

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

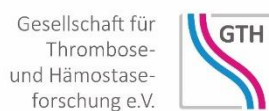
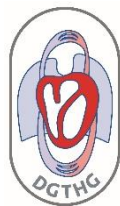
<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>065/003</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S3</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

# **S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT**

**S3-Leitlinie  
der**

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
ANGIOLOGIE  
GESELLSCHAFT FÜR GEFÄßMEDIZIN**

**und folgenden Fachgesellschaften/Verbänden**



Interessenvertretung  
Patienten-&-Versicherte



## Herausgebende

Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin

Verfügbar unter:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).  
<http://awmf.org/>

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über

die Webseite <http://www.awmf-online.de/> bzw. <http://leitlinien.net> zugänglich.

## Was ist neu?

- Zur Aktualisierung der S3-Leitlinie pAVK wurden von den Mitgliedern der Leitlinien-Kommission 5 Schlüsselfragen zu Kern-Aspekten der pAVK formuliert.
- Anschließend erfolgte eine professionelle Literaturrecherche zu den 5 Schlüsselfragen sowie zu den einzelnen Kapiteln der Leitlinie.
- Die systematischen Reviews und Metaanalysen wurden methodisch durch eine externe und unabhängige Expertin bewertet. Diese Literatur inklusiver der unabhängigen Bewertung wurden den Beteiligten der Leitlinien als Grundlage zur Formulierung der Empfehlungen zur Verfügung gestellt.
- Zu den einzelnen Schlüsselfragen gibt es jeweils eine ausführliche Erläuterung der aktuellen Evidenz, auf deren Grundlage die Schlüsselfragen beantwortet wurden.
- Die Hintergrundtexte in den einzelnen Kapiteln wurden entsprechend der vorliegenden Literatur aktualisiert.
- Die vormaligen Kapitel 6 „Interventionelle Therapie der pAVK“ und Kapitel 7 „Chirurgische Therapie“ wurden in einem Kapitel unter „Revaskularisierende Therapie der pAVK“ zusammengefasst. Die Einteilung nach TASC-Klassifikation wurde verlassen. Stattdessen erfolgt die Einteilung nach klinischen Stadien, Claudicatio und kritischer Ischämie. Gemäß den internationalen Leitlinien wird der Begriff CLI (critical limb ischemia) durch CLTI (chronic limb threatening ischemia) ersetzt. Die revaskularisierenden endovaskulären und gefäßchirurgischen Therapieoptionen werden nach der Lokalisation (anatomisch-regionale Einteilung) abgehandelt.
- Die Begriffe Evidence-Based Revascularization (EBR), PLAN-Konzept sowie die Wifi-Klassifikation wird mit in die Entscheidungsfindung für die revaskularisations-relevanten Empfehlungen einbezogen
- Der Stellenwert der konservativen Therapie, insbesondere der Bewegungstherapie/ des Gefäßtrainings, wird aufgewertet. Hier gibt es erstmals zahlreiche, detaillierte Empfehlungen zur Art und Dauer der Bewegungstherapie.
- Bei den einzelnen evidenzbasierten Empfehlungen ist die wesentliche zugrundeliegende Literatur mit in der Empfehlung angegeben.
- Geriatriische Aspekte sind in einem eigenen Kapitel abgehandelt.
- Im gesamten Dokument wurde eine gender-gerechte Ausdrucksweise (wie von der AWMF empfohlen) verwendet.

## Schlüsselfragen zur Aktualisierung der Leitlinie

1. Welche Ergebnisse zeigen Revaskularisationsmaßnahmen (endovaskulär oder chirurgisch) gegenüber rein konservativen Therapiestrategien (*Best Medical Therapy, Gehtraining, Kombination aus beiden*) im Langzeitverlauf bei Patientinnen und Patienten mit pAVK im Stadium der Claudicatio hinsichtlich der Gehstrecke, Lebensqualität, Amputation, Reintervention, Entwicklung kritischer Ischämie und Mortalität?

### Fazit:

Allen Patientinnen und Patienten mit pAVK im Stadium II soll als Initial-Therapie ein Gehtraining, idealerweise in strukturierter Form (Structured Exercise Training, SET), einschließlich eines Best Medical Therapy (BMT) empfohlen werden.

Die Dauer der konservativen Therapie (Gehtraining+BMT) soll mind. 3-6 Monate betragen und anschließend reevaluiert werden. Bei Verbesserung der Claudicatio Symptomatik ist die Fortführung der konservativen Therapie empfohlen, bei Stagnation oder Verschlechterung kann eine Revaskularisation erwogen werden.

Falls eine Revaskularisation im Stadium der Claudicatio erfolgen soll, muss eine ausführliche Aufklärung über die Risiken und Nutzen der Maßnahme erfolgen (z.B. gehäufte Eingriffe, periprozedurale Risiken inklusive Amputation, erhöhte Wahrscheinlichkeit der Progression zur CLTI).

Nach einer Revaskularisation sollten SET+BMT fortgeführt werden. Denn nur im Falle der Kombination (endovaskuläre Revaskularisation und SET) ist ein Vorteil bezüglich der Endpunkte Gehstrecke und Lebensqualität gegenüber der alleinigen konservativen Therapie nachweisbar.

Ein besonderes strukturelles Problem in Deutschland ist der unzureichende Ausbau von SET im Rahmen von Gefäßsportgruppen. Das Angebot hierfür muss, gerade um der existierenden Evidenz gerecht zu werden, ausgebaut werden.

2. Welche Ergebnisse zeigt die endovaskuläre im Vergleich zur gefäßchirurgischen Revaskularisationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie hinsichtlich Reinterventionsrate, Wundheilung, Amputation und Mortalität?

### Fazit:

Die bereits im Jahr 2010 publizierten 3-Jahres-Ergebnisse der ersten prospektiv randomisierten Vergleichsstudie (1, 2) zeigten im amputationsfreien Überleben der Betroffenen nach primär offen-chirurgischer und primär endovaskulärer Revaskularisation keinen Unterschied (3,84 Jahre versus 3,62 Jahre). Die verwendeten endovaskulären Techniken waren im Spektrum einschränkt und sind in die heutige Zeit nicht übertragbar. Die 2022 publizierte zweite randomisierte Vergleichsstudie (3) zeigte einen signifikanten Vorteil für Erkrankte mit chronischer kritischer Ischämie, die primär mit einem Vena saphena magna-Bypass versorgt worden waren gegenüber Personen, deren Revaskularisation primär endovaskulär erfolgte. Der Vorteil ergab sich für einen zusammengesetzten klinischen Endpunkt: Major-Amputationen, Major-Reinterventionen und Tod im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 2,7 Jahren. Die Signifikanz resultierte aus der deutlich höheren Reinterventionsrate nach endovaskulärer Behandlung; Major-Amputationen und

Mortalität zeigten in den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. In der im April 2023 erschienenen BASIL-2 Studie zeigