der Studienlimitationen in den Einzelstudien) mit teilweise moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Cassese 2019 (128) | Efficacy of drug-coated balloon (DCB) versus plain balloon angioplasty (POBA), and an indirect comparison of DCB | 20 RCTs with 3038 participants with de novo or restenotic disease of the femoropopliteal | DCB vs. POBA | <ul style="list-style-type: none"> • target lesion revascularisation (TLR) at 12-month follow-up. |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Searched until 05/2018 | platforms grouped by paclitaxel density. | arteries. Follow-up data up to 12 months were available for 1,723 patients allocated to DCB and 1,158 patients allocated to POBA | Comparison of DCB with different paclitaxel density among themselves | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "In patients with femoropopliteal artery disease, DCB angioplasty reduces the risk of repeat revascularisation at one year as compared to plain balloon angioplasty, with evidence of a gradient of clinical efficacy across DCB platforms depending on paclitaxel density."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 20 RCTs mit 3038 Patienten mit moderater bis hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der Studienauswahl und –extraktion, fehlender Flowchart, fehlende Bewertung des Verzerrungspotentials verhindert Bewertung der Studienlimitationen in den Einzelstudien) mit geringer bis moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Dinh 2020 (129) CRD42019141227 Searched at 11/2019 | Estimation of the rate of all-cause mortality in a CLTI (chronic limb-threatening ischemia) population of patients treated with paclitaxel-coated vs. uncoated devices. | 7 RCTs with 1450 patients with PAD, 94.3% patients had CLTI. Mean age ranged from 67 to 76 years, 69% were men and diabetes, hypertension and dyslipidemia were prevalent in most trials | paclitaxel-coated balloons and stents vs. uncoated devices with follow-up ≥ 6 months | Primary: All cause mortality No secondary outcomes were measured |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This meta-analysis has demonstrated that there is no increased risk of all-cause mortality in a predominately CLTI patient population treated with paclitaxel-coated vs uncoated devices. With clear benefit and no suggestion of a link between the use of paclitaxel-coated devices and mortality, we recommend their continued use in this high-risk patient population."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 7 RCTs mit 1450 Patienten mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Details in der Beschreibung der Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien und fehlende Listung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien – v.a. Studien mit Einschluss von CLTI-Patienten, bei denen Studienautoren kontaktiert wurden, so dass ein möglicher Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann) und geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund eines möglichen Publikationsbias)</p> | | | | |
| Giannopoulos 2020 (130) Searched until 01/2020 | To investigate the safety and efficacy of drug-coated balloons (DCB) for the treatment of femoropopliteal or infrapopliteal lesions in patients | 26 studies (12 retrospective and 14 prospective) with 2108 CLTI patients (mean age 71.3 +- 4.4 years; 67% men) who were treated with DCB for peripheral atherosclerotic lesions. Major risk factors were hypertension (91%), diabetes (69%), dyslipidemia (63%), smoking | DCB vs. balloon angioplasty | Primary • primary patency • all-cause mortality at 12 months Secondary • procedural success |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| | with chronic limb-threatening ischemia (CLTI). | (46%), coronary artery disease (41%), and end-stage renal disease (26%). 5 Studies (3 RCTs, 2 observational studies) compared DCB angioplasty (338 patients) with standard BA (232 patients) for the treatment of infrapopliteal lesions. | | <ul style="list-style-type: none"> • bailout stenting • target lesion revascularization (TLR) • reocclusion • major amputation • wound healing • major adverse limb events |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "DCB angioplasty in this high-risk population was associated with lower restenosis/reocclusion rates, reduction of TLR and acceptable mortality at 12 months. The efficacy of a technically successful endovascular procedure is associated with the number of patent vessels, the device used and the wound care. Thus, further prospective studies with standardized wound care and surveillance protocols investigating DCB use below and above the knee are needed to assess whether the lower incidence of restenosis/reocclusion of the target vessels promotes limb salvage and survival."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 26 Studien (12 retrospektive und 14 prospektive Beobachtungsstudien) mit 2108 Patienten zur Sicherheit und Effektivität von DCB bei pAVK Patienten. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich zwischen der Behandlung mit DCB und der reinen Ballonangioplastie. Die systematische Übersicht weist moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf (v.a. basieren die Metaanalysen teilweise auf nicht-adjustierten Schätzern und bleibt die Ursache der bedeutsamen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien unerklärt)</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Ipema 2020 (131) Searches from 01/2008 to 11/2018 | To review and analyse the literature on clinical outcomes of drug coated balloon (DCB) vs. standard percutaneous transluminal angioplasty (PTA) for the treatment of infrapopliteal arterial disease | 10 studies (3 prospective case series, 1 retrospective case series, 4 RCTs, 2 retrospective comparative studies) with 1593 patients with PAD Included patients were classified as Rutherford category ≥ 3 or higher (except for 1 study that included 4 patients with Rutherford category 2, characteristics and baseline data of the included studies are summarised in Table 4 and 5, respectively) | DCB vs. PTA of infrapopliteal arteries | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • limb salvage rate at 12 months <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • survival at 12 months • amputation free survival (AFS) at 12 months • restenosis and target lesion revascularisation (TLR) rates at 12 months |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "In patients with peripheral arterial disease who underwent infrapopliteal angioplasty, no significant differences in limb salvage, survival, restenosis, TLR, and AFS rates were found when DCB angioplasty was compared with standard PTA."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 10 Artikeln (3 prospektive Fallserien, 1 retrospektive Fallserie, 4 RCTs, 2 retrospektive Vergleichsstudien) mit 1593 Patienten. Für die Metaanalyse wurden nur 5 Studien (4 RCTs und 1 retrospektive Vergleichsstudie) berücksichtigt.</p> | | | | |

Die methodische Qualität der systematischen Übersicht weist geringe Einschränkungen auf (v.a. kann ein möglicher Publikationsbias aufgrund der fehlenden Suche nach nicht-veröffentlichten Studien nicht ausgeschlossen werden). Die Autoren bewerten ihr Vertrauen in die Ergebnisse auf der Grundlage von 5 Studien mit moderat (limb salvage, Survival) und niedrig (Restenose, TLR) und werten aufgrund der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen in den Einzelstudien, Indirektheit der Ergebnisse (Alter und Morbidität der Studienteilnehmer) und teilweise bedeutsamer Heterogenität ab

Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen, Inkonsistenz und Indirektheit)

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| <p>Katsanos 2018 (132) CRD42018099447 Search until 08/2018</p> | <p>Does the use of paclitaxel coated stents and balloons in the femoropopliteal arteries increase the risk of death?</p> | <p>28 RCTs with 4663 patients suffering from paripoheral arterial disease, either intermittent claudicasting or critical limb ischemia, due to atherosclerotic chronic lesions of the femoropopliteal arteries Men: 66%; age ranged from 67 to 76 years; high incidence of smoking, hypertension, and hyperlipidemia; incidence of DM2 ranged from 21% to 77%</p> | <p>Endovascular angioplasty using paclitaxel-coated balloon catheters or paclitaxel-eluting stents for the treatment of femoropopiteal arteries atherosclerotic stenosis or total occlusions vs. using plain balloon catheters or plain metallic stents for the treatment of femoropopiteal arteries atherosclerotic stenosis or total occlusions DES vs. PTA DCB vs. PTA DCB + BMS vs. PTA + BMS DES vs. BMS DES vs. Polytetrafluoroethylene</p> | <p>Primary: All-cause death: at 1 year, 2 years, up to 5 years</p> |
|---|--|---|--|---|

Schlussfolgerungen der Autoren: "In conclusion, there seems to be an increased long-term risk of death beyond the first year following femoropopliteal application of paclitaxel-coated balloons and stents in the lower limbs. Actual causes for this serious late side effect remain unknown, and further investigations with longer-term follow-up are urgently warranted."

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf Grundlage von 28 RCTs mit 4663 Patienten mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Listung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien) mit geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und ausführlichen Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| <p>Katsanos 2020 (133) Search until 09/2019</p> | <p>In patients with CLI, is treatment of the infrapopliteal arteries with PCBs compared with conventional balloon angioplasty safe and effective in improving clinical outcomes?</p> | <p>8 RCTs with 1,420 patients presenting with CLI and infrapopliteal arterial occlusive disease documented by digital subtraction angiography; most patients were men; high prevalence of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia; Renal insufficiency (11% - 53%); Tissue loss and foot ulcers in ca. 3/4 of the randomized limbs).</p> <p>Two studies investigated a 3.5-µg/mm² paclitaxel balloon surface density, 5 studies investigated a 3.0-µg/mm² paclitaxel balloon surface density, and 1 study investigated a low-dose 2.0-µg/mm² paclitaxel balloon surface density. PCBs were applied in the infrapopliteal arteries for treatment of CLI in the vast majority of the patients (1,380 of 1,420 patients; 97.1%).</p> | <p>PCB vs. conventional angioplasty</p> <p>balloon</p> | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • amputation-free survival • All-cause death • Major amputations <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freedom from TLR |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, there appears to be increased risk of death or major limb loss during the first year when PCBs are applied in the infrapopliteal arteries for CLI treatment. Actual causes for this detrimental clinical outcome remain largely unknown, but downstream and systemic paclitaxel embolization is a plausible mechanism. Further adequately powered multicenter studies with longer-term follow-up are urgently warranted.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 8 RCTs mit 1420 Patienten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Registrierung eines Protokolls, keine Listung der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien und fehlende Details in der Beschreibung der Studiencharakteristika) mit geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und ausführlichen Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |

AFS: amputation free survival; BMS: bare metal stent; CLI: critical limb ischemia; CTLI: chronic limb-threatening ischemia; DCB: Drug-coated balloon; DES: Drug-eluting stent; FPD: femoropopliteal disease; PAD: peripheral arterial disease; PCB: paclitaxelcoated balloon; POBA: plain balloon angioplasty; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: Randomized controlled trial; TLR: target lesion revascularisation; TVR target vessel revascularization

2.6.2. Diverse Revaskularisationsverfahren

Zum Themenbereich Revaskularisationsverfahren wurden insgesamt 17 systematische Übersichten (134-150) mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 21).

Insgesamt 11 systematische Übersichten berichten **vergleichende Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Interventionen** (Anantha-Narayanan 2020, Forsythe 2019, Hajibandeh 2019, Hossein 2019, Jia 2018, Klaphake 2018, Lu 2019, Normahani 2020, Wardle 2020, Wübbeke 2020, Zhen 2019) und weitere zwei systematische Übersichten berichten Ergebnisse zur Wirksamkeit, ohne zwei verschiedene Interventionen zu vergleichen (Almasri 2019, Armstrong 2019). Von diesen basieren vier systematische Übersichten (**Hajibandeh 2018, Klaphake 2018, Lu 2019, Wardle 2020**) ausschließlich auf randomisierten Studien. Diese Arbeiten wurden mit den Evidenzgraden **1-** und **2** bewertet (siehe Tabelle 22). Die Abwertung der Evidenzgrade basiert auf der geringen Präzision der Ergebnisse (Hajibandeh 2018), Inkonsistenzen (Klaphake 2018, Wardle 2020) und Studienlimitationen in den Einzelstudien (Lu 2019) bei insgesamt geringen Einschränkungen der Qualität der Einzelstudien (siehe Tabelle 21).

Alle weiteren systematischen Übersichten zur Wirksamkeit basieren auf nicht-randomisierten Studien (Almasri 2019, Anantha-Narayanan 2020, Armstrong 2019, Forsythe 2019, Hossein 2019, Jia 2018, Normahani 2020, Wübbeke 2020, Zhen 2019). Der Evidenzgrad einer systematischen Übersicht (**Hossein 2019**) wurde mit **2-** bewertet. Die Abwertung basierte auf der geringen Präzision der Ergebnisse. Weitere sechs systematische Übersichten wurden mit dem Evidenzgrad **3** bewertet mit Abwertungen aufgrund moderater Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersichten und Inkonsistenzen der Ergebnisse der Einzelstudien (**Almasri 2019, Anantha-Narayanan 2020, Normahani 2020, Wübbeke 2020**), des Designs der Einzelstudien (**Jia 2018**) oder der geringen Präzision der Ergebnisse (**Zhen 2019**). Zwei weitere systematische Übersichten wurden aufgrund der hohen Einschränkungen der methodischen Qualität und Inkonsistenzen (**Armstrong 2019**) oder moderater Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und Studielimitationen der Einzelstudien sowie und Inkonsistenzen (**Forsythe 2019**) mit dem Evidenzgrad **3-** bewertet (siehe Tabelle 22).

Zusätzlich wurden in vier systematischen Übersichten prognostische Parameter verglichen (Anantha-Narayanan 2020, Sharpe 2020, van Aalst 2019, Wübbeke 2020). Die Qualität der Evidenz wurde mit 2- (van Aalst 2019) und 3 bewertet mit Abwertungen aufgrund von moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht, Inkonsistenzen, möglichem Publikationsbias und geringer Präzision (siehe Tabelle 22).

In zwei weiteren systematischen Übersichten wurden untersuchte Endpunkte (**Dovell 2021**) und Qualitätsindikatoren (**Hirschke 2019**) ohne Vergleiche zwischen verschiedenen Therapieoptionen systematisch zusammengefasst. Für diese systematischen Übersichten wurde kein Evidenzgrad vergeben (siehe Tabelle 22).

Vier weitere Arbeiten wurden nicht bewertet (Greenberg 2019; Rieß 2018, Rümenapf 2020; Stella 2020). Die Arbeit von Greenberg et al. 2019 (151) befasst sich nicht mit Revaskularisationsverfahren bei PAVK-Patienten, sondern mit paradoxen Embolien durch ein persistierendes Foramen ovale. Bei Rümenapf et al. 2020 (152) geht es um die Aktualisierung der Leitlinien von konservativen Therapiemöglichkeiten und Revaskularisationsverfahren der Claudicatio intermittens. Es fand also kein Vergleich von unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren statt. Die Arbeit von Stella et al. 2020 (153) basiert nicht auf einer systematischen Literaturrecherche, sondern auf einer retrospektiven Analyse der Daten von hospitalisierten PAVK-Patienten der BARMER Krankenkasse hinsichtlich Amputation und Versterben mit und ohne Revaskularisation. Die Arbeit von Rieß et al. 2018 (154) diente der Identifizierung von relevanten und praktikablen Indikatoren zur Bestimmung von Endpunkten bei PAVK-Patienten nach Durchführung von invasiven Revaskularisationsverfahren. Die Identifizierung der Indikatoren erfolgte durch ein interdisziplinäres Expertengremium über das Delphi-Verfahren, teilweise aus der zuvor durchgeführten IDOMENEO Studie, welche das Ziel hatte Daten von symptomatischen pAVK-Patienten nach einem invasivem Revaskularisationsverfahren zu sammeln (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 21: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu diversen Revaskularisationsverfahren

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|------------------------|------------------|-----------|------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|------------------|
| Almasri 2019 | 😊 ^d | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 ^c | 😊 ^d | 😊 | 😞 | 😞 | 😞 ^c |
| Anantha-Narayanan 2020 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 ^c | 😊 | 😊 ^p | 😞 ^e | 😊 ^f | 😊 |
| Armstrong 2019 | 😊 ^{g,d} | 😞 | 😊 ^a | 😞 ^h | 😞 ^h | 😞 ^h | 😞 ^h | 😞 ^h | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Dovell 2021 | 😊 ^d | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 ^b | 😊 ^c | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Forsythe 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😞 ^h | 😊 | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Hajibandeh 2018* | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Hirschke 2019 | 😊 ^d | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 ^h | 😊 ^b | 😞 ^h | 😞 ^h | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Hossain 2018 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^{o,j} | 😊 ^j | 😊 ^j | 😊 ^j |
| Jia 2018 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 ^o | 😊 | 😊 | 😊 [?] |
| Klaphake 2018 | 😊 | 😞 | 😊 ^{a,k} | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^l | 😊 |
| Lu 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 ^h | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Normahani 2020 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 ^h | 😞 | 😊 ^c | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Sharpe 2020 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 ^m | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^o | 😊 | 😊 | 😊 ⁿ |
| van Aalst 2019 | 😊 | 😊 | 😊 ^a | 😊 | 😊 ^h | 😊 ^b | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Wardle 2020** | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^j | 😊 ^j | 😊 ^j | 😊 |
| Wübbeke 2020 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 ^q | 😊 ^o | 😞 | 😊 ^j | 😊 ⁿ |
| Zhen 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 ^q | 😊 ^o | 😞 | 😊 | 😊 ⁿ |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Suche in Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, Studienregistern, Kontaktierung der Autoren / Fachexperten oder Suche der „grauen Literatur“

b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

c: Fehlende Details in der Beschreibung der Studiencharakteristika

d: Es erfolgten keine Vergleiche

e: Verzerrungspotential und Publikationsbias werden in Beschreibung vermengt berichtet, kein Zugriff auf Tabellen im Supplement

f fehlende Informationen zur Beurteilung der statistischen Heterogenität

g: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nicht berichtet

h: fehlende Beschreibung

i: Ein Teil der Daten wurde durch 2 unabhängige Autoren extrahiert

j: Zusammenfassende Bewertung des Einflusses von Heterogenität und Studienlimitationen auf die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mit dem GRADE-Instrument

k: Suchdatum wird nicht genannt

l: Heterogenität der Ergebnisse wird im Forrestplot deutlich, es erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse trotz bedeutsamer Heterogenität mit möglichen Vorteilen für beide Interventionen ohne weitere Untersuchungen

m: Extraktion durch einen Autor mit Kontrolle durch einen weiteren Gutachter

n: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden

o: Metaanalysen von n-RCTs basieren teilweise auf nicht-adjustierten Ergebnissen

p: Einbeziehung von adjustierten Schätzern bleibt unklar (kein Zugriff auf Tabellen im Supplement)

q: Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials ohne detailliertere Informationen zu den einzelnen Verzerrungsquellen

*Network-Metaanalyse; ** Cochrane Review; VZP: Verzerrungspotential; k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet

Tabelle 22: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zu diversen Revaskularisationsverfahren

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|--|---|
| Almasri 2019 (134) Search until 05/2017 | Provide decision makers and guideline developers with contemporary data on incidences of patient-important outcomes after infrainguinal revascularization, to facilitate decision making for patients with chronic limb-threatening ischemia. | 44 studies (22 studies bypass surgery vs. 23 studies endovascular revascularization) with 8602 adult patients and critical or severe limb ischemia (Rutherford 4-6, Fontaine 3-4) and undergoing infrainguinal (superficial femoral artery, popliteal artery, tibial artery and pedal artery) revascularization (endovascular or bypass surgery). | bypass surgery vs. endovascular revascularization | <ul style="list-style-type: none"> • mortality and major amputation at 30 days, 1 year and yearly thereafter up to 5 years • major adverse cardiovascular events and reintervention/readmission at 30 days • patency (primary, primary assisted, and secondary) • amputation-free survival • reintervention • amputation-free survival • quality of life • wound healing at 1 year and yearly thereafter up to 5 years as available |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “Although overall survival and amputation-free survival are largely similar across studies applying various modalities in selected patients, significant differences in anatomic durability of interventions are apparent beyond 1 to 2 years. These factors should be taken into account when undertaking clinical decision making in this population. Overall, it seems that major adverse events seen in patients with chronic limb-threatening ischemia did not importantly differ between endovascular and open bypass. Increased patency did not always correlate with a significant effect on survival and risk of amputation, which may be a limitation of the available evidence. “</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 8602 Patienten ohne Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. keine Vergleiche verschiedener Behandlungsoptionen, fehlende detaillierte Informationen zum Ausschluss potentiell relevanter Studien, fehlende Details zu den Studiencharakteristika und fehlende Untersuchung der Gründe der teilweise bedeutsamen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien und von möglichem Publikationsbias), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der bedeutsamen Heterogenität zwischen den Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund bedeutsamer Heterogenität und moderater Einschränkung der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)-</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|---|
| Anantha-Narayanan 2020 (135) Search from 01/2000 to 06/2019 | Comparison of outcomes of peripheral arterial disease (PAD) interventions in patients with chronic kidney disease (CKD) or End-Stage Renal Disease (ESRD) to patients with normal renal function, stratified by intervention type (endovascular vs. surgical) | 17 observational studies with 48,081 patients with both critical limb ischemia (rest pain and/or tissues loss with/without gangrene) and claudication, mean age 70.2 ± 2.1 years, 72% of the patients were male and 40 % had diabetes. | endovascular (PBA with or without stenting) vs. surgical (bypass, patch repair, endarterectomy involving common femoral, superficial femoral, profunda femoris, or infra popliteal vessels)) CKD/ESRD vs. patients with normal renal function | Primary <ul style="list-style-type: none"> target lesion revascularization (TLR) (any repeat percutaneous intervention of the target lesion or bypass surgery of the target vessel for restenosis) Secondary <ul style="list-style-type: none"> major amputations long-term all-cause mortality. |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Patients with CKD/ESRD undergoing lower extremity PAD interventions have worse outcomes when compared to patients with normal renal function. When stratifying our analyses by endovascular versus open surgical interventions, higher rates of TLR for CKD/ESRD were only seen with endovascular, and not in open surgical approaches. Major amputations and all-cause mortality were higher with CKD/ESRD, irrespective of the indication. Evidence-based strategies to manage this at risk population in PAD are essential."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von nichtrandomisierten Kohortenstudien mit insgesamt 48 081 Patienten bei moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. detaillierte Informationen zum Ausschluss potentiell relevanter Studien und fehlende Details zu den Studiencharakteristika und Auswertung adjustierter Schätzer, Unklarheiten zur Bewertung des Verzerrungspotentials, da dieses im Text mit Publikationsbias verwechselt wurde, keine Beschreibung der statistische Heterogenität für die angegebenen Vergleiche), Abwertung des Evidenzgrades basiert auf diesen Einschränkungen sowie der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, welche teilweise in unterschiedliche Richtungen weisen</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und der bedeutsamen Heterogenität)</p> | | | | |
| Armstrong 2019 (136) | To systematically review the literature and extract information on the definitions, prevalence, implications, and | 51 RCT or prospective or retrospective observational studies published from 1964 to 2018 reporting on dissections after infrainguinal balloon angioplasty; | Overview of studies on dissections after infrainguinal PTA | Outcomes were used as they appeared in the original studies <ul style="list-style-type: none"> PTA success rates |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|---|
| Search until 01/2019 | treatment of dissections after infrainguinal balloon angioplasty, with a goal of summarizing current data and identifying gaps in knowledge to help direct future research. | | | <ul style="list-style-type: none"> • dissection severity and incidence after infrainguinal PTA • target lesion revascularization (TLR) • Bypass grafting • Amputation • major adverse limb events. |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "All post-PTA dissections in the femoropopliteal arteries may benefit from a treatment approach that ensures optimal hemodynamics with long-term durability in treated lesions. Further understanding the importance of postangioplasty dissections, along with the development of new technologies, will help optimize the patency of endovascular interventions."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Sehr unspezifisch gehaltene systematische Übersicht über post-PTA-Dissektionen auf Grundlage von RCTs und Beobachtungsstudien mit hohen methodischen Einschränkungen (v.a. kein festgelegtes Patientenkollektel bei Suchstrategie; keine vorher festgelegten Endpunkte; kein vorab Protokoll der Methoden; keine Angaben zur unabhängigen Studienauswahl und -extraktion von mehr als einem Autor; keine konkrete Begründung für Ausschluss von Studien; keine Liste mit detaillierten Informationen zu Patienten in den eingeschlossenen Studien und fehlende Metaanalysen)</p> <p>Evidenzgrad: 3- (Abwertung aufgrund der hohen Einschränkungen der methodischen Qualität und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| Dovell 2021 (137) CRD420191 28250 Search from 01/2016 to 03/2019 | Identification of outcomes that are reported in clinical studies assessing a treatment or intervention for diabetic foot ulceration (DFU), to inform the development of a core outcome set. | 117 prospective clinical studies (73 RCTs with 18301 patients (age range 18-87) and 41 n-RCTs with 30674 patients (age range 25-90)) with detailed information to Interventions to treat diabetic foot ulceration for RCTs and non-randomized studies. The majority of RCTs were from Asia and most of the n-RCTs were from Europe. | Recording and reporting of outcomes in studies assessing treatments for DFU | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • recording and reporting of outcomes in studies assessing treatments for DFU. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To document outcome reporting consistency. • To merge overlapping outcomes in order to create a 'long list' of outcomes that could be taken forward using consensus process methods in the development of a core outcome set. |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The main finding from this systematic review of outcome reporting was that, after de-duplication, there were 714 unique outcomes extracted from 114 studies assessing treatments for DFU. Outcome reporting was consistent in just over half (53%) of studies and there was no single outcome reported across all studies. Using established methods, a list of 95 merged outcomes was developed and can be taken forward for further consensus processes in the development of a core outcome set for DFU.</p> | | | | |
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht von Behandlungsstrategien bei Patienten mit Ulzerationen bei diabetischem Fuß mit dem Ziel der Identifikation potentieller Endpunkte ohne Vergleiche hinsichtlich der Wirksamkeit von Interventionen auf Grundlage von prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 489 758 Patienten und moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleiche und Details zu den Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien und keine Beurteilung des Verzerrungsrisikos), entspricht in der Methodik eher einem Scoping-Review mit bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: keine Bewertung</p> | | | | |
| <p>Forsythe 2019 (138) Search from 06/2014 to 09/2018</p> | <p>Comparison of different revascularization strategies (surgical therapy vs endovascular therapy vs. angiosome-directed revascularisation) in patients with diabetes, foot ulceration and peripheral artery disease (PAD) for the following outcomes: wound healing, limb salvage, major amputation, mortality and survival</p> | <p>64 studies (all case studies, no RCT) that reported on bypass surgery, endovascular intervention or both techniques used in combination with 13 434 patients (69% were men, median age of 71, 47% with coronary artery disease, 21% with cerebrovascular disease and 21% with end-stage renal disease)</p> | <p>surgical therapy (Pedal bypass) vs. endovascular therapy (Infra-popliteal angioplasty) vs. Angiosome-directed revascularisation (direct revascularisation (DR) vs. indirect revascularisation (IR))</p> | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • wound healing • limb salvage • major amputation • mortality • survival |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is no appreciable difference in clinical outcomes when comparing endovascular and open therapy and both remain reasonable strategies, depending on the local expertise. Planning a revascularisation approach based on the angiosome concept appears to be a sensible approach in patients with diabetes (especially in those undergoing angioplasty), who typically have poor collateralisation and would likely benefit from revascularisation directly to the feeding artery at the area of tissue loss. However, the data to support this concept are almost entirely retrospective, lacking in standardisation of techniques, definitions and outcome measures. More robust evidence is therefore required in order to understand the best strategy for revascularisation in patients with diabetes, foot ulceration and PAD.”</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|---|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 64 Fallserien mit 13 434 Patienten und moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleiche und Details zu den Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien, keine Beurteilung des Verzerrungsrisikos), entspricht in der Methodik eher einem Scoping-Review mit bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 3- (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und der Einzelstudien sowie und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| <p>Hajibandeh 2018 (139) Search until 09/2017</p> | <p>To investigate the outcomes of different treatment strategies (standard balloon angioplasty; drug-coated balloon angioplasty; heparin-bonded Viabahn endoprosthesis; excimer laser atherectomy plus standard balloon angioplasty; peripheral cutting balloon angioplasty) for in-stent restenosis (ISR) in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs</p> | <p>4 RCTs with 491 patients with chronic PAD of the lower limbs who developed ISR (detailed patient information in Appendix).</p> | <p>drug-coated balloon angioplasty vs. standard balloon angioplasty; treatment with heparin-bonded endoprosthesis vs. standard balloon angioplasty; excimer laser atherectomy plus standard balloon angioplasty vs. standard balloon angioplasty alone; peripheral cutting balloon angioplasty vs. standard balloon angioplasty</p> | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recurrent ISR • Freedom from target lesion revascularization (TLR) <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Technical success • Primary and secondary patency • Clinical improvement • Limb loss • Survival |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is limited high level evidence on the efficacy of treatment strategies for ISR in PAD. The most effective strategy to treat ISR in this setting remains controversial. The results from individual trials suggest that drug-coated balloon angioplasty, treatment with the heparin-bonded Viabahn endoprosthesis and adjuvant excimer laser atherectomy confer improved outcomes compared with standard balloon angioplasty, as indicated by the lower rates of recurrent ISR, and higher freedom from TLR, technical success, primary patency rates and clinical improvement. We identified ongoing clinical trials that may elucidate uncertainties in the optimal management of ISR in PAD.”</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|--|--|
| <p>Bewertung der Begutachterin: In 4 RCTs mit insgesamt 491 pAVK-Patienten wurden für jede einzelne Studie jeweils eine unterschiedliche Behandlungsstrategie der In-Stent-Restenose mit der Standard-PTA verglichen mit geringer Einschränkung der Qualität (v.a. fehlende Registrierung des Protokolls, Liste im Volltext geprüfter und anschließend ausgeschlossener potentiell relevanten Studien) mit Planung einer Netzwerk-Metaanalyse (zu SBA), Abwertung des Evidenzgrades aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl von Patienten und Studien und fehlenden Langzeitergebnissen</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>Hirschke 2019 (140) CRD42019116317 Search from 12/2017 until 04/2019</p> | <p>To identify evidence based quality indicators for invasive revascularisation of symptomatic peripheral arterial occlusive disease (PAOD).</p> | <p>1 systematic review, 1 consensus document and databases of various professional societies with male and female patients of any age presenting with IC or CLTI that was assumed to have been caused by chronic PAOD and was treated by any peripheral vascular intervention (e.g. PTA, open surgical endarterectomy or bypass surgery)</p> | <p>Overview of evidence based quality indicators (process-, outcome- and structure quality) for invasive revascularisation</p> | <p>Quality indicators in the care of patients including process, structure, and outcome indicators.</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Only three quality indicators for invasive treatment and medical care of patients with PAOD are available in the published literature and an additional 31 quality indicators from databases of professional societies and organisations have not been incorporated in prior clinical practice guidelines. Non-homogeneous definitions and methodological discrepancies emphasise the need for further reflection and actions to develop commonly accepted process, structure, and outcome quality indicators in PAOD treatment."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht von Qualitätskriterien zur Erfolgsbeurteilung von invasiven Revaskularisationsverfahren bei pAVK-Patienten mit moderater Einschränkung der Qualität (v.a. fehlende Vergleiche, Beschreibung der Datenextraktion sowie von Informationen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten, keine Beurteilung des Verzerrungsrisikos), entspricht in der Methodik eher einem Scoping-Review mit bedeutsamer Heterogenität der identifizierten Arbeiten und Qualitätskriterien.</p> <p>Evidenzgrad: nicht möglich</p> | | | | |
| <p>Hossain 2018 (141)</p> | <p>Summarise the literature comparing outcomes following infrainguinal bypass after failed endovascular intervention with</p> | <p>1 RCT and 14 retrospective observational studies with 11,886 patients of which 9410 patients underwent infrainguinal bypass and 2476 patients underwent</p> | <p>primary infrainguinal bypass vs. bypass after failed endovascular intervention</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 30-day mortality • Primary patency (patency without any need for re-intervention) |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|--|
| CRD420170 58030 Search until 09/2018 | outcomes following primary bypass | bypass after prior failed endovascular intervention. Detailed patient information (Mean age, Men (%), Diabetes (%), coronar artery disease, (%) end stage renal disease (%) chronic kidney disease (%) Active smoker (%) hypertension (%) COPD (%) Statin (%) Antiplatelet agent) in Tab. 2 of the review | | <ul style="list-style-type: none"> • Secondary patency (patency of a graft that had previously been occluded) • Major amputation • Critical limb ischaemia (rest pain, non-healing ulcers or gangrene) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, meta-analysis of the existing literature comparing primary bypass with bypass following failed endovascular intervention shows worse one year amputation free survival and primary patency among those with failed prior endovascular intervention. There is also a trend towards higher rates of graft occlusion, although these results were not statistically significant. The existing literature is limited by observational study design, inconsistent patient selection, and significant heterogeneity, yet suggests that bypass following failed endovascular intervention may result in suboptimal outcomes. Physicians who care for patients with peripheral arterial disease should consider the effect of endovascular treatment failure on future interventions. This study further highlights the need for large and robust prospective trials.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht auf Grundlage von 1 RCT und 14 retrospektiven Studien mit 11,886 Patienten ohne Einschränkungen der Qualität. Die Autoren bewerten das Vertrauen in die Ergebnisse aller untersuchten Endpunkte mit dem GRADE-System mit niedrig. Die Gründe für die Abwertung werden nicht im Detail beschrieben, basieren aber auf dem Design der Einzelstudien und teilweise geringer Präzision der Ergebnisse mit daraus folgender Nicht-Signifikanz der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund geringer Präzision der Ergebnisse)</p> | | | | |
| Jia 2018 (142) Search until 01/2018 | safety and efficacy of endovascular intervention and endarterectomy (CFE) in treating common femoral artery (CFA) atherosclerotic disease. | 2 RCTs (endovascular CFA stenting vs. CFE), 1 national registry of CFE and 28 case series (10 endovascular CFA treatment and 18 CFE) with 4531 patients with CFA: 770 endovascular CFA stenting and 3761 CFE) In the endovascular group, for studies that reported data on severity of symptoms, 66.5% of procedures were for | endovascular CFA stenting and PTA vs. CFE | Efficacy outcomes <ul style="list-style-type: none"> • Technical success • Conversion to surgery • Symptom improvement (subjective success) • CFA primary patency (objective success) • Need for further revascularization • Failed limb salvage/amputation |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|--|---|
| | | <p>treatment of claudication and 33.5 % were for critical limb ischaemia. These proportions were similar to those in the CFE group.</p> <p>The procedures of treatment were in both groups for treatment of CFA occlusion and stenosis.</p> | | <p>Safety outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Myocardial infarction • Wound infection • Wound haematoma • Wound lymph leak • Delayed wound healing/dehiscence • Other puncture-related complications • Stent fracture • Other perioperative adverse events • Further surgery required for adverse events |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Endovascular intervention of CFA disease appears to reduce the risk of wound complications but is associated with a lower patency rate and increased rates of subsequent revascularization procedures. Standardization of the endovascular technique and quantification of the proportions of patients suitable for either technique are required."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 2 RCTs, 1 Nationalem Register und 28 Fallserien mit insgesamt 4531 Patienten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Zusammenfassung von nicht-adjustierten Schätzern aus n-RCTs in Metaanalysen). Methodische Schwäche besteht hauptsächlich in der Qualität der ausgewerteten Studien, da der Großteil der eingeschlossenen Patienten aus Fallserien stammt. Die Ergebnisse der 2 kleinen RCTs mit insgesamt 197 Patienten werden gesondert werden gesondert berichtet.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (aufgrund des Designs der Einzelstudien)</p> | | | | |
| Klaphake 2018 (143) | Evaluated the effectiveness of the combination of EVR (endovascular revascularization) and SET (supervised exercise therapy) | 5 RCTs with 637 patients (male 61%; Mean age 60-70 years; Diabetes 14-26%) | EVR (2 studies: selective stenting; 1 study: all aortoiliac lesions primary stenting and | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • maximum walking distance <p>Secondary</p> |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|---|
| | compared to EVR only and SET only for the treatment of intermittent claudication | | femoropopliteal lesions were treated by selective stenting) + SET (varied from circuits or aerobic dance movement to walking on a treadmill, with a duration of 30 to 60 minutes for 12 weeks to 1 year) vs. EVR alone or SET alone | <ul style="list-style-type: none"> • pain-free walking distance • quality of life • adverse events |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „Although the current evidence on the effectiveness of combination treatment is scarce, this systematic review and meta-analysis suggests that combining endovascular revascularization with supervised exercise is more effective in improving walking distance, compared to either treatment separately among patients with intermittent claudication. Combination treatment is associated with a longer MWD at 6 months of follow-up, compared to either SET only or EVR only, while this difference was no longer present at 12 months’ follow-up. Studies reporting on long-term outcomes are needed to determine the most sustainable treatment.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 5 RCTs mit insgesamt 637 Patienten mit geringen Einschränkungen der Qualität (v.a. fehlendes Suchdatum, fehlende Details zu im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien sowie eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien sowie Erläuterung der Heterogenität). Abwertung erfolgte aufgrund dieser bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| Lu 2019 (144) Search until 01/2019 | Assess the efficacy and safety of sarpogrelate hydrochloride by comparing the effects of sarpogrelate with conventional treatment on the improvement of symptoms in PAD patients | 12 RCTs with 988 adult patients (details about: country, sex, type of disease and age in Tab. 1 of the review) | Sarpogrelate vs. conventional treatment (aspirin, cilostazol, ticlopidine, lumbrokinase or basic treatment). | Primary <ul style="list-style-type: none"> • ABI • dorsalis pedis artery blood flow • pain-free walking distance Secondary <ul style="list-style-type: none"> • IL-6 • hsCRP |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „In conclusion, this study demonstrated that sarpogrelate was effective to improve the symptoms of PAD. Additionally, sarpogrelate showed good tolerability without serious adverse events. Based on the present studies, further investigations need to be conducted to confirm the effectiveness and safety of sarpogrelate.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 12 RCTs mit insgesamt 988 Patienten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. keine vorab Registrierung in einem Protokoll; keine klare Beschreibung der Auswahl der Studien durch 2 unabhängige Autoren). Einschränkungen basieren vor allem auf Studienlimitationen (v.a. fehlende Verblindung der Patienten und Behandler) und Heterogenität in der Durchführung der Einzelstudien</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen in den Einzelstudien)</p> | | | | |
| <p>Normahani 2020 (145) Search from 01/1956 to 11/2019</p> | <p>Impact of lower limb revascularization on lower limb blood flow, tissue perfusion and systemic endothelial function for the treatment for patients with symptomatic PAD</p> | <p>19 studies (1 RCT, 15 prospective observational studies, 3 retrospective observational studies) with 707 patients (697 patients underwent endovascular or open bypass revascularization and 86 patients participated as controls in 5 studies).</p> <p>A total of 261 patients with intermittent claudication (IC) and 375 patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI) were included across the studies (DM (43.8%), mean age 47-94, men (65%), study duration (from 14 days to 48 months)).</p> | <p>Impact of lower limb revascularization (PTA, bypass surgery, Profundaplastik) for patients with symptomatic PAD.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • lower limb blood flow (ankle brachial pressure indices, duplex scan, toe pressure) • lower limb perfusion (laser Doppler method, transcutaneous pressure of oxygen [TcPO₂], and heat washout technique) • systemic endothelial function (biochemical markers of inflammation and endothelial function as well as brachial flow-mediated dilatation) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „Current evidence suggests that revascularization has a positive effect on flow, perfusion, and systemic endothelial dysfunction. There is a need for well-designed studies to explore the association between flow, perfusion, and systemic endothelial dysfunction.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht über den Einfluss von Revaskularisationsverfahren auf die Durchblutung und „Perfusion“ der unteren Extremitäten mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. keine vorab Registrierung in einem Protokoll; keine Beschreibung des Vorgehens in der Datenextraktion, keine detaillierten Informationen zu Studienteilnehmern, keine Bewertung des Verzerrungspotentials) auf der Grundlage kleiner Studien mit kurzer Nachbeobachtungszeit und bedeutsamer klinischer Heterogenität</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|---|
| Sharpe 2020 (146) Search until 02/2019 | prognostic value of low skeletal muscle mass in revascularization of the lower limb, including both endovascular intervention and surgical bypass. | 4 single-center studies (Japan; 1 prospective and 3 retrospective observational studies) and 2 multi-center studies (USA, England; 2 retrospective observational studies) with 1235 patients. The low skeletal muscle mass group of the meta-analysis population comprised a total of 440 patients, compared to the control group of 795 patients without low muscle mass. | Patients with low skeletal muscle mass and PAD of the lower limbs for which they underwent revascularization. vs. Patients without low skeletal muscle mass and PAD of the lower limbs for which they underwent revascularization. | Primary • Perioperative or peri-interventional (in-hospital or within 30 days) mortality Secondary • amputation of the treated lower limb • amputation-free survival • length of hospital stay |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „Evidence suggests that low muscle mass is closely associated with worse outcomes following revascularization demonstrated through amputation-free survival and limb salvage. The vast majority of patients receive CT scans during preoperative work-up, therefore psoas muscle measurements is a readily available method of risk stratification with potential to be a valuable tool in clinical practice. Early recognition of those with low muscle mass aids preoperative treatment decisions and identifies a modifiable risk factor for patients to address.</p> <p>More research is needed to further outline the significance of low muscle mass as a predictor of revascularization outcomes in PAD. Future studies should focus specifically on critical ischemia patients, and larger studies are needed with longer follow-up times. If sarcopenia were to be used as a universal screening tool in PAD, a standardized definition is required, as the data dependent variables used in most studies are non-transferable to clinical practice.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Prognose auf Grundlage von 5 retrospektiven und einer prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 1235 Patienten mit geringfügiger bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Nutzung adjustierter Ergebnisse für Metaanalyse zur peri-interventionellen Mortalität, Krankenhausaufenthalt), ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden bei geringer Präzision der Ergebnisse</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Publikationsbias und geringer Präzision)</p> | | | | |
| van Aalst 2019 (147) | influence of frailty (included studies using different frailty measurements) on functional outcomes after vascular surgery (bypass, amputation) and | 8 studies (3 USA, 3 UK, 1 Australia, 1 Hong Kong; 3 prospective and 5 retrospective observational studies) with 22 376 patients. The number of study participants varied from 100 to 15,843. | Association between: frailty models, individual frailty characteristics, comorbidity, | <ul style="list-style-type: none"> • dependent mobility • activities of daily living dependency • discharge destination • disability-free survival • quality of life |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|---|---|
| Search in 04/2017 and 12/2017 | endovascular procedures (PTA, atherectomy) for PAD | | polypharmacy, mobility and grip strength, activities of daily living dependency , anemia, malnutrition, cognitive impairment and depression, social support system, hearing or visual impairment and postoperative functional outcomes | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „The amount of literature on functional outcomes after peripheral vascular procedures for PAD in frail patients is limited and consensus on how to measure frailty is lacking. However, this systematic review implicates that frailty is associated with adverse functional outcomes, including discharge to a care facility, dependent mobility, and activities of daily living dependency. Screening for frailty could be of additional value in preoperative risk assessment and optimization, and in shared decision making.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 5 retrospektiven und 3 prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 22 376 Patienten und dem Ziel, den prognostischen Einfluss von Frailty auf das Ergebnis von vaskulären Interventionen zu beurteilen und geringer Einschränkung der methodischen Qualität, aber substantieller Heterogenität aufgrund der verschiedenen Screeningmethoden zu Frailty und den berichteten Outcomes</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| Wardle 2020 (148) Search from 01/2017 | effectiveness of atherectomy for peripheral arterial disease compared to other established treatments (ballon angioplasty | 7 RCTs involving 527 participants (and 581 treated lesions) with symptomatic PAD with either claudication or critical limb ischaemia and evidence of lower limb arterial disease | atherectomy vs. balloon angioplasty (BA) atherectomy vs. BA with primary stenting. | Primary • Primary vessel patency, as assessed by ABI, arterial doppler ultrasound or angiography at 6 months and 1 year |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|-------------------------------------|-------------------|-----------|--|
| until 08/2019 | (BA) and BA with primary stenting). | | | <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality at 6 months and 1 year, • Fatal and non-fatal cardiovascular events at 6 months and 1 year <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immediate procedural and angiographic outcomes (technical failure rates) • Target vessel revascularisation rates (TVR) • Complication rates (thrombus, embolus, perforation and aneurysm) • Morbidity assessment (tissue healing; avoidance of any amputation and performance of less extensive amputation) • Quality of life (QoL) outcomes • Clinical and symptomatic outcomes (e.g. improved walking distance, symptom relief) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „This review update shows that the evidence is very uncertain about the effect of atherectomy on patency, mortality and cardiovascular event rates compared to plain balloon angioplasty, with or without stenting. We detected no clear differences in initial technical failure rates or target vessel revascularisation, but there may be reduced dissection and bailout stenting after atherectomy although this is uncertain. Included studies were small, heterogenous and at high risk of bias. Larger studies powered to detect clinically meaningful, patient-centred outcomes are required.“</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|--|---|
| <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht auf Grundlage der Cochrane-Methodik auf Grundlage von 7 RCTs mit 527 Patienten. Es erfolgte eine Bewertung mit dem GRADE-Instrument, wobei das Vertrauen in alle Effektschätzer mit sehr niedrig bewertet wurde. Diese Bewertung basiert auf Studienlimitationen in den Einzelstudien aufgrund der fehlenden Verblindung und unterschiedlichen Follow-up Raten in den Interventionsgruppen, einer teilweise bedeutsamen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien sowie einer (teilweise aus der Heterogenität resultierenden) geringen Präzision der gepoolten Ergebnisse.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| <p>Wübbeke, 2020 (149) Search until 02/2019</p> | <p>Efficacy and safety of revascularisation in octogenarians with chronic limb threatening ischaemia (CLTI).</p> | <p>21 studies (published between 2004 and 2018; 19 retrospective and 2 prospective cohort studies) with 18 517 patients The number of participants ranged from 36 to 10 617 patients. The octogenarian group sizes ranged from 19 to 4629 patients. Details about: Gender, Rutherford classification and comorbidities per study are summarised in Table 2 in the review.</p> | <p>Octogenarians with CTLI vs. Non-Octogenarians with CTLI</p> <p>Conservative treatment vs. revascularisation in octogenarians</p> <p>Primary amputation vs. revascularisation in octogenarians</p> | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Amputation • Amputation free survival <p>Outcomes for subgroup analyses and intergroup comparison</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortality after conservative treatment • Mortality after primary amputation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „In octogenarians with CLTI, a substantial one year mortality rate of 32 % was found after revascularisation. The amputation rates were comparable between both age groups. However, only low quality evidence could be obtained supporting the results of this meta-analysis because only observational studies were available for inclusion.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 19 retrospektiven und 2 prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 18 517 Patienten mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Berücksichtigung adjustierter Schätzer in den Metaanalysen und von detaillierten Informationen zu den Verzerrungsquellen). Es erfolgte eine Bewertung mit dem GRADE-Instrument, wobei das Vertrauen in alle die Effektschätzer mit niedrig (Mortalität) bzw. sehr niedrig (Amputation, amputationsfreies Überleben) bewertet wurde. Diese Bewertung basiert auf Studienlimitationen in den Einzelstudien sowie einer bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|--|
| Zhen, 2019 (150) Search until 02/2018 | safety and effectiveness of directional atherectomy with antirestenotic therapy (DAART) in femoropopliteal artery disease (FPAD) | 5 studies (2 retrospective and 2 prospective cohort studies and 1 RCT) with 189 patients with femoral and/or popliteal artery disease receiving DAART. Of treatments, 98% were conducted with a distal protection device (SpiderFX embolic protection device; Medtronic) and the proportion of severe calcification was 53% (100 of 189). Details about sex, age, smoking, hypertension, hyperlipidemia, DM, severe calcification and occlusion lesion length are summarised in Table 2 in the review. | DAART in FPAD vs. paclitaxel coated balloon angioplasty (PCB) in FPAD | <ul style="list-style-type: none"> • event rate of technical success • bailout stent placement • primary patency at 12 months • target lesion revascularization (TLR) at 12 months |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „This meta-analysis showed that DAART did not demonstrate statistically significant advantages in terms of bailout stent placement, technical success, primary patency, and TLR at 12 months compared with PCB angioplasty alone. RCTs with more patients are needed to further characterize the potential benefits of DAART.“</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von einem RCT und 2 retrospektiven und 2 prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 189 Patienten und mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung von Ausschlussgründen von im Volltext gelesenen und ausgeschlossenen potentiell relevanten Studien, Unklarheiten bzgl. der Berücksichtigung adjustierter Schätzer in den Metaanalysen, fehlende Details zu den Verzerrungsquellen).</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht und geringer Präzision der Ergebnisse)</p> | | | | |
| <p>ABI: ABI: ankle brachial index; BA: balloon angioplasty; CFA: common femoral artery; CFE: CFA endarterectomies; CKD: chronic kidney disease; CLTI: chronic limb threatening ischaemia; DAART: directional atherectomy with antirestenotic therapy; DFU: Diabetic foot ulceration; ESRD: End-Stage Renal Disease; EVR: endovascular revascularization; FPAD: femoropopliteal artery disease; IC: intermittent claudication; ISR: in-stent restenosis; n-RCT: non-RCTs; PAD: peripheral arterial disease; PAOD: peripheral arterial occlusive disease; PBA: percutaneous balloon angioplasty; PCB: paclitaxel coated balloon angioplasty; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: Randomized controlled trial; SBA: standard balloon angioplasty; SET: supervised exercise therapy; TLR: target lesion revascularization</p> | | | | |

2.6.3. Infrapopliteale Revascularisation

Zum Themenbereich infrapopliteale Revascularisation wurden insgesamt 7 systematische Übersichten (155-161) sehr unterschiedlicher Qualität bewertet (siehe Tabelle 23).

Drei qualitativ hochwertige systematische Übersichten (**Hsu 2018, Varcoe 2019, Zhou 2019**) basieren auf RCTs und wurden mit dem höchsten Evidenzgrad **1** bewertet. Für diese systematischen Übersichten wird von einem niedrigen Verzerrungsrisiko für nahezu alle AMSTAR-II-Kriterien ausgegangen (siehe Tabelle 23). Zusätzlich liegt für zwei Arbeiten (Hsu 2018, Varcoe 2019) eine Bewertung des Vertrauens in die vorliegenden Ergebnisse nach dem GRADE-System vor. Dieses Vertrauen wurde von Hsu et al. für alle bewerteten primären Endpunkte mit moderat bewertet, in der Arbeit von Varcoe et al. variiert dieses Vertrauen für die verschiedenen Endpunkte zwischen hoch und niedrig (siehe Tabelle 24).

Zwei weitere systematische Übersichten (**Abdullah 2018, Huizing 2019**) basieren auf nicht-randomisierten Kohortenstudien und fassen Ergebnisse ohne Konfounderadjustierung zusammen. Diese Arbeiten weisen moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf und wurden aufgrund ihrer Methodik und der in Tabelle 23 zusammengefassten Limitationen mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet (siehe Tabelle 24).

Zwei weitere systematischen Übersichten basieren teilweise (**Giannopoulos 2020**) oder ausschließlich (**Welling 2018**) auf nicht-randomisierten Studien. Diese systematischen Übersichten weisen hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf und beinhalten keine Zusammenfassung der Ergebnisse in Metaanalysen. Diese Arbeiten wurden aufgrund ihrer Methodik und der in Tabelle 23 zusammengefassten Limitationen mit dem Evidenzgrad **3** bewertet (siehe Tabelle 24).

Tabelle 23: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur infrapopliteralen Revaskularisation

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|-------------------|------|-----------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Abdullah 2018 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 ^c | 😞 ^d | 😞 ^e | 😞 ^f | 😞 ^f | 😊 ^g |
| Giannopoulos 2020 | 😞 | 😞 | 😞 ^h | 😊 | 😊 | 😞 | 😊 ^c | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Hsu 2018* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Huizing 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 ^e | 😞 ^f | 😞 ^f | 😊 ^g |
| Varcoe 2019 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ⁱ | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Welling 2018 | 😞 | 😞 | 😊 ^a | 😊 ^j | 😊 ^k | 😊 ⁱ | 😞 | 😞 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Zhou 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😞 ^b | 😊 ^c | 😊 ^l | 😊 | 😞 | 😞 | 😊 |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nicht berichtet

c: Fehlende Details in der Beschreibung der Studiencharakteristika

d: Fehlende Berücksichtigung von Konfoundern in den nichtrandomisierten Studien

e: Metaanalysen basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern

f: Ursache der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien werden nicht diskutiert

g: Publikationsbias konnte aufgrund der geringen Anzahl von Studien mit vorliegenden Ergebnissen nicht untersucht werden, kann aber aufgrund des fehlenden Screenens von Konferenzbänden und Studienregistern nicht ausgeschlossen werden

h: fehlende Beschreibung der Suchstrategie

i: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

j: Studienauswahl erfolgte durch einen Autor, potentiell relevante Artikel wurden mit einem zweiten Autor diskutiert

k: nicht beschrieben

l: Fehlende detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotentials

*Cochrane Review, k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 24: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur infrapopliteralen Revaskularisation

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|---|
| Abdullah 2018 (155) Search from 2000 to 2017 | Examination of the outcomes associated with debulking by atherectomy (ATH) followed by balloon angioplasty in comparison with percutaneous angioplasty alone (PTA) in treating infra-popliteal peripheral arterial disease. | 4 double-armed studies (1 RCT, 1 prospective, 2 retrospective cohort studies) with 2587 patients with infra-popliteal peripheral arterial disease | PTA-ATH vs. below the knee PTA alone | <ul style="list-style-type: none"> • vessel dissection • residual stenosis (< 30 %) • mortality at 12 months • amputation rates at 1 and 12 months |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “This study shows that ATH-PTA was associated similar acute procedural success in terms of dissection and residual lesion stenosis as compared to PTA alone for infrapopliteal PAD. Similarly, clinical outcomes when compared to PTA alone in terms of limb amputation at 1 and 12 months, and mortality at 12 months in patients undergoing infrapopliteal interventions were comparable with atherectomy followed by PTA. For proponents of a routine debulking strategy there is a need for adequately powered randomized controlled trials to justify their routine use.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von RCTs mit insgesamt 86 Patienten sowie einer prospektiven (2080 Patienten) und retrospektiven Kohortenstudie mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlenden Informationen zur Berücksichtigung von Störgrößen (Konfoundern) in der Bewertung des Verzerrungsrisikos der nicht-randomisierten Studien, Metaanalyse der nicht-adjustierten Ergebnisse, fehlende Diskussion der Heterogenität der Studienergebnisse sowie ein nicht auszuschließenden Publikationsbias)</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Giannopoulos 2020 (156) Search up to 11/2019 | | English-language RCTs or observational studies reporting on infrapopliteal BA and ancillary techniques and technologies | Balloon Angioplasty (BA) vs. Adjunctive Therapies in patients with infrapopliteal Lesions (BMS, DES, DCB) | <ul style="list-style-type: none"> • chronic total occlusion • procedural success • mean stenosis • bailout stenting • binary restenosis • all-cause mortality • wound healing • major amputation • stent fracture at 1-year |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Further understanding of infrapopliteal disease, along with the development of new technologies, will help optimize the patency of endovascular interventions and ultimately improve the limb-related outcomes of patients with CLTI due to BTK lesions."</p> | | | | |
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von RCTs und Beobachtungsstudien mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (keine klar definierten Einschlusskriterien, fehlende Hinweise auf eine Suchstrategie, zur Informationen zur Anzahl der eingeschlossenen Studien, Benennung von Studieneffekten und Bewertung des Verzerrungspotentials). Die Studien werden ausschließlich narrativ beschrieben.</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Hsu 2018 (157) Search until 06/2018</p> | <p>efficacy and safety of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) alone versus PTA with stenting of infrapopliteal arterial lesions (anterior tibial artery, posterior tibial artery, fibular artery (formerly known as peroneal artery), and common tibioperoneal trunk) for patients with chronic limb-threatening ischaemia (CLTI)</p> | <p>7 (quasi-) RCT including 542 patients ≥ 18 years with CLTI (Fontaine stage III (ischaemic rest pain) and IV (ischaemic ulcers or gangrene) or consistent with Rutherford category 4 (ischaemic rest pain), 5 (minor tissue loss), and 6 (major tissue loss), with stenotic (> 50 % luminal loss) or occluded infrapopliteal artery, including tibiofibular trunk, anterior tibial artery, posterior tibial artery, and fibular artery. We included</p> | <p>PTA with a stent (all types of stents irrespective of design [e.g. bare-metal, drug-eluting, bio-absorbable]) vs. PTA alone (with bailout stenting after suboptimal or complicated PTA)</p> | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Technical success (absence of residual stenosis < 30 % and absence of flow-limiting dissection on final catheter angiogram) • Procedural complications (death as a direct result of the procedure, vascular injury requiring vascular repair by surgical or non-surgical techniques, arterial dissection, major bleeding, stroke, myocardial infarction (MI), renal failure, retroperitoneal bleed, embolisation resulting in partial or total arterial occlusion, unplanned tibial or pedal bypass, major infection, compartment syndrome, acute renal failure, access site infection, groin haematoma, pseudoaneurysm, and arteriovenous fistula) • Primary patency (< 50 % loss of luminal diameter at the treated |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|--|
| | | | | <p>site without re-intervention in the interim</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondary patency reflecting the fate of initial and subsequent PTA procedures combined, as either the absence of a haemodynamically significant re-stenosis or > 50 % re-stenosis <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Major amputation • Mortality • Clinical outcome of the treated ischaemic leg based on Rutherford or Fontaine classification • Healed or persistent ulcers • Ankle-brachial index (ABI) or toe-brachial index (TBI) • Quality of life assessment |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Trials show that the immediate technical success rate of restoring luminal patency is higher in the stent group but reveal no clear differences in short-term patency at six months between infrapopliteal arterial lesions treated with PTA with stenting versus those treated with PTA without stenting. We ascertained no clear differences between groups in periprocedural complications, major amputation, and mortality. However, use of different regimens for pretreatment and post-treatment antiplatelet/anticoagulant medication and the duration of its use within and between trials may have influenced the outcomes. Limited currently available data suggest that high-quality evidence is insufficient to show that PTA with stent insertion is superior to use of standard PTA alone without stenting for treatment of infrapopliteal arterial lesions. Further studies should standardise the use of antiplatelets/anticoagulants before and after the intervention to improve the comparability of the two treatments."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74), welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für die 4 primären (kritischen) Endpunkte enthält.</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|--|
| <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für alle 4 primären Endpunkte von den Autoren mit „moderat“ bewertet. Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und der aus den geringen Fallzahlen geringen Präzision der Ergebnisse. Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| <p>Huizing 2019 (158)</p> <p>Search from 1964 to 03/2018</p> | <p>safety and effectiveness of below-the-ankle (BTA) angioplasty and to assess whether additional BTA angioplasty after below-the-knee (BTK) angioplasty would improve clinical outcomes in patients with critical limb ischemia</p> | <p>10 articles (1 prospective, 9 retrospective) reporting a total of 478 patients with BTA angioplasty performed in 524 legs</p> | <p>BTK angioplasty and additional BTA angioplasty vs. BTK angioplasty only 3 studies)</p> | <p>Primary: limb salvage at 12 months (freedom from major amputation above the ankle)</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amputation-free survival at 12 months (avoidance of major amputation or mortality) • technical success • complications • survival, and • freedom from reintervention (avoidance of any endovascular procedure or bypass surgery) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “In conclusion, the currently available evidence suggests that additional BTA angioplasty is a safe and feasible procedure. No statistically significant limb salvage rates or amputation-free survival rates were found when additional BTA angioplasty was compared to BTK angioplasty alone. However, there is a potential benefit in wound healing for additional BTA angioplasty. High-quality research is needed to clarify the benefits of additional BTA angioplasty.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von retrospektiven Kohortenstudien mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Metaanalyse der nicht-adjustierten Ergebnisse, fehlende Diskussion der Heterogenität der Studienergebnisse sowie ein nicht auszuschließender Publikationsbias)</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| <p>Varcoe 2019 (159)</p> <p>Search until 08/2017</p> | <p>evaluate and compare the use of contemporary DES with standard endovascular-therapies for atherosclerotic</p> | <p>7 RCTs with a minimum of 6 months follow-up and 801 patients who have undergone treatment for angiographically demonstrated</p> | <p>use of DES vs. other endovascular strategies such as bare-metal stents, plain or drug-coated</p> | <p>Primary: Patency</p> <p>Secondary: freedom from clinically-driven TLR</p> |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|--|--|
| | disease of infrapopliteal arteries | peripheral arterial disease due to symptoms of critical limb ischemia or intermittent claudication | balloon angioplasty, in the infrapopliteal arterial circulation | <ul style="list-style-type: none"> • major amputation • sustained improvement in Rutherford-Becker class • complete wound healing • Ankle-Brachial Index (• Quality of life • mortality |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This meta-analysis has demonstrated that DES improve rates of primary patency, reintervention, sustained improvement in Rutherford category and major amputation compared with conventional therapy of angioplasty, DCB and BMS. These devices are known to both provide scaffolding and reduce the intimal hyperplasia response, which is the likely mechanism by which they limit restenosis after the percutaneous treatment of focal, infrapopliteal arterial stenoses. Further studies are needed which should include patients with longer patterns of tibial artery occlusive disease, longer-term follow-up, and consistent, relevant endpoints that include QOL and cost effectiveness."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht, welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für 5 Endpunkte enthält.</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde von den Autoren für das Ergebnis zum primären Endpunkt (primary patency) nach 6 Monaten mit moderat und nach 12 Monaten mit hoch bewertet. Für die Endpunkte freedom from TLR und major ambutation erfolgte sowohl nach 6 als auch 12 Monaten eine Bewertung der Qualität der Evidenz mit hoch. Für den Endpunkt „sustained Rutherford class improvement“ erfolgte eine Bewertung mit hoch (nach 6 Monaten) und moderat (nach 12 Monaten). Für den Endpunkt Mortalität wurde die Qualität der Evidenz nach 6 und 12 Monaten mit niedrig bzw. moderat bewertet.</p> <p>Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (Primary Patency, Rutherford class, Mortality) und der geringen Präzision der Ergebnisse (Mortalität) (Table II in der Veröffentlichung).</p> <p>Evidenzgrad: 1</p> | | | | |
| Welling 2018 (160) Search until 10/2017 | investigate the hypothesis that interventions involving retrograde BTK vessel punctures have an acceptably low complication rate and high procedural success. | 19 articles (including 3 prospective studies, 2 studies were comparative) with a total of 1905 interventions in 1395 patients | endovascular interventions using any of the BTK arteries for retrograde access | <ul style="list-style-type: none"> • Successful access • Access site-related complications |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|---|---|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This systematic review showed that retrograde access in BTK vessels to facilitate peripheral interventions is a safe and successful technique and should be considered when a conventional antegrade intervention is not possible. However, major methodological shortcomings were present in all included studies, and data on midterm outcomes after retrograde access are lacking. Therefore, real world data of retrograde access in nonexpert centers are necessary before this technique can be advised to all interventionists dealing with PAD."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von größtenteils retrospektiven nicht-vergleichenden Studien mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (keine klar definierten Einschlusskriterien, Studienauswahl erfolgte durch eine Person, Bewertung der methodischen Qualität und Datenextraktion werden nicht beschrieben, fehlende Darstellung der Studiencharakterika sowie des Verzerrungspotentials je Studie). Die Ergebnisse werden ausschließlich narrativ berichtet.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>Zhou 2019 (161)</p> <p>Search until 11/2018</p> | <p>Network meta-analysis of RCTs comparing treatment modalities for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia</p> | <p>11 RCTs with 1330 patients with critical limb ischemia</p> | <p>Different treatment modalities for infrapopliteal lesions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug-eluting balloon (DEB) vs. balloon angioplasty (BA) (4 RCTs) • Bare metal stent (BMS) vs. BA (2 RCTs) • Drug eluting stent (DES) vs. BA (2 RCTs) • Orbital atherectomy (OA) vs. BA (1 RCT) • DES vs. BMS (2 RCTs) | <ul style="list-style-type: none"> • primary patency (nonoccluded treated arterial segment without any additional recascularisation), • technical success (absence of residual stenosis of > 30 % on the final angiogram) • clinical driven target lesion revascularization • major amputation (amputation above the ankle) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "DEB has shown encouraging results in terms of primary patency for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia; furthermore, DEB may be better than other treatments in terms of TLR. DES may be better than other treatments in terms of technical success and major amputation. In contrast, BA and BMS seem to be less effective treatment options. These results may have potential clinical implications that should be considered in the development of clinical practice guidelines or the design of future RCTs."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien mit Netzwerkmetaanalyse aller Behandlungsoptionen mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Registrierung des Protokolls, Beschreibung der eingeschlossenen Studien und Beschreibung des Einflusses der Heterogenität der Studien auf den Gesamteffekt)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--------------|-------------------|-----------|-----------|
| Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht) | | | | |
| ATH: Atherectomy; BA: Balloon angioplasty; BMS: Bare metal stent; BTA: Below-the-ankle; BTK: Below-the-knee; CLTI: chronic limb-threatening ischaemia; DCB: Drug-coated balloon; DES: Drug-eluting stent; DEB: Drug-eluting balloon; OA: orbital atherectomy; PAD: Peripheral artery disease; PTA: Percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomized controlled trial; TLR: Target lesion revascularization | | | | |

2.7. Gen- und Stammzelltherapie

Zum Themenbereich Gen- und Stammzelltherapie wurden insgesamt 2 qualitativ hochwertige systematische Übersichten (162, 163) bewertet. Für diese systematischen Übersichten wird von einem niedrigen Verzerrungsrisiko für nahezu alle AMSTAR-II-Kriterien ausgegangen (siehe Tabelle 25).

Die systematischen Übersichten (**Forster 2018, Gao 2019**) basieren auf RCTs und einer systematischen Suche bis November 2017 (Forster 2018) und September 2018 (Gao 2019). Sie wurden mit dem Evidenzgrad 1- und 2 bewertet. Die Abwertung basiert auf der Inkonsistenz der Ergebnisse der Einzelstudien. Bei Forster et al. sind zudem schwerwiegende Studienlimitationen in den Einzelstudien zu berücksichtigen.

Für beide Arbeiten liegt eine Bewertung des Vertrauens in die vorliegenden Ergebnisse nach dem GRADE-System vor. Dieses Vertrauen wurde von Forster et al. für die bewerteten primären und sekundären Endpunkte mit moderat bis sehr niedrig bewertet, bei Gao 2019 wurde das Vertrauen in die Ergebnisse zu allen Endpunkten von den Autoren mit niedrig bewertet (siehe Tabelle 26).

Tabelle 25: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Gen- und Stammzelltherapie

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|---------------|------|-----------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|------------------|
| Forster 2018* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Gao 2019 | 😊 | 😞 | 😊 ^a | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
a: Ausführliche Suche, nicht beschrieben ist eine Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und eine Suche in Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
*Cochrane Review, k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 26: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur Gen- und Stammzelltherapie

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|----------------------------------|--|
| Forster 2018 (162) Search until 11/2017 | To assess the effects of gene therapy for symptomatic PAD | 17 intervention studies (RCTs und quasi-RCTs) with 1988 participant who had received a diagnosis of symptomatic PAD of the lower extremities by an expert clinician after clinical and investigative assessment Exclusion of studies that evaluated direct growth hormone treatment or cell-based treatments. | gene therapy vs. no gene therapy | Primary: <ul style="list-style-type: none"> • Amputation-free survival (above-ankle amputation of the index limb or death (any cause)) • Ulcer healing • Quality of life (as assessed by formal questionnaires) Secondary: <ul style="list-style-type: none"> • Amputation (above-ankle amputation of the index limb) • All-cause mortality • Ankle brachial index • Symptom scores (e.g. pain scores) • Claudication distance |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|--|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Moderate-quality evidence shows no clear differences in amputation-free survival, major amputation, and all-cause mortality between those treated with gene therapy and those not receiving gene therapy. Some evidence suggests that gene therapy may lead to improved complete ulcer healing, but this outcome needs to be explored with improved reporting of the measure, such as decreased ulcer area in cm², and better description of ulcer types and healing. Further standardised data that are amenable to meta-analysis are needed to evaluate other outcomes such as quality of life, ankle brachial index, symptom scores, and claudication distance."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht nach den Standards der Cochrane Library (74), welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für die 6 genannten primären und sekundären Endpunkte enthält. Der Evidenzgrad wurde auf 1- aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien mit teilweise unterschiedlichen Richtungen der Effekte (z.B. für Amputation und Gesamtüberleben) abgewertet.</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für die 6 bewerteten Endpunkte von den Autoren mit moderat (Amputationsfreies und Gesamtüberleben, Amputation), niedrig (Heilung von Geschwüren, ABI-Veränderung) bis sehr niedrig (Lebensqualität und Schmerzsymptome) bewertet. Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, Studienlimitationen in den Einzelstudien und der aus den geringen Fallzahlen geringen Präzision der Ergebnisse.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund der Inkonsistenz und Studienlimitationen)</p> | | | | |
| <p>Gao 2019 (163) Search until 09/2018</p> | <p>Efficacy and safety of autologous implantation of stem cells in patients with PAD critically, compared with active controls and placebo.</p> | <p>27 RCTs including 1186 patients and 1280 extremities</p> | <p>autologous implantation of stem cells vs. placebo and control</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amputation rate • major amputation rate • ulcer healing rate • side effect <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ankle-brachial index (ABI) • transcutaneous oxygen tension • rest pain score • pain-free walking distance |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The "no-option" patients with PAD may benefit from stem cells therapy, but there was seemingly no significant improvement in major limb salvage. Due to the low-quality evidence, further researches including larger, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicentre trials with long-term follow-up of high quality are still in demand to prove the efficacy and safety of stem cells therapy for PAD."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht (einzige Einschränkung ist die fehlende Registrierung/Veröffentlichung eines Protokolls) ein, welche eine Bewertung der Qualität der Evidenz für 7 der 8 genannten primären und sekundären Endpunkte (alle oben gelisteten mit Ausnahme der Side Effects) enthält. Von einer Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund der Heterogenität wird abgesehen, da alle Ergebnisse der Einzelstudien einen Vorteil für die Interventionsgruppe mit der Standardtherapie zeigen. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund der schwerwiegenden</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|-----------|
| <p>Studienlimitationen in den Einzelstudien (v.a. bei der verdeckten Therapiezuweisung und der fehlenden Verblindung der Patienten, Behandler und Outcomebeurteiler (für subjektiv beurteilbare Endpunkte).</p> <p>GRADE-Bewertung: Die Qualität der Evidenz wurde für alle 7 bewerteten Endpunkte von den Autoren mit niedrig bewertet. Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (obwohl alle Ergebnisse einen Vorteil für die Stammzelltherapie zeigen), der aus den geringen Fallzahlen geringen Präzision der Ergebnisse (v.a. für major amputation). Ein Publikationsbias (v.a. für ABI, und Amputationen) auf kann auf Grundlage von statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p> | | | | |
| <p>ABI: Ankle brachial pressure index; PAD: peripheral arterial disease; RCT: randomized controlled trial</p> | | | | |

2.8. Chirurgische Verfahren

Zum Themenbereich chirurgische Verfahren wurden insgesamt 10 systematische Übersichten (16, 145, 164-171) mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 27).

Insgesamt 6 systematische Übersichten berichten **vergleichende Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit** der Interventionen (Bekken 2018, Darwood 2018, Herlihy 2020, Kwah 2019, Normahani 2021, Sharrock 2019). Von diesen basieren 4 Arbeiten auf randomisierten Studien (**Sharrock 2019, Darwood 2018, Herlihy 2020, Kwah 2019**) und wurden mit den Evidenzgraden **1- und 2** bewertet. Die Abwertung der Evidenzgrade basiert auf der geringen Präzision der Ergebnisse (Darwood 2018, Herlihy 2020, Kwah 2019) und Studienlimitationen in den Einzelstudien (Sharrock 2019, Kwah 2019). Zwei weitere systematische Übersichten basieren auf nicht-randomisierten Studien (**Bekken 2018, Normahani 2021**) und wurden mit dem Evidenzgrad **3** bewertet. Die Abwertung basiert auf moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und bedeutsamer oder nicht erklärter Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Eine Bewertung mit GRADE liegt für drei dieser systematischen Übersichten (Darwood 2018, Herlihy 2020, Kwah 2019) vor. Die Autoren bewerten das Vertrauen in die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte mit moderat (Endpunkt Sterblichkeit in Darwood 2018) bzw. niedrig bis sehr niedrig (siehe Tabelle 28).

Eine systematische Übersicht (**Yan 2021**) zu den Ergebnissen von venöser Arterialisierung berichtet **keine vergleichenden Ergebnisse** verschiedener Interventionen und basiert auf teilweise nicht vergleichenden Studien. Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und Studienlimitationen mit **3** bewertet. Die systematische Übersicht von **Grandhomme et al. 2021** beschreibt auf der Grundlage von Fallserien Behandlungsoptionen für die selten auftretende strahlungsinduzierte Arteriopathie. Aufgrund von hohen Einschränkungen der methodischen Qualität und Inkonsistenzen erfolgte die Bewertung mit dem Evidenzgrad **3**-(siehe Tabelle 28).

Die systematische Übersicht von **Preece et al. 2021** bewertet verschiedene Instrumente zur **Prognose** der Mortalität, Morbidität und anderer postoperativer Endpunkte nach einer Majoramputation. Die Abwertung auf den Evidenzgrad **2**- erfolgte aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Studien. In einer weiteren systematischen Übersicht wurden **verfügbare Instrumente** zur Erfassung der Lebensqualität über patientenberichtete Endpunkte nach einer Majoramputation der unteren Extremitäten zusammengetragen (**Miller 2021**). Für diese systematische Übersicht wurde kein Evidenzgrad vergeben (siehe Tabelle 28).

Zwei systematische Übersichten wurden im Volltext geprüft und anschließend aus der Bewertung ausgeschlossen. Eine dieser Arbeiten (172) basierte nicht auf einer systematischen Suche, sondern eine Abstimmungsergebnisse auf Grundlage von Cochrane Reviews, nationaler Guidelines und Berichte beschreiben. Eine weiterer methodischer Cochrane Review (173) bei einer systematischen Suche im August 2020 konnte keine randomisierte Studie identifizieren, welche die Wirksamkeit einer endoluminalen Intervention mit einer chirurgischen Behandlung bei Patienten mit Venen-Transplantat-Stenosen (engl. vein graft stenosis) untersuchen (siehe Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien).

Tabelle 27: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu chirurgischen Verfahren

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalysen | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|-----------------|-------------------|-----------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Bekken 2018 | ☹️ ^a | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^d | 😊 ^d | 😊 ^e |
| Darwood 2018* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^f | 😊 ^f | 😊 ^f | 😊 ^f |
| Grandhomme 2021 | ☹️ ^{a,g} | ☹️ | ☹️ ^h | 😊 | ☹️ ⁱ | ☹️ ⁱ | 😊 ^j | ☹️ ⁱ | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Herlihy 2020* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Kwah 2019* | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^f | 😊 ^f | 😊 ^f | 😊 ^f |
| Miller 2021 | 😊 ^a | 😊 | 😊 ^b | 😊 ^b | 😊 ^k | 😊 ^c | 😊 ^l | k.B. | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Normahani 2021 | ☹️ ^{a,g} | ☹️ | 😊 ^b | 😊 | 😊 ⁱ | ☹️ | 😊 ^l | ☹️ ⁱ | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Preece 2021 | 😊 ^a | 😊 | 😊 ^b | 😊 | 😊 | 😊 ^c | 😊 ^l | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Sharrock 2019 | 😊 | ☹️ | 😊 ^b | 😊 | 😊 ^k | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^m | 😊 | 😊 | 😊 ^e |
| Yan 2021 | 😊 ^a | ☹️ | 😊 ^b | 😊 | 😊 | ☹️ ⁱ | 😊 ⁿ | 😊 | 😊 | ☹️ ⁱ | ☹️ ⁱ | 😊 ^e |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Festlegung von Vergleichsinterventionen

b: fehlende Beschreibung der Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

d: gepoolte Analysen werden berichtet, aber nicht visualisiert, daher kann Einfluss von VZP und anderen Heterogenitätsquellen nicht eingeschätzt werden, keine Angaben zur Heterogenität

e: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden

f: Zusammenfassende Bewertung des Einflusses von Heterogenität und Studienlimitationen auf die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mit dem GRADE-Instrument

g: Keine Festlegung von spezifischen Endpunkten

h: Suche war auf eine Datenbank und Referenzlisten beschränkt ohne Angabe des Suchzeitraums

i: keine Beschreibung
j: Keine Zusammenfassung von Patienteninformationen (berichtet werden Fallserien)
k: Extraktion durch einen Gutachter mit unabhängiger Kontrolle eines Teils der extrahierten Informationen
l: Teilweise fehlende Informationen zur genauen Charakterisierung der Studienpopulation, Intervention und Nachbeobachtungsperioden
m: keine visuelle Darstellung der Metaanalysen, Gründe für die ausschließliche Anwendung des Modells mit festen Effekten bei bedeutsamer Heterogenität werden nicht erklärt
n: Unterschiedliche Beschreibung der Studien- und Patientenzahl in Abstract und Text
*Cochrane Review; k.B. laut Protokoll war keine Bewertung geplant; k.M. Keine Metaanalysen; n.s.: aufgrund der geringen Anzahl in die Metaanalyse einbezogener Studien nicht sinnvoll, VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 28: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zu chirurgischen Therapien

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|---|---|
| Bekken 2018 (164) CRD420150 26963 Search from 1990 to 09/2016 Search from | evaluate the long-term results of remote iliac artery endarterectomy (RIAE) in 2 vascular referral centers and review existing literature | 6 English-language published n-RCTs (mostly retrospective) on the results of RIAE encompassing 419 limbs treated in 407 patients symptomatic occlusive disease of the external iliac artery (and this retrospective analysis with 109 patients with 113 RIAE procedures) | No comparisons between RIAE of the external and common iliac artery were planned | <u>Non-specified:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Technical success • Complications • 30-day mortality rates • Primary, primary assisted and secondary patency rates at different time points • Clinical success, as defined by Rutherford et al. • Improvement in ABI • Restenosis and reocclusions. • Reinterventions • Target lesion revascularization rate • Major and minor amputations |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “For EIA occlusions extending into the CFA, RIAE appears to be a valuable hybrid treatment option. It combines acceptable morbidity and low mortality with good long-term patency. It has some advantages over an open surgical iliofemoral bypass or complete endovascular revascularization and could be the best treatment option in selected cases.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von meist retrospektiven Studien mit insgesamt 516 Patienten und 532 Behandlungen (Ergebnisse beziehen sich auf die Behandlungen) mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Vergleiche zwischen Interventionen, keine Angaben zur Heterogenität der Ergebnisse und möglichen Einflussangaben, keine Untersuchungen auf Publikationsbias)</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von moderater Einschränkung der Qualität der systematischen Übersicht und fehlenden Angaben zur Heterogenität)</p> | | | | |
| Darwood 2018 (165) Search until 05/2018 | Effectiveness of thrombolysis vs. surgery in the initial management of acute limb ischaemia due to thromboembolism. | five RCTs with a total of 1292 patients with acute limb ischaemia | peripheral arterial thrombolysis vs. surgery as initial management for acute limb ischaemia | <u>Primary:</u> Limb salvage (i.e. avoidance of a major amputation) <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Amputation • Death |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|-----------|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Vessel patency • Complications including stroke, major haemorrhage, and distal embolisation • Reduction in the level of intervention (level of intervention actually performed compared with level predicted before treatment) • Time to lysis |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “There is currently no evidence in favour of either initial thrombolysis or initial surgery as the preferred option in terms of limb salvage, amputation, or death at 30 days, six months, or one year. Low-quality evidence suggests that thrombolysis may be associated with higher risk of haemorrhagic complications and ongoing limb ischaemia (distal embolisation). The higher risk of complications must be balanced against risks of surgery in each individual case. Trial results show no statistical difference in stroke, but the confidence interval is very wide, making it difficult to interpret whether this finding is clinically important. We used GRADE criteria to assess the quality of the evidence as generally low. We downgraded quality owing to risk of bias, imprecision, and heterogeneity between included studies.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht auf Grundlage der Cochrane-Methodik auf Grundlage von 5 RCTs mit 1292 Patienten. Es erfolgte eine Bewertung mit dem GRADE-Instrument, wobei das Vertrauen in die Ergebnisse zur Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen mit moderat, in die Durchlässigkeit der Gefäße und die distale Embolisation mit sehr niedrig und für alle andere Endpunkte mit niedrig bewertet wurde. Die Abwertungsgründe umfassen Studienlimitationen in den Einzelstudien (z.B. fehlenden Verblindung der Endpunkterfasser), eine moderate Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien oder eine geringe Präzision aufgrund der wenigen erfassten Ereignisse)</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund geringer Präzision der Ergebnisse)</p> | | | | |
| Grandhom me 2021 (166) Search period not described | systematic review of the literature concerning lower-limb radiation-induced arteriopathy (RIA) | 25 studies (case reports, case series, literature reviews) with 43 patients reporting on radiation effects on iliac and femoral arteries | radiation | Radiation effects |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|---|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "In conclusion, lower limb RIA is a severe disease, and therefore patients who might be at risk of such lesions should benefit from a close monitoring to be treated as quickly as possible. The surgical technique should be chosen carefully by the team considering the topography of the lesions and the severity of the symptoms, according to the physical status of the patient."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von Fallberichten und Fallserien mit insgesamt 43 Patienten mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. sehr breite Einschlusskriterien, Suche in nur einer elektronischen Datenbank, sehr kurze Beschreibung der Methodik), berichtet werden Fallserien mit hoher Heterogenität der Indikationen zur Bestrahlung und Behandlungsoptionen sowie Nachbeobachtungszeiten</p> <p>Evidenzgrad: 3- (Abwertung aufgrund hoher Einschränkungen der methodischen Qualität und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| <p>Herlihy 2020 (167) Search until 11/2019</p> | <p>effectiveness of thromboprophylaxis in preventing VTE in people undergoing major amputation of the lower extremity</p> | <p>Two RCTs with a combined total of 288 patients undergoing a major unilateral or bilateral amputation (e.g. hip disarticulation, transfemoral, knee disarticulation and transtibial) of the lower extremity</p> | <p>Comparison of different types or regimens of thromboprophylaxis (including pharmacological or mechanical prophylaxis) or placebo: Studies on 2 comparisons were identified: 1.Unfractionated heparin vs. low molecular weight heparin 2.Heparin vs. placebo</p> | <p><u>Primary:</u> Total VTE (non-fatal and fatal) Symptomatic or asymptomatic non-fatal VTE <u>Secondary:</u> All-cause mortality Adverse events (HIT) Bleeding, as defined by the Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding</p> |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "We did not identify any eligible new studies for this update. As we only included two studies in this review, each comparing different interventions, there is insufficient evidence to make any conclusions regarding the most effective thromboprophylaxis regimen in people undergoing lower limb amputation. Further large-scale studies of good quality are required."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige Aktualisierung einer systematischen Übersicht auf Grundlage der Cochrane-Methodik mit 2 RCTs mit 288 Patienten. Es erfolgte eine Bewertung mit dem GRADE-Instrument. Das Vertrauen in die Ergebnisse wurde für den 1. Der oben angegebenen Vergleiche und einen berichteten Endpunkt (DVT) aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen in der vorliegenden Einzelstudie und geringer Präzision des Ergebnisses mit sehr niedrig bewertet. Für den 2. Vergleich liegen Ergebnisse zum Auftreten von Lungenembolien, Mortalität und Blutungen vor. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz wurde aufgrund der sehr geringen Präzision der Ergebnisse mit niedrig bewertet.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund schwerwiegender Einschränkungen der Präzision)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|--|--|---|
| Kwah 2019 (168) Search until 12/2018 | assess the benefits and harms of rigid dressings versus soft dressings for treating transtibial amputation | nine RCTs and quasi-RCTs involving 436 patients with people with transtibial amputations (441 limbs). | rigid dressings vs. soft dressings | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wound healing • Complications/adverse events <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription of prosthetics • Physical function • Length of hospital stay • Patient comfort • Quality of life • Cost • Swelling |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "We are uncertain of the benefits and harms of rigid dressings compared with soft dressings for people undergoing transtibial amputation due to limited and very low-certainty evidence. It is not clear if rigid dressings are superior to soft dressings for improving outcomes related to wound healing, adverse events, prosthetic prescription, walking function, length of hospital stay and swelling. Clinicians should exercise clinical judgement as to which type of dressing they use, and consider the pros and cons of each for patients (e.g. patients with high risk of falling may benefit from the protection offered by a rigid dressing, and patients with poor skin integrity may have less risk of skin breakdown from a soft dressing)."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht auf Grundlage der Cochrane-Methodik auf Grundlage von 9 RCTs mit 436 Patienten. Es erfolgte eine Bewertung mit dem GRADE-Instrument, wobei das Vertrauen in alle Ergebnisse mit sehr niedrig bewertet wurde. Diese Ergebnisse basieren auf der geringen Präzision der Ergebnisse, Studienlimitationen in den Einzelstudien (z.B. fehlende Verblindung der Endpunkterfasser, selektivem Berichten von Ergebnissen, unvollständigem Berichten von Ergebnissen)</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund Studienlimitationen und geringer Präzision)</p> | | | | |
| Miller 2021 (169) CRD420191 43058 | identify and assess available patient-reported outcome measures (PROMs) for all patients with an amputation, including those using a wheelchair | 64 studies describing the development and/or measurement properties of a PROM and/or the evaluation of HRQL via a PROM in 29314 adult patients who had undergone amputation as a result of diabetes and/or PAD | major lower limb amputation (MLLA) as a result of peripheral artery disease and/or diabetes with no comparison | <ul style="list-style-type: none"> • Characteristics of the PROM(s) • number of PROMs used • number of items and domains • type (e.g. generic vs disease-specific) • type of constructs and domains • scoring/interpretation • mode of administration • recall period |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • completion time, data collection • permissions, costs • measurement properties (i.e. validity, reliability, responsiveness, interpretability) |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ A well-tested, multidimensional PROM applicable to wheelchair and prosthetic users after amputation is lacking and urgently needed for studies in this field. Future work to develop an appropriate measure is required.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 26 Studien mit selbst-berichteten Informationen von 29314 Patienten nach einer „major“ Amputation der unteren Extremitäten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Extraktion der Informationen durch einen Autor und Kontrolle von nur 20 % der Informationen, Fehlende Details zum Zeitpunkt der Befragung)</p> <p>Evidenzgrad: nicht möglich</p> | | | | |
| Normahani 2021 (145) Search until 11/2019 | effect of revascularization on lower limb blood flow, tissue perfusion, and systemic endothelial function. | 19 studies (1 RCT, 15 prospective, 3 retrospective observational) of 707 patients undergoing revascularization for CLTI or claudication | Comparison between different techniques of revascularization And before-after revascularization | outcomes (including surrogates) relating to <ul style="list-style-type: none"> • changes in lower limb blood flow • perfusion • systemic endothelial function following revascularization |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “ Current evidence suggests that revascularization has a positive effect on flow, perfusion, and systemic endothelial dysfunction. There is a need for well-designed studies to explore the association between flow, perfusion, and systemic endothelial dysfunction.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 19 Studien (i.d.R. prospektive Beobachtungsstudie) mit insgesamt 707 Patienten und moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Festlegung genauer Endpunkte und Vergleichsgruppen und Bewertung des Verzerrungspotentials) mit bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien (v.a. hinsichtlich der Vergleichsgruppen und Endpunkterfassung)</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der Einschränkungen der systematischen Übersicht und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| Preece 2021 (16) CRD420201 66399 Search until 03/2020 | Performance of current risk prediction tools available to measure mortality and morbidity post-major lower limb amputation (MLLA) | 12 observational (mainly retrospective) studies with patients with peripheral vascular disease undergoing 61.099 amputations | Performance of current risk prediction tools (no comparison) | <ul style="list-style-type: none"> • mortality • morbidity • re-intervention • wound healing • post-major lower limb amputation |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This review identified several risk prediction tools that demonstrate acceptable to outstanding discrimination for objectively predicting an array of important post-operative outcomes. However, the methodological quality of some studies was poor, external validation studies are generally lacking, and there are no tools predicting other important outcomes, especially quality of life."</p> | | | | |
| <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 12 Beobachtungsstudien mit insgesamt 61.099 Amputationen zur Prognose der Mortalität, Morbidität und anderer postoperativer Endpunkte. Berichtet wird eine C-Statistik, welche die Übereinstimmung zwischen den beobachteten Ereignissen und der Modellvorhersage misst. Insgesamt weist die Arbeit geringer bis moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf (v.a.). Auf eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien wurde aufgrund der bedeutsamen Heterogenität zwischen den Einzelstudien in Hinsicht auf die Eingeschlossenen Patienten, Prädiktionsmethoden und Endpunkte verzichtet.</p> | | | | |
| <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| <p>Sharrock 2019 (170) Search until 03/2018</p> | <p>Efficacy of vein versus prosthetic grafts in above-knee femoropopliteal bypasses</p> | <p>8 RCTs reporting 1271 grafts (608 saphenous vein and 663 prosthetic) in 1132 patients with peripheral arterial disease (PAD) of the lower limbs</p> | <p>Vein grafts vs. prosthetic grafts in above-knee femoropopliteal bypasses for all patients and in subgroups of important clinical characteristics</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 30-day mortality • graft patency (primary, primary assisted, and secondary) • limb loss (major amputation) • amputation-free survival during the follow-up period <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 30-day morbidity • Overall survival • Reinterventions • clinical improvement • maximum walking distance • quality of life |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|---|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “The current meta-analysis supports the use of the saphenous vein in above-knee femoropopliteal bypass grafting owing to its superiority in patency rates and less need for reintervention when compared with prosthetic grafts. There were more smokers randomized to the prosthetic group, who also had a higher Rutherford category, which may have influenced the results. Further, large RCTs are needed to add to the body of evidence to support either vein or prosthetic conduit use in above-knee femoropopliteal bypass surgery.”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 8 RCTs mit insgesamt 1132 Patienten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Extraktion der Informationen durch 1 Autor ohne vollständige unabhängige Kontrolle, Anwendung des Modells für die Metaanalyse bleibt unklar, aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden). Es werden Studienlimitationen der Einzelstudien (v.a. keine verdeckte Therapiezuweisung, vermeintlich fehlende Verblindung), Die bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien für die primären Endpunkte war auf wenige Zeitpunkte beschränkt, so dass auf eine Abwertung der Evidenz verzichtet wurde.</p> <p>Evidenzgrad: 1- (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)</p> | | | | |
| <p>Yan 2021 (171) Search until 12/2020</p> | <p>What are the current outcomes of venous arterialization procedures for CLTI patients?</p> | <p>20 studies (1 RCT, 3 prospective, 13 retrospective), included 441 patients with CLTI that underwent treatment for 445 limbs (374 patients and 377 limbs underwent venous arterialization while remainder underwent traditional bypass and served as control subjects)</p> | <p>No comparison between different interventions: venous arterialization procedures: superficial or deep vein arterialization by either endovascular or open techniques</p> | <p><u>Primary:</u> 1-year limb salvage <u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 30-day mortality • 30-day Major Adverse Cardiac Event • 30-day Major Adverse Limb Event • technical success • early occlusion • survival, limb salvage at other time points • amputation free survival • amputation • types of amputation • primary and secondary patency • re- intervention • wound healing • pain resolution |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • TcPO₂ |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: “. The meta-analysis of venous arterialization demonstrated reasonable 30-day MACE and had an overall 1-year limb salvage of 79% in CLTI patients. Though limited by study heterogeneity, our meta- analysis suggests that venous arterializations may offer benefits over conservative management. However, stronger evidence is needed as the current results are based on a small number of studies of indeterminant quality and exhibiting selection bias. ”</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von meist retrospektiven Studien ohne direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen mit insgesamt 441 Patienten mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Beschreibung der Studiauswahl mit teilweise widersprüchlichen Angaben zu Patienten- und Studienanzahl, keine Untersuchungen der Ursachen der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse zur 30-Tages-Morbidität, aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden). In den Einzelstudien werden z.T. schwerwiegende Studienlimitationen beschrieben (z.B. fehlende Verblindung in der Erfassung der Endpunkte, fehlende Kontrollgruppen, keine adäquate Nachbeobachtung)</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und Studienlimitationen)</p> | | | | |
| <p>CLTI: chronic limb threatening ischemia; MLLA: major lower limb amputation; PAD: Peripheral artery disease; PROM: patient-reported outcome measure; RCT: randomized controlled trial; RIA: radiation-induced arteriopathy; RIAE: remote iliac artery endarterectomy; TLR: Target lesion revascularization; VTE: venous thromboembolism</p> | | | | |

2.9. Nachsorge

Zum Themenbereich Nachsorge wurden 9 systematische Übersichten (25, 174-181) mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität bewertet (siehe Tabelle 29).

Insgesamt 5 systematische Übersichten (25, 174, 175, 177, 178) berichten Ergebnisse zur **Wirksamkeit** verschiedener Strategien. Zwei systematische Übersichten (**Cornelis 2021, Hansen 2019**) berichten Ergebnisse zur Wirksamkeit von Sporttherapien. Dabei ist zu beachten, dass beide Studien vorrangig physiologische Endpunkte berichten und Hansen 2019 gesunde Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einschließt. Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Inkonsistenzen und Studienlimitationen mit dem Evidenzgrad **2** (Cornelis 2021) und von hohen Einschränkungen der methodischen Qualität, Studienlimitationen und Indirektheit mit dem Evidenzgrad **3** (Hansen 2021) bewertet. Eine systematische Übersicht von Laloo et al. 2021 vergleicht verschiedene Maßnahmen zur Schmerzbehandlung. Der Evidenzgrad wurde mit 3 bewertet. Es erfolgte eine Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und von Studienlimitationen in den Einzelstudien. **Megaly et al. 2019** vergleichen Behandlung mit und ohne Cilostazol zur Verhinderung von Restenosen. Die Arbeit wurde mit dem Evidenzgrad **2-** bewertet. Die Abwertung dieser auf randomisierten und nicht-randomisierten Studien basierenden Arbeit resultiert aus den moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht. **Wong et al. 2022** vergleichen verschiedene in randomisierten Studien untersuchte Protokolle zur Nachbeobachtung von Patienten nach PAVK, wobei ausschließlich die Protokolle beschrieben und keine Endpunkte der Patienten berichtet werden. Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenzen der verschiedenen Protokolle auf **3** abgewertet (siehe Tabelle 30).

Vier weitere systematische Übersichten berichten Ergebnisse zu Risikofaktoren (176, 179-181). **Parvar et al. 2021** vergleichen die Mortalitäts- und Mobiditätsrisiken von Männern und Frauen mit PAVK. Der Evidenzgrad dieser teilweise auf retrospektiven Studien basierenden systematischen Übersicht wurde aufgrund von moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht mit **2-** bewertet. Alle folgenden Arbeiten erfolgten explorativ, das heißt, die Risikofaktoren waren nicht im vorherein festgelegt. **Smith et al. 2019** untersuchten Risikofaktoren für eine erneute Einweisung in das Krankenhaus innerhalb von 30 Tagen nach einer operativen Behandlung einer PAVK. Der Evidenzgrad dieser auf retrospektiven Beobachtungsstudien basierenden systematischen Übersicht wurde aufgrund von moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und bedeutsamer Heterogenität zwischen den Einzelstudien mit **3** bewertet. **Huang 2019** untersuchte Risikofaktoren für ein Wiederauftreten von diabetesbedingten Fuß-Ulzerationen auf der Grundlage retrospektiver Kohortenstudien. Der Evidenzgrad **3-** folgt aus der Indirektheit (eingeschlossen wurden Patienten mit Diabetes) und der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. **Miller et al. 2019** untersuchte auf der Basis von qualitativen Studien hemmende und förderliche Faktoren für körperliche Aktivität. Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Indirektheit (eingeschlossen wurden neben Patienten mit Amputation und PAVK auch ältere Menschen und Patienten mit Diabetes) und der Heterogenität der Einzelstudien mit **3** bewertet.

Zwei Manuskripte (182, 183) beschreiben auf der Basis von vorhandener Evidenz und Erfahrungen der Experten die Ergebnisse eines Workshops der European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery zur Nachbeobachtung von Patienten mit PAVK nach einer Revaskularisation. Eine systematische Suche wurde nicht beschrieben, so dass dieses Manuskript aus der Bewertung ausgeschlossen wurde (siehe Tabelle 30).

Tabelle 29: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Nachsorge

| Studie | PICO | Protokoll | Suche | Doppelte Auswahl | Doppelte Extraktion | Liste Ausschluss | Studiencharakteristika | Bewertung VZP | Metaanalyse n | Einfluss VZP | Heterogenität | Publikationsbias |
|---------------|----------------|----------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Cornelis 2021 | 😊 | 😊 | 😞 ^a | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Hansen 2019 | 😞 ^b | 😞 | 😞 ^a | 😞 ^c | 😞 ^c | 😞 ^c | 😊 | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |
| Huang 2019 | 😊 | 😞 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 ^d | 😞 ^e | 😊 | 😞 ^f | 😞 ^g | 😞 ^g | 😞 ^h |
| Laloo 2021 | 😊 | 😞 | 😞 ^a | 😞 ^c | 😊 | 😞 ^d | 😞 ^e | 😞 ⁱ | 😞 ^f | 😊 ^j | 😊 ^j | 😊 ^j |
| Megaly 2019 | 😊 | 😊 | 😊 | 😞 ^c | 😊 | 😞 ^d | 😞 ^e | 😊 | 😞 ^f | 😞 ^g | 😞 ^g | 😊 |
| Miller 2019 | 😞 ^k | 😞 | 😞 ^a | 😊 | 😊 ^l | 😞 ^d | 😞 ^e | 😊 | 😞 ^m | k.M. | k.M. | k.M. |
| Parvar 2021 | 😊 | 😊 ⁿ | 😞 ^a | 😞 ^c | 😊 | 😞 ^d | 😞 ^o | 😊 | 😊 | 😞 ^g | 😞 ^g | 😊 |
| Smith 2019 | 😊 | 😊 | 😞 ^a | 😊 | 😊 | 😞 ^d | 😊 | 😊 | 😞 ^f | 😞 ^g | 😞 ^g | 😊 |
| Wong 2022 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 ^l | 😞 ^l | 😞 ^o | 😊 | k.M. | k.M. | k.M. | k.M. |

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: fehlende Beschreibung der Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten

b: fehlende Details in der Beschreibung der Interventions- und Vergleichsgruppen

c: keine Beschreibung

d: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden nur zusammenfassend im Flowchart berichtet

e: Teilweise fehlende detaillierte Informationen zur genauen Charakterisierung der Studienpopulation und Vergleiche

f: Metaanalysen basieren (vermutlich) auf nicht-adjustierten Ergebnissen

g: bedeutsame Heterogenität wird für mindestens einen Endpunkt beschrieben, aber nicht weiter untersucht

h: Publikationsbias kann aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern und Konferenzbänden und der geringen Anzahl von Studien mit statistischen Tests nicht ausgeschlossen werden

i: es wird ausschließlich ein zusammenfassender Score zur Bewertung des Verzerrungspotentials berichtet

j: Zusammenfassende Bewertung des Einflusses von Heterogenität und Studienlimitationen auf die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mit dem GRADE-Instrument

k: Qualitative explorative Arbeit, Risikofaktoren wurden nicht im voraus festgelegt

l: Extraktion durch einen Gutachter und Diskussion mit einem 2. Autor

m: es wurde eine Meta-Synthese zur Identifikation von hemmenden und förderlichen Faktoren durchgeführt

n: Abweichend vom Protokoll erfolgte keine Suche in Cochrane

o: Weitere Studiencharakteristika werden im Anhang berichtet (kein Zugriff möglich)
 k.M. Keine Metaanalysen; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 30: Zusammenfassende Tabelle zu den Charakteristika der systematischen Übersichten zur Nachsorge

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|--|---|---|
| Cornelis 2021 (174) CRD420201 75401 Search until 03/2020 | (i) impact of exercise therapy on lower-limb muscle oxygenation, evaluated by means of near-infrared spectroscopy (NIRS) in patients with lower-extremity artery disease (LEAD) and (ii) overview on NIRS instruments and methodology | 11 studies (2 pre-post Designs, 7 RCTs, 2 n-RCTs) with 596 adult patients with lower-extremity artery disease (ABI < 0.9) experiencing intermittent claudication | Exercise interventions, either supervised or unsupervised vs. without exercise intervention, healthy individuals, revascularization or baseline vs. post intervention values in patients with intermittent claudication | <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Oxygenated haemoglobin • deoxygenated haemoglobin • total haemoglobin • deoxygenation • reoxygenation <u>Additional:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Walking capacity • Pain free walking distance • Maximal walking distance • peak oxygen uptake • 6 minute walking test • peak load |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Evidence to date seems to suggest that exercise interventions may improve deoxygenation and reoxygenation patterns in patients with intermittent claudication, measured by NIRS applications during various exercise testing protocols. NIRS therefore appears to have potency as an evaluation tool of peripheral muscle oxygenation following exercise interventions. Yet, given the scarcity of data further research by means of larger robust RCT's is needed. New trials should focus on better methodologies, with harmonized NIRS outcomes and take into consideration the transparency and reproducibility."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 11 teilweise randomisierten prospektiven Studien mit einer Auswertung von 596 Patienten insgesamt mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (Suche war beschränkt auf 2 elektronische Datenbanken und Referenzlisten). Abwertung des Evidenzgrades aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Studiendesigns und verwendeten Messmethoden sowie Studienlimitationen der Einzelstudien (4 Studien beschrieben randomisierte Zuordnung). Es wird empfohlen, die Patientenrelevanz der Endpunkte zu prüfen. Zu beachten sind die Endpunkten.</p> <p>Evidenzgrad: 2 (Abwertung aufgrund von Heterogenität und Studienlimitationen)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|---|
| Hansen 2019 (175) Search until 04/2019 | impact of the intensity of a single dynamic strength exercise bout on blood pressure and cardiac output | 6 RCTs with 90 participants (healthy adult persons or patients with CVD) | comparison of different dynamic strength exercise intensities | <ul style="list-style-type: none"> • blood pressure • cardiac output during this exercise session |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Dynamic strength training is important in the rehabilitation of many different CVDs. However, what strength training intensity should be selected remains under intense debate. Evidence now points out that high-intensity dynamic strength training (at\geq 70 % of 1-RM) is more effective to increase muscle strength (as opposed to low-intensity strength training), while the acute cardiovascular demand is lower (see Figure 2). However, more studies are needed to validate these findings in many different CVDs. These findings should thus re-open the debate about what strength training intensities should be applied, and trigger researchers to investigate the impact of the addition of low versus high-intensity dynamic strength training during a cardiovascular rehabilitation programme."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 6 randomisierten cross-over Studien mit insgesamt 90 Studienteilnehmern (gesund oder mit CVD) mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Suche war auf 2 Datenbanken und Referenzen der eingeschlossenen Studien beschränkt, fehlende detaillierte Beschreibung der Auswahl von Studien und Extraktion der Informationen) ohne metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse. Studienlimitationen in den Einzelstudien betrafen die fehlende Verblindung der Studienteilnehmer, Trainer und Endpunkterfasser. Daher und aufgrund der Indirektheit (eingeschlossen wurden gesunde Personen und Personen mit CVD, Ergebnisse liegen für den Blutdruck und den kardialen Auswurf vor) erfolgte eine Abwertung des Evidenzgrades.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von hoher Einschränkung der methodischen Qualität, Studienlimitationen und Indirektheit)</p> | | | | |
| Huang 2019 (176) Search until 01/2019 | Identification of risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers (DFUs) among diabetic patients | 9 retrospective cohort studies with 1426 diabetic patients with healed foot ulcerations | Risk factors of recurrence (not pre-defined) | recurrence of diabetic foot ulcers |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The results of this meta-analysis showed that gender, smoking, duration of diabetes, duration of past DFUs, plantar ulcers, PAD, and DPN were risk factors for DFU recurrence. By identifying these factors, health care staff could focus on the identified risk factors for the recurrence; hence, patients with a relatively higher risk of DFU recurrence could be treated in a more timely manner. However, because of the limited quantity and quality of the included studies, the research evidence of risk factors for DFU recurrence is still insufficient. The above conclusions may be biased, and more studies are needed to verify the correlation between the above risk factors and DFU recurrence."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 9 retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt mit 1426 Diabetespatienten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Metaanalysen basieren nicht auf adjustierten Schätzern und Untersuchungen zur</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|--|---|---|---|
| Ursache der Gründe der bedeutsamen Heterogenität wurden nicht beschrieben). Die Abwertung erfolgte aufgrund der Indirektheit der Ergebnisse (eingeschlossen wurden Patienten mit Diabetes), der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und der teilweise daraus folgenden geringen Präzision der Ergebnisse) Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Indirektheit und Heterogenität) | | | | |
| Laloo 2021 (177) Search until 10/2020 | Effect of perineural catheters (PNC) in patients undergoing major lower limb amputations (MLLA) on post-operative pain, post-operative morphine requirement, in-hospital mortality, long-term phantom limb pain and chronic stump pain | 10 studies (4 RCT, 4 retrospective cohort, 2 case-control-studies) with 731 adult patients undergoing MLLA | Intra-operative placement of a PNC for post-operative infusion of local anaesthetic Vs. Placebo or alternative analgesic regime without PNC | <ul style="list-style-type: none"> • post-operative pain, • post-operative morphine requirement • in-hospital mortality • long-term phantom limb pain • chronic stump pain |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "PNC use in amputees is associated with a significant reduction in post-operative pain scores and post-operative morphine requirements, although this latter finding is lost on sensitivity analysis of randomised trials only."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 10 Studien (davon 4 RCTs) mit insgesamt 731 Patienten nach einer Majoramputation der unteren Extremitäten mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlen detaillierte Informationen zur Einschätzung des Verzerrungspotentials und die Verwendung adjustierter Schätzer bleibt unklar). Im Review erfolgte auch bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien keine Abwertung. Auf Grundlage des von den Autoren berichteten Scores kann von Studienlimitationen in den Einzelstudien ausgegangen werden. Die Autoren bewerten das Vertrauen in die Ergebnisse für die Notwendigkeit von Morphin mit moderat und für alle anderen Endpunkte mit niedrig und werteten das Vertrauen vorrangig aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit ab.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund der methodischen Qualität der systematischen Übersicht und Studienlimitationen)</p> | | | | |
| Megaly 2019 (178) CRD420180 92715 | Examination of the outcomes of cilostazol after peripheral endovascular interventions | 8 studies (3 RCTs, 5 observational studies) with a total of 3846 patients with PAD who have undergone peripheral endovascular interventions (4713 lesions). | cilostazol vs. no cilostazol after peripheral endovascular interventions | <u>Primary:</u> In-stent restenosis Primary patency <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • major adverse limb events • target lesion revascularization (TLR) • major amputation |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|---|--|--|---|
| Search from 2000 to 11/2018 | | | | |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "The use of cilostazol after EVT of femoropopliteal lesions is associated with improved primary patency and lower risk of major amputation and TLR. The favorable impact of cilostazol is independent of the use of oral anticoagulants (warfarin). Further studies are needed to evaluate the role of cilostazol after EVT with newer-generation stents and drug-coated balloons."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 8 Studien (davon 3 RCTs) mit insgesamt 3846 Patienten mit PAD mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Unklarheiten bzgl. der Nutzung adjustierter Ergebnisse in den Metaanalysen, keine Heterogenitätsanalysen trotz bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse zur schwerwiegenden Ereignissen, keine detaillierten Informationen zu Charakteristika der Patienten je Einzelstudie)</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| <p>Miller 2019 (179)</p> <p>Search until 07/2017</p> | <p>Identification of modifiable factors that may influence physical activity after dysvascular lower limb amputation (LLA), a condition characterized by amputation in the setting of older age, diabetes mellitus (DM), and/or PAD</p> | <p>14 qualitative studies (4 on focus groups, 10 interview studies), including adult participants with older age, type II DM, PAD, or LLA with samples size between 9 and 48</p> | <p>Barriers and facilitators (not pre-defined)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • physical activity participation |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Participation in physical activity after dysvascular LLA may be influenced by complex relationships among understanding, motivation, support, self-efficacy, and special concerns. Our findings suggest that interventions that address modifiable psychosocial factors and physical limitations may improve physical activity outcomes following dysvascular LLA."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 14 qualitativen Studien unter Einschluss von 9 bis 48 älteren Patienten mit Diabetes, PAVK, KHK, höherem Alter oder Amputation der unteren Extremitäten mit geringer bis moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. explorative Durchführung da Faktoren nicht vorher festgelegt wurden, Datenextraktion erfolgte durch 1 Autor). Abwertung des Evidenzgrades erfolgte aufgrund von Indirektheit (nicht alle Patienten hatten PAVK oder Amputation), bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien und fehlenden quantifizierbaren Ergebnissen.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Indirektheit und Heterogenität)</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--|--|---|---|
| Parvar 2021 (180) CRD420181 10144 Search from 2000 to 01/2019 | Examination of potential gender differences in mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with symptomatic PAD | 14 studies (RCT, prospective and retrospective with sample size > 100) on 668,690 patients with symptomatic PAD (characterised by intermittent claudication, critical limb ischemia and/or requirement of lower limb revascularization) with gender-specific HRs and follow-up periods ≥ 12 months | Male vs. female patients with symptomatic PAD | Primary: Age-adjusted gender differences on <ul style="list-style-type: none"> • all-cause mortality • major adverse cardiovascular events Other: <ul style="list-style-type: none"> • Gender differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ demographics and comorbidities. ○ outcomes in different clinical settings and presentations • all-cause mortality and MACE in studies included for analysis |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "Greater mortality and MACE rates in men with PAD occurred despite other accepted gender disparities. The mechanisms underlying these gender differences in the outcomes for PAD patients require further investigation."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 14 Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) mit insgesamt 668 690 Patienten (mit Informationen zur Mortalität) und vergleichenden Ergebnissen für Männer und Frauen mit geringer moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. fehlende Informationen zum doppelten Screenen, von Ausschlussgründen von im Volltext gesichteten Studien, fehlende Untersuchung der Ursachen der bedeutsamen Heterogenität). Da die (altersadjustierten) Ergebnisse nahezu aller Studien auf ein höheres Risiko für Männer hinweisen, wurde der Evidenzgrad nicht aufgrund der Heterogenität abgewertet.</p> <p>Evidenzgrad: 2- (Abwertung aufgrund von moderaten Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht)</p> | | | | |
| Smith 2019 (181) CRD420170 71356 Search until 05/2018 | risk factors for readmission after 30 days for revascularisation procedures (both endovascular and open bypass) for PAD | 14 studies (retrospective and prospective cohort studies and case-control studies) with 526,008 patients with PAD who have undergone surgery for PAD, including open and endovascular surgery | Risk factors (not pre-defined) | <ul style="list-style-type: none"> • Readmission to a hospital within 30-days of vascular surgery for PAD |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|--|---|---|---|--|
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "This systematic review identified that readmission after revascularization for PAD is common and has established risk factors. Future research is needed to assess the benefit of novel ways to reduce this complication in at-risk patients."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 14 retrospektiven Beobachtungsstudien mit insgesamt 526 008 Patienten mit operativer Behandlung einer PAVK mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Zusammenfassung von nicht-adjustierten Ergebnissen in den Metaanalysen, fehlende Untersuchung der teilweise bedeutsamen Heterogenität der Einzelstudien). Die Heterogenität kann auf Unterschieden in der Definition der Risikofaktoren und des Endpunktes und in den operativen Prozeduren basieren. Alle Ergebnisse basieren auf Daten aus den USA.</p> <p>Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von der Qualität der systematischen Übersicht und bedeutsamer Heterogenität)</p> | | | | |
| <p>Wong 2022 (25) Search until 06/2020 CRD420191 43452</p> | <p>practice of surveillance after peripheral endovascular intervention in randomized trials</p> | <p>96 different surveillance protocols were reported in 103 RCTs comparing endovascular interventions for patients with PAD of the lower limb</p> | <p>Any endovascular intervention used as the main therapy or adjunctive therapy with other endovascular interventions in the lower limb vs. other surveillance strategies</p> | <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Completeness • modalities used • duration • intensity <p>of surveillance protocols</p> <p><u>Additional (no RCTs identified):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primary and secondary patency • incidence of restenosis or re-occlusion target vessel re-intervention or revascularisation rates • amputation free survival • all-cause mortality |
| <p>Schlussfolgerungen der Autoren: "There is a high level of variation in the modality, duration, and intensity of surveillance protocols used in randomized trials comparing different types of peripheral endovascular arterial intervention. Further research is required to determine the value and impact of postprocedural surveillance on patient outcomes."</p> <p>Bewertung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf Grundlage von 103 randomisierten Studien zur Beschreibung von 96 Nachbeobachtungsstrategien für Patienten mit PAVK der unteren Extremitäten nach einer endovaskulären Interventionen insgesamt geringer mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Kontrolle von 20% der extrahierten Informationen durch einen 2. Autor und fehlende Beschreibung des Ausschlusses potentiell relevanter Publikationen im Volltextscreening). Es werden ausschließlich Merkmale der Interventionen berichtet, Informationen zu Endpunkten der Patienten wurden nicht berichtet (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegender Indirektheit). Aufgrund der hohen Heterogenität der verschiedenen Protokolle erfolgte eine narrative Beschreibung der Eigenschaften der Protokolle.</p> | | | | |

| Studie Zeitraum | Zielstellung | Studienteilnehmer | Vergleich | Endpunkte |
|---|--------------|-------------------|-----------|-----------|
| Evidenzgrad: 3 (Abwertung aufgrund von Indirektheit und Heterogenität) | | | | |
| ABI: ankle brachial index; CVD: Cardiovascular diseases; DFU: diabetic foot ulcer; DM: diabetes mellitus; EVT: endovascular therapy; HR: hazard ratio; LEAD: lower-extremity artery disease; LLA: lower limb amputation; MLLA: major lower limb amputations; NIRS: near-infrared spectroscopy; PAD: Peripheral artery disease; PNC: perineural catheter; RCT: randomized controlled trial; 1-RM: one repetition maximum; TLR: target lesion revascularization | | | | |

Referenzen

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358:j4008.
2. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
3. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>; 2011 (Zugriff am 1.4.2022).
4. Abaraogu UO, Ezenwankwo EF, Dall PM, Seenan CA. Living a burdensome and demanding life: A qualitative systematic review of the patients experiences of peripheral arterial disease. *PLoS One*. 2018;13(11):21.
5. Aber A, Lumley E, Phillips P, Woods HB, Jones G, Michaels J. Themes that Determine Quality of Life in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Patient*. 2018;11(5):489-502.
6. Adegbola A, Behrendt CA, Zyriax BC, Windler E, Kreutzburg T. The impact of nutrition on the development and progression of peripheral artery disease: A systematic review. *Clin Nutr*. 2022;41(1):49-70.
7. Agnelli G, Belch JFF, Baumgartner I, Giovias P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2020;293:94-100.
8. Akioyamen LE, Tu JV, Genest J, Ko DT, Coutin AJS, Shan SD, et al. Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Arterial Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2019;70(8):726-36.
9. Bauersachs R, Debus S, Nehler M, Huelsebeck M, Balradj J, Bowrin K, et al. A Targeted Literature Review of the Disease Burden in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Angiology*. 2020;71(4):303-14.
10. Bauersachs R, Zeymer U, Briere JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:9.
11. Bridgwood BM, Nickinson ATO, Houghton JSM, Pepper CJ, Sayers RD. Knowledge of peripheral artery disease: What do the public, healthcare practitioners, and trainees know? *Vasc Med*. 2020;25(3):263-73.
12. Kai SHY, Ferrieres J, Carles C, Turpin M, Lapebie FX, Dutheil F, et al. Lower limb venous and arterial peripheral diseases and work conditions: systematic review. *Occup Environ Med*. 2021;78(1):4-14.
13. Kaschwich M, Behrendt CA, Heydecke G, Bayer A, Debus ES, Seedorf U, et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):12.
14. Kaszuba M, Sliwka A, Pilinski R, Koscielniak J, Maga P, Bochenek G, et al. The Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Peripheral Artery Disease - A Systematic Review. *COPD-J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;16(3-4):292-302.
15. Mizzi A, Cassar K, Bowen C, Formosa C. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019;12(1):9.
16. Preece RA, Dilaver N, Waldron CA, Pallmann P, Thomas-Jones E, Gwilym BL, et al. A Systematic Review and Narrative Synthesis of Risk Prediction Tools Used to Estimate Mortality, Morbidity, and Other Outcomes Following Major Lower Limb Amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;62(1):127-35.
17. Shetty S, Malik AH, Feringa H, El Accaoui R, Girotra S. Meta-Analysis Evaluating Calcium Channel Blockers and the Risk of Peripheral Arterial Disease in Patients With Hypertension. *Am J Cardiol*. 2020;125(6):907-15.
18. Sliwka A, Furgal M, Maga P, Drelicharz L, Mika P, Wloch T, et al. The role of psychopathology in perceiving, reporting and treating intermittent claudication: a systematic review. *Int Angiol*. 2018;37(5):335-45.

19. Song PG, Rudan D, Zhu YJ, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):E1020-E30.
20. Spoorendonk JA, Krol M, Alleman C. The burden of amputation in patients with peripheral arterial disease in the Netherlands. *J Cardiovasc Surg*. 2020;61(4):435-44.
21. Spsychalska-Zwolinska M, Zwolinski T, Anaszewicz M, Budzynski J. The influence of patients' nutritional status on the prevalence, course and treatment outcomes of lower limb ischemia: an overview of current evidence. *Int Angiol*. 2018;37(2):100-11.
22. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Riess HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021;50(5):323-30.
23. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Peripheral arterial disease and risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Postgrad Med*. 2018;64(4):220-5.
24. Wang J, Geng X, Sun JH, Zhang SQ, Yu WQ, Zhang XL, et al. The risk of periodontitis for peripheral vascular disease: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20(2):81-9.
25. Wong KHF, Zucker BE, Wardle BG, Coughlin PA, Chaplin K, Cheng HY, et al. Systematic review and narrative synthesis of surveillance practices after endovascular intervention for lower limb peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2022;75(1):372-+.
26. Yang S, Zhao LS, Cai C, Shi Q, Wen N, Xu J. Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:8.
27. Boc V, Mijovski MB, Perme MP, Blinc A. Diabetes and smoking are more important for prognosis of patients with peripheral arterial disease than some genetic polymorphisms. *Vasa*. 2019;48(3):229-35.
28. Song PG, Rudan D, Wang ML, Chang XL, Rudan I. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9(1):13.
29. Casey S, Lanting S, Oldmeadow C, Chuter V. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019;12(1):10.
30. Donohue CM, Adler JV, Bolton LL. Peripheral arterial disease screening and diagnostic practice: A scoping review. *Int Wound J*. 2020;17(1):32-44.
31. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes-Metab Res Rev*. 2020;36:17.
32. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Redmond N, Lin JS. Screening for Peripheral Artery Disease Using the Ankle-Brachial Index Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA-J Am Med Assoc*. 2018;320(2):184-96.
33. Kieback AG, Espinola-Klein C, Lamina C, Moebus S, Tiller D, Lorbeer R, et al. One simple claudication question as first step in Peripheral Arterial Disease (PAD) screening: A meta-analysis of the association with reduced Ankle Brachial Index (ABI) in 27,945 subjects. *PLoS One*. 2019;14(11):14.
34. Kieback AG, Gahwiler R, Thalhammer C. PAD screening: why? whom? when? how? - a systematic review. *Vasa*. 2021;50(2):85-91.
35. Lindholt JS, Sjøgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10109):2256-65.
36. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143.
37. Homza M, Machaczka O, Porzer M, Kozak M, Plasek J, Sipula D. Comparison of different methods of ABI acquisition for detection of peripheral artery disease in diabetic patients. *Biomed Pap-Olomouc*. 2019;163(3):227-32.
38. Bates KM, Ghanem H, Hague J, Matheiken SJ. Standardisation of Technique and Volume of Iodinated Contrast Administration During Infringuinal Angioplasty. *Curr Pharm Design*. 2019;25(44):4667-74.

39. Eiken FL, Pedersen BL, Baekgaard N, Eiberg JP. Diagnostic methods for measurement of peripheral blood flow during exercise in patients with type 2 diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Int Angiol.* 2019;38(1):62-9.
40. Kremers B, Wubbeke L, Mees B, ten Cate H, Spronk H, ten Cate-Hoek A. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2018-32.
41. Ma KF, Kleiss SF, Schuurmann RCL, Bokkers RPH, Unlu C, De Vries J. A systematic review of diagnostic techniques to determine tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(8):697-710.
42. Sheikh AB, Anantha-Narayanan M, Smolderen KG, Jelani QU, Nagpal S, Schneider M, et al. Utility of Intravascular Ultrasound in Peripheral Vascular Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Vasc Endovasc Surg.* 2020;54(5):413-22.
43. van den Hoven P, Ooms S, van Manen L, van der Bogt KEA, van Schaik J, Hamming JF, et al. A systematic review of the use of near-infrared fluorescence imaging in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):286-+.
44. Wermelink B, Ma KF, Haalboom M, El Mounni M, De Vries J, Geelkerken RH. A Systematic Review and Critical Appraisal of Peri-Procedural Tissue Perfusion Techniques and their Clinical Value in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(6):896-908.
45. Chen QZ, Rosenson RS. Systematic Review of Methods Used for the Microvascular Assessment of Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(3):301-10.
46. Misra S, Shishehbor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al. Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(12):E657-E72.
47. Mustapha JA, Saab FA, Martinsen BJ, Pena CS, Zeller T, Driver VR, et al. Digital Subtraction Angiography Prior to an Amputation for Critical Limb Ischemia (CLI): An Expert Recommendation Statement From the CLI Global Society to Optimize Limb Salvage. *J Endovascular Ther.* 2020;27(4):540-6.
48. Rybicki F, Jr., Dill KE. Patient-Friendly Summary of the ACR Appropriateness Criteria: Lower Extremity Arterial Revascularization-Post-Therapy Imaging. *Journal of the American College of Radiology : JACR.* 2019;16(7):e31.
49. Caradu C, Lakhlifi E, Colacchio EC, Midy D, Berard X, Poirier M, et al. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2019;70(3):981-95 e10.
50. Ding Y, Zhou M, Wang Y, Cai L, Shi Z. Comparison of Drug-Eluting Stent with Bare-Metal Stent Implantation in Femoropopliteal Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of vascular surgery.* 2018;50:96-105.
51. Feng H, Chen X, Guo X, Zhang Z, Zhang Z, Liu B, et al. Comparison of efficacy and safety of drug-eluting versus uncoated balloon angioplasty for femoropopliteal arterial occlusive disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):395.
52. Khan MS, Zou F, Khan AR, Moustafa A, Schmid CH, Baig M, et al. Meta-Analysis Comparing Endovascular Treatment Modalities for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2020;128:181-8.
53. Koifman E, Lipinski MJ, Buchanan K, Yu Kang W, Escarcega RO, Waksman R, et al. Comparison of treatment strategies for femoro-popliteal disease: A network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(7):1320-8.
54. Tong Z, Guo L, Qi L, Cui S, Gao X, Li Y, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty and Debulking for the Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:3076346.
55. Varela DL, Armstrong EJ. Endovascular Management of Femoropopliteal In-Stent Restenosis: A Systematic Review. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(10):915-25.

56. Varetto G, Gibello L, Boero M, Frola E, Peretti T, Spalla F, et al. Angioplasty or bare metal stent versus drug-eluting endovascular treatment in femoropopliteal artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2019;60(5):546-56.
57. Zhou Y, Wang J, He H, Li Q, Li M, Li X, et al. Comparative effectiveness of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions in intermittent claudication: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2021;343:122-30.
58. Zhou Y, Zhang Z, Lin S, Xiao J, Ai W, Wang J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Endovascular Treatment Modalities for Femoropopliteal Artery Lesions: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(2):204-14.
59. Zhou Y, Zhang Z, Lin S, Xiao J, Ai W, Wang J, et al. Comparative Effectiveness of Endovascular Treatment Modalities for De Novo Femoropopliteal Lesions: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2020;27(1):42-59.
60. Andras A, Hansrani M, Stewart M, Stansby G. Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(1):Cd003504.
61. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(5):667-75.
62. Giannopoulos S, Palena LM, Armstrong EJ. Technical Success and Complication Rates of Retrograde Arterial Access for Endovascular Therapy for Critical Limb Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(2):270-9.
63. Jayet J, Coscas R, Heim F, Goeau-Brissonniere O, Javerliat I, Chakfe N, et al. Laser Uses in Noncoronary Arterial Disease. *Annals of vascular surgery*. 2019;57:229-37.
64. Jebbink EG, Holewijn S, Slump CH, Lardenoije J-W, Reijnen MM. Systematic review of results of kissing stents in the treatment of aortoiliac occlusive disease. *Annals of vascular surgery*. 2017;42:328-36.
65. Jebbink EG, Holewijn S, Versluis M, Grimme F, Hinnen JW, Sixt S, et al. Meta-analysis of Individual Patient Data After Kissing Stent Treatment for Aortoiliac Occlusive Disease. *J Endovascular Ther*. 2019;26(1):31-40.
66. Jongsma H, Bekken J, Ayez N, Hoogewerf CJ, Van Weel V, Fioole B. Angioplasty versus stenting for iliac artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020(12):34.
67. Li BH, Chan YC, Cheng SW. Evidence for treatment of lower limb in-stent restenosis with drug eluting balloons. *J Cardiovasc Surg*. 2020;61(5):626-31.
68. Li X, Zhou M, Ding Y, Wang YG, Cai L, Shi ZY. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of debulking devices for in-stent restenosis of the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg*. 2020;72(1):356-+.
69. Meertens MM, Ng E, Loh SEK, Samuel M, Mees BME, Choong A. Transradial Approach for Aortoiliac and Femoropopliteal Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovascular Ther*. 2018;25(5):599-607.
70. Olmedo W, Villablanca PA, Sanina C, Walker J, Weinreich M, Brevik J, et al. Bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous peripheral interventions: A systematic review and meta-analysis. *Vascular*. 2019;27(1):78-89.
71. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Verbist J, Hendriks J, Lauwers P, et al. Stent-grafts are the best way to treat complex in-stent restenosis lesions in the superficial femoral artery: 24-month results from a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2020;61(5):617-25.
72. Ramkumar N, Suckow BD, Brown JR, Sedrakyan A, MacKenzie T, Stone DH, et al. Role of Sex in Determining Treatment Type for Patients Undergoing Endovascular Lower Extremity Revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):20.
73. Madhavan MV, Shahim B, Mena-Hurtado C, Garcia L, Crowley A, Parikh SA. Efficacy and safety of intravascular lithotripsy for the treatment of peripheral arterial disease: An individual patient-level pooled data analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(5):959-68.

74. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org. 2011.
75. Kokkinidis DG, Arfaras-Melainis A, Giannopoulos S, Katsaros I, Jawaid O, Jonnalagadda AK, et al. Statin therapy for reduction of cardiovascular and limb-related events in critical limb ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2020;25(2):106-17.
76. Pastori D, Farcomeni A, Milanese A, Del Sole F, Menichelli D, Hiatt WR, et al. Statins and Major Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):866-75.
77. Rymer JA, Swaminathan RV, Aday AW, Patel MR, Gutierrez JA. The Current Evidence for Lipid Management in Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: What Is the Therapeutic Target? *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):7.
78. Ambler GK, Nordanstig J, Behrendt CA, Twine CP. Network Meta-analysis of the Benefit of Aspirin with Rivaroxaban vs. Clopidogrel for Patients with Stable Symptomatic Lower Extremity Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;62(4):654-5.
79. Ambler GK, Waldron CA, Contractor UB, Hinchliffe RJ, Twine CP. Umbrella review and meta-analysis of antiplatelet therapy for peripheral artery disease. *Br J Surg*. 2020;107(1):20-32.
80. Bauersachs R, Wu OL, Briere JB, Bowrin K, Borkowska K, Jakubowska A, et al. Antithrombotic Treatments in Patients with Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:11.
81. Beiswenger AC, Jo A, Harth K, Kumins NH, Shishehbor MH, Kashyap VS. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2018;67(6):1922-+.
82. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10235):1487-95.
83. Harky A, Maskell P, Burgess M. Anti-platelet and anti-coagulant therapy in peripheral arterial disease prior to surgical intervention. *Vascular*. 2019;27(3):299-311.
84. Liao XZ, Fu YH, Ma JY, Zhu WG, Yuan P. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(3):391-9.
85. Navarese EP, Wernly B, Lichtenauer M, Petrescu AM, Kolodziejczak M, Lauten A, et al. Dual vs single antiplatelet therapy in patients with lower extremity peripheral artery disease - A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;269:292-7.
86. Qureshi MI, Li HL, Ambler GK, Wong KHF, Dawson S, Chaplin K, et al. Antiplatelet and Anticoagulant Use in Randomised Trials of Patients Undergoing Endovascular Intervention for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Narrative Synthesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(1):77-87.
87. Savarese G, Reiner MF, Uijl A, D'Amario D, Agewall S, Atar D, et al. Antithrombotic therapy and major adverse limb events in patients with chronic lower extremity arterial disease: systematic review and meta-analysis from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy in Collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J-Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(2):86-93.
88. Schindewolf M, Beyer-Westendorf J, Balradj J, Bowrin K, Huelsebeck M, Briere JB. Systematic Literature Review of Randomized Trials Comparing Antithrombotic Therapy Following Revascularization Procedures in Patients With Peripheral Artery Disease. *Angiology*. 2020;71(9):773-90.
89. Zhang H, Xue ZB, Yi DQ, Li XB, Tan YW, Li JW. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation with Coronary or Peripheral Artery Disease A Meta-Analysis. *Int Heart J*. 2020;61(2):231-8.
90. Zlatanovic P, Wong KHF, Kakkos SK, Twine CP. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of High On-Treatment Platelet Reactivity on Clinical Outcomes for Patients Taking ADP Receptor

Inhibitors Following Lower Limb Arterial Endovascular Intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(1):91-101.

91. McDermott MM. Exercise Rehabilitation for Peripheral Artery Disease A REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(2):63-9.
92. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Beckman JA, Burt MA, Creager MA, Ehrman JK, et al. Implementation of Supervised Exercise Therapy for Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(13):E700-E10.
93. Abaraogu UO, Abaraogu OD, Dall PM, Tew G, Stuart W, Brittenden J, et al. Exercise therapy in routine management of peripheral arterial disease and intermittent claudication: a scoping review. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2020;14:13.
94. Arora E, Maiya AG, Devasia T, Bhat R, Kamath G. Effect of Supervised Exercise Program on Individuals in Peripheral Arterial Disease with Type 2 Diabetes Mellitus - A Systematic Review. *Curr Diabetes Reviews.* 2020;16(3):248-53.
95. Chan C, Sounderajah V, Normahani P, Acharya A, Markar SR, Darzi A, et al. Wearable Activity Monitors in Home Based Exercise Therapy for Patients with Intermittent Claudication: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(4):676-87.
96. Coca-Martinez M, Kinio A, Hales L, Carli F, Gill HL. Combined Exercise and Nutrition Optimization for Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Annals of vascular surgery.* 2021;71:496-506.
97. Golledge J, Maarij K, Moxon JV, Beard JD, Girolid S, Wrang H, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Trials Examining the Benefit of Exercise Programmes Using Nordic Walking in Patients With Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(4):534-43.
98. Golledge J, Singh TP, Alahakoon C, Pinchbeck J, Yip L, Moxon JV, et al. Meta-analysis of clinical trials examining the benefit of structured home exercise in patients with peripheral artery disease. *Br J Surg.* 2019;106(4):319-31.
99. Heikkila K, Coughlin PA, Pentti J, Kivimaki M, Halonen JI. Physical activity and peripheral artery disease: Two prospective cohort studies and a systematic review. *Atherosclerosis.* 2019;286:114-20.
100. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Teijink JAW, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2019;69(4):1293-+.
101. Kim M, Kim C, Kim E, Choi M. Effectiveness of Mobile Health-Based Exercise Interventions for Patients with Peripheral Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR mHealth uHealth.* 2021;9(2):15.
102. Lin E, Nguyen CH, Thomas SG. Completion and adherence rates to exercise interventions in intermittent claudication: Traditional exercise versus alternative exercise - a systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(15):1625-33.
103. Palmer J, Pymer S, Smith GE, Harwood AE, Ingle L, Huang C, et al. Presurgery exercise-based conditioning interventions (prehabilitation) in adults undergoing lower limb surgery for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020(9):32.
104. Parmenter BJ, Mavros Y, Dias RR, King S, Singh MF. Resistance training as a treatment for older persons with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2020;54(8):452-+.
105. Pymer S, Ibeggazene S, Palmer J, Tew GA, Ingle L, Smith GE, et al. An updated systematic review and meta-analysis of home-based exercise programs for individuals with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2021;74(6):2076-+.
106. Saratzis A, Paraskevopoulos I, Patel S, Donati T, Biasi L, Diamantopoulos A, et al. Supervised Exercise Therapy and Revascularization for Intermittent Claudication Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC-Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):1125-36.
107. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal Exercise Programs for Patients With Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(4):E10-E33.

108. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020(10):74.
109. Brouwer RJ, Laliou RC, Hoencamp R, van Hulst RA, Ubbink DT. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J Vasc Surg.* 2020;71(2):682-+.
110. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, Baldereschi GI, Fanelli F, Mannucci E, et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;153:138-44.
111. Fakhry F, Fokkenrood HJP, Spronk S, Teijink JAW, Rouwet EV, Hunink MGM. Endovascular revascularisation versus conservative management for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(3):90.
112. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):16.
113. Ipema J, Roozendaal NC, Bax WA, de Borst GJ, de Vries J, Unlu C. Medical adjunctive therapy for patients with chronic limb-threatening ischemia: a systematic review. *J Cardiovasc Surg.* 2019;60(6):642-51.
114. Jehannin P, Craughwell M, Omarjee L, Donnelly A, Jaquinandi V, Mahe G, et al. A systematic review of lower extremity electrical stimulation for treatment of walking impairment in peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2020;25(4):354-63.
115. Mahbub MH, Hiroshige K, Yamaguchi N, Hase R, Harada N, Tanabe T. A systematic review of studies investigating the effects of controlled whole-body vibration intervention on peripheral circulation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2019;39(6):363-77.
116. Niyomsri S, Duarte RV, Eldabe S, Fiore G, Kopell BH, McNicol E, et al. A Systematic Review of Economic Evaluations Reporting the Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2020;23(5):656-65.
117. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2020;9(9):Cd010315.
118. Sen I, Agarwal S, Tharyan P, Forster R. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(4):30.
119. Tickner A, Klinghard C, Arnold JF, Marmolejo V. Total Contact Cast Use in Patients With Peripheral Arterial Disease: A Case Series and Systematic Review. *Wounds-Compend Clin Res Pract.* 2018;30(2):49-56.
120. Vietto V, Franco JVA, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(1):124.
121. Villarruz-Sulit MV, Forster R, Dans AL, Tan FN, Sulit DV. Chelation therapy for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020(5):47.
122. Beckman JA, White CJ. Paclitaxel-Coated Balloons and Eluting Stents: Is There a Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease? *Circulation.* 2019;140(16):1342-51.
123. Gray WA, Jaff MR, Parikh SA, Ansel GM, Brodmann M, Krishnan P, et al. Mortality Assessment of Paclitaxel-Coated Balloons Patient-Level Meta-Analysis of the ILLUMENATE Clinical Program at 3 Years. *Circulation.* 2019;140(14):1145-55.
124. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2550-63.
125. Krawisz AK, Secemsky EA. The Safety of Paclitaxel-Coated Devices for Patients with Peripheral Artery Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(5):9.
126. Lottes AE, Whatley EM, Royce SM, Bertges DJ, Erickson CA, Farb A, et al. Important considerations for trials for peripheral arterial disease: Lessons learned from the paclitaxel mortality

signal: A report on behalf of the registry assessment for peripheral interventional Devices (RAPID) Paclitaxel Pathways Program. *Am Heart J.* 2021;232:71-83.

127. Anantha-Narayanan M, Shah SM, Jelani QU, Garcia S, Ionescu C, Regan C, et al. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(1):139-48.

128. Cassese S, Ndrepepa G, Fusaro M, Kufner S, Xhepa E, Fusaro M. Paclitaxel density and clinical efficacy of drug-coated balloon angioplasty for femoropopliteal artery disease: meta-analysis and adjusted indirect comparison of 20 randomised trials. *EuroIntervention.* 2019;15(6):E560-+.

129. Dinh K, Gomes ML, Thomas SD, Paravastu SCV, Holden A, Schneider PA, et al. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endovascular Ther.* 2020;27(2):175-85.

130. Giannopoulos S, Ghanian S, Parikh SA, Secemsky EA, Schneider PA, Armstrong EJ. Safety and Efficacy of Drug-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovascular Ther.* 2020;27(4):647-57.

131. Ipema J, Huizing E, Schreve MA, de Vries J, Unlu C. Drug Coated Balloon Angioplasty vs. Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty in Below the Knee Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(2):265-75.

132. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(24):38.

133. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Paraskevopoulos I, Karnabatidis D. Risk of Death and Amputation with Use of Paclitaxel-Coated Balloons in the Infrapopliteal Arteries for Treatment of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(2):202-12.

134. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1):S110-S9.

135. Anantha-Narayanan M, Sheikh AB, Nagpal S, Jelani QU, Smolderen KG, Regan C, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes of lower extremity peripheral arterial interventions in patients with and without chronic kidney disease or end-stage renal disease. *J Vasc Surg.* 2021;73(1):331-+.

136. Armstrong EJ, Brodmann M, Deaton DH, Gray WA, Jaff MR, Lichtenberg M, et al. Dissections After Infrainguinal Percutaneous Transluminal Angioplasty: A Systematic Review and Current State of Clinical Evidence. *J Endovascular Ther.* 2019;26(4):479-89.

137. Dovell G, Staniszewska A, Ramirez J, Murray I, Ambler GK, Twine CP, et al. A systematic review of outcome reporting for interventions to treat people with diabetic foot ulceration. *Diabetic Med.* 2021;38(10):9.

138. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes-Metab Res Rev.* 2020;36:9.

139. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Treatment strategies for in-stent restenosis in peripheral arterial disease: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(2):253-61.

140. Hischke S, Riess HC, Bublitz MK, Kriston L, Schwaneberg T, Harter M, et al. Quality Indicators in Peripheral Arterial Occlusive Disease Treatment: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(5):738-45.

141. Hossain S, Leblanc D, Farber A, Power AH, DeRose G, Duncan A, et al. Editor's Choice - Infrainguinal Bypass Following Failed Endovascular Intervention Compared With Primary Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(3):382-91.

142. Jia X, Sun ZD, Patel JV, Flood K, Stocken DD, Scott DJA. Systematic review of endovascular intervention and surgery for common femoral artery atherosclerotic disease. *Br J Surg*. 2019;106(1):13-22.
143. Klaphake S, Buettner S, Ultee KH, Van Rijn MJE, Hoeks SE, Verhagen HJ. Combination of endovascular revascularization and supervised exercise therapy for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg*. 2018;59(2):150-+.
144. Lu YX, Li JM, Xie JY, Yu QL, Liao L. Effects of sarpogrelate hydrochloride on peripheral arterial disease A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):7.
145. Normahani P, Khosravi S, Sounderajah V, Aslam M, Standfield NJ, Jaffer U. The Effect of Lower Limb Revascularization on Flow, Perfusion, and Systemic Endothelial Function: A Systematic Review. *Angiology*. 2021;72(3):210-20.
146. Sharpe M, Okoye E, Antoniou GA. Prognostic review and time-to-event data meta-analysis of low skeletal muscle mass in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs undergoing revascularization. *Int Angiol*. 2020;39(1):50-9.
147. van Aalst FM, Verwijmeren L, van Dongen EPA, de Vries J, de Groot E, Noordzij PG. Frailty and functional outcomes after open and endovascular procedures for patients with peripheral arterial disease: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):297-+.
148. Wardle BG, Ambler GK, Radwan RW, Hinchliffe RJ, Twine CP. Atherectomy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020(9):71.
149. Wubbeke LF, Naves C, Daemen J, Jacobs MJ, Mees BME. Mortality and Major Amputation after Revascularisation in Octogenarians Versus Non-Octogenarians with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(2):231-41.
150. Zhen YH, Chang ZH, Wang CZ, Liu ZY, Zheng JH. Directional Atherectomy with Antirestenotic Therapy for Femoropopliteal Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(10):1586-92.
151. Greenberg JW, Goff ZD, Mooser AC, Wittgen CM, Smeds MR. Acute Limb Ischemia Secondary to Patent Foramen Ovale-Mediated Paradoxical Embolism: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Annals of vascular surgery*. 2020;66:6.
152. Rumenapf G, Morbach S, Schmidt A, Sigl M. Intermittent Claudication and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(11):188-+.
153. Stella J, Engelbertz C, Gebauer K, Hassu J, Meyborg M, Freisinger E, et al. Outcome of patients with chronic limb-threatening ischemia with and without revascularization. *Vasa*. 2020;49(2):121-7.
154. Riess HC, Debus ES, Schwaneberg T, Hischke S, Maier J, Bublitz M, et al. Indicators of outcome quality in peripheral arterial disease revascularisations - a Delphi expert consensus. *Vasa*. 2018;47(6):491-7.
155. Abdullah O, Omran J, Enezate T, Mahmud E, Shammass N, Mustapha J, et al. Percutaneous angioplasty versus atherectomy for treatment of symptomatic infra-popliteal arterial disease. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2018;19(4):423-8.
156. Giannopoulos S, Varcoe RL, Lichtenberg M, Rundback J, Brodmann M, Zeller T, et al. Balloon Angioplasty of Infrapopliteal Arteries: A Systematic Review and Proposed Algorithm for Optimal Endovascular Therapy. *J Endovascular Ther*. 2020;27(4):547-64.
157. Hsu CCT, Kwan GNC, Singh D, Rophael JA, Anthony C, van Driel ML. Angioplasty versus stenting for infrapopliteal arterial lesions in chronic limb-threatening ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018(12):68.
158. Huizing E, Schreve MA, de Vries J, Ferraresi R, Kum S, Unlu C. Below-the-Ankle Angioplasty in Patients with Critical Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(9):1361-8.
159. Varcoe RL, Parvastu SC, Thomas SD, Bennett MH. The use of drug-eluting stents in infrapopliteal arteries: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int Angiol*. 2019;38(2):121-35.

160. Welling RHA, Bakker OJ, Scheinert D, Moll FL, Hazenberg CE, Mustapha JA, et al. Below-the-Knee Retrograde Access for Peripheral Interventions: A Systematic Review. *J Endovascular Ther.* 2018;25(3):345-52.
161. Zhou Y, Lin SM, Zhang ZH, Xiao JB, Ai WJ, Wang JW, et al. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Treatment Modalities for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia. *Annals of vascular surgery.* 2019;60:424-34.
162. Forster R, Liew A, Bhattacharya V, Shaw J, Stansby G. Gene therapy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(10):93.
163. Gao W, Chen DW, Liu GJ, Ran XW. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10:14.
164. Bekken JA, de Boer SW, van der Sluijs R, Jongsma H, de Vries JPM, Fiiole B. Remote Iliac Artery Endarterectomy: A Case Series and Systematic Review. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists.* 2018;25(1):140-9.
165. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(8):49.
166. Grandhomme J, Kuntz S, Schwein A, Georg Y, Steinmetz L, Thaveau F, et al. Radiation-induced lower-limb arteriopathy: report of 4 cases and systematic literature review. *Int Angiol.* 2021;40(3):222-8.
167. Herlihy DRB, Thomas M, Tran QH, Puttaswamy V. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in people undergoing major amputation of the lower extremity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020(7):45.
168. Kwah LK, Webb MT, Goh L, Harvey LA. Rigid dressings versus soft dressings for transtibial amputations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019(6):97.
169. Miller R, Ambler GK, Ramirez J, Rees J, Hinchliffe R, Twine C, et al. Patient Reported Outcome Measures for Major Lower Limb Amputation Caused by Peripheral Artery Disease or Diabetes: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(3):491-501.
170. Sharrock M, Antoniou SA, Antoniou GA. Vein Versus Prosthetic Graft for Femoropopliteal Bypass Above the Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Angiology.* 2019;70(7):649-61.
171. Yan Q, Prasla S, Carlisle DC, Rajesh A, Treffalls J, Davies MG. Deep Venous Arterialization for Chronic Limb Threatening Ischemia in Atherosclerosis Patients - A Meta-Analysis. *Annals of vascular surgery.* 2021.
172. de Mik SML, Stubenrouch FE, Legemate DA, Balm R, Ubbink DT. Delphi Study to Reach International Consensus Among Vascular Surgeons on Major Arterial Vascular Surgical Complications. *World journal of surgery.* 2019;43(9):2328-36.
173. Botelho FE, Cacione DG, Leite JO, Baptista-Silva JCC. Endoluminal interventions versus surgical interventions for stenosis in vein grafts following infrainguinal bypass. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021(4):21.
174. Cornelis N, Chatzinikolaou P, Buys R, Fourneau I, Claes J, Cornelissen V. The Use of Near Infrared Spectroscopy to Evaluate the Effect of Exercise on Peripheral Muscle Oxygenation in Patients with Lower Extremity Artery Disease: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(5):837-47.
175. Hansen D, Abreu A, Doherty P, Voller H. Dynamic strength training intensity in cardiovascular rehabilitation: is it time to reconsider clinical practice? A systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(14):1483-92.
176. Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu AL. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2019;16(6):1373-82.
177. Laloo R, Ambler GK, Locker D, Twine CP, Bosanquet DC. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Perineural Catheters in Major Lower Limb Amputations. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):295-303.
178. Megaly M, Abraham B, Saad M, Mekaiel A, Soukas P, Banerjee S, et al. Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2019;24(4):313-23.

179. Miller MJ, Jones J, Anderson CB, Christiansen CL. Factors influencing participation in physical activity after dysvascular amputation: a qualitative meta-synthesis. *Disabil Rehabil.* 2019;41(26):3141-50.
180. Parvar SL, Thiyagarajah A, Nerlekar N, King P, Nicholls SJ. A systematic review and meta-analysis of gender differences in long-term mortality and cardiovascular events in peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2021;73(4):1456-+.
181. Smith SL, Matthews EO, Moxon JV, Golledge J. A systematic review and meta-analysis of risk factors for and incidence of 30-day readmission after revascularization for peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2019;70(3):996-+.
182. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(18):1971-84.
183. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - Follow-up of Patients After Revascularisation for Peripheral Arterial Diseases: A Consensus Document From the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(5):641-53.

3. Anhang

3.1. Liste der im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Studien

1. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):624-33.
2. Ambler GK, Nordanstig J, Behrendt CA, Twine CP. Network Meta-analysis of the Benefit of Aspirin with Rivaroxaban vs. Clopidogrel for Patients with Stable Symptomatic Lower Extremity Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(4):654-5.
3. Beckman JA, White CJ. Paclitaxel-Coated Balloons and Eluting Stents: Is There a Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease? *Circulation.* 2019;140(16):1342-51.
4. Boc V, Mijovski MB, Perme MP, Blinc A. Diabetes and smoking are more important for prognosis of patients with peripheral arterial disease than some genetic polymorphisms. *Vasa.* 2019;48(3):229-35.
5. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Verbist J, Hendriks J, Lauwers P, et al. Stent-grafts are the best way to treat complex in-stent restenosis lesions in the superficial femoral artery: 24-month results from a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2020;61(5):617-25.
6. Botelho FE, Cacione DG, Leite JO, Baptista-Silva JCC. Endoluminal interventions versus surgical interventions for stenosis in vein grafts following infrainguinal bypass. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021(4):21.
7. Chen QZ, Rosenson RS. Systematic Review of Methods Used for the Microvascular Assessment of Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(3):301-10.
8. de Mik SML, Stubenrouch FE, Legemate DA, Balm R, Ubbink DT. Delphi Study to Reach International Consensus Among Vascular Surgeons on Major Arterial Vascular Surgical Complications. *World journal of surgery.* 2019;43(9):2328-36.
9. Gray WA, Jaff MR, Parikh SA, Ansel GM, Brodmann M, Krishnan P, et al. Mortality Assessment of Paclitaxel-Coated Balloons Patient-Level Meta-Analysis of the ILLUMENATE Clinical Program at 3 Years. *Circulation.* 2019;140(14):1145-55.
10. Greenberg JW, Goff ZD, Mooser AC, Wittgen CM, Smeds MR. Acute Limb Ischemia Secondary to Patent Foramen Ovale-Mediated Paradoxical Embolism: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Annals of vascular surgery.* 2020;66:6.
11. Homza M, Machaczka O, Porzer M, Kozak M, Plasek J, Sipula D. Comparison of different methods of ABI acquisition for detection of peripheral artery disease in diabetic patients. *Biomed Pap-Olomouc.* 2019;163(3):227-32.
12. Krawisz AK, Secemsky EA. The Safety of Paclitaxel-Coated Devices for Patients with Peripheral Artery Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(5):9.
13. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017;390(10109):2256-65.
14. Lottes AE, Whatley EM, Royce SM, Bertges DJ, Erickson CA, Farb A, et al. Important considerations for trials for peripheral arterial disease: Lessons learned from the paclitaxel mortality signal: A report on behalf of the registry assessment for peripheral interventional Devices (RAPID) Paclitaxel Pathways Program. *Am Heart J.* 2021;232:71-83.
15. Madhavan MV, Shahim B, Mena-Hurtado C, Garcia L, Crowley A, Parikh SA. Efficacy and safety of intravascular lithotripsy for the treatment of peripheral arterial disease: An individual patient-level pooled data analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(5):959-68.
16. McDermott MM. Exercise Rehabilitation for Peripheral Artery Disease A REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(2):63-9.

17. Misra S, Shishehbor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al. Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):E657-E72.
18. Mustapha JA, Saab FA, Martinsen BJ, Pena CS, Zeller T, Driver VR, et al. Digital Subtraction Angiography Prior to an Amputation for Critical Limb Ischemia (CLI): An Expert Recommendation Statement From the CLI Global Society to Optimize Limb Salvage. *J Endovascular Ther*. 2020;27(4):540-6.
19. Nordanstig J, James S, Andersson M, Andersson M, Danielsson P, Gillgren P, et al. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2538-46.
20. Ramkumar N, Suckow BD, Brown JR, Sedrakyan A, MacKenzie T, Stone DH, et al. Role of Sex in Determining Treatment Type for Patients Undergoing Endovascular Lower Extremity Revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):20.
21. Riess HC, Debus ES, Schwaneberg T, Hischke S, Maier J, Bublitz M, et al. Indicators of outcome quality in peripheral arterial disease revascularisations - a Delphi expert consensus. *Vasa*. 2018;47(6):491-7.
22. Rumenapf G, Morbach S, Schmidt A, Sigl M. Intermittent Claudication and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(11):188-+.
23. Rybicki F, Jr., Dill KE. Patient-Friendly Summary of the ACR Appropriateness Criteria: Lower Extremity Arterial Revascularization-Post-Therapy Imaging. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2019;16(7):e31.
24. Rymer JA, Swaminathan RV, Aday AW, Patel MR, Gutierrez JA. The Current Evidence for Lipid Management in Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: What Is the Therapeutic Target? *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):7.
25. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(20):2550-63.
26. Song PG, Rudan D, Wang ML, Chang XL, Rudan I. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9(1):13.
27. Stella J, Engelbertz C, Gebauer K, Hassu J, Meyborg M, Freisinger E, et al. Outcome of patients with chronic limb-threatening ischemia with and without revascularization. *Vasa*. 2020;49(2):121-7.
28. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Beckman JA, Burt MA, Creager MA, Ehrman JK, et al. Implementation of Supervised Exercise Therapy for Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(13):E700-E10.
29. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(18):1971-84.
30. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - Follow-up of Patients After Revascularisation for Peripheral Arterial Diseases: A Consensus Document From the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(5):641-53.

Versionsnummer: 4.0

Erstveröffentlichung: 01/2002

Überarbeitung von: 09/2024

Nächste Überprüfung geplant: 09/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online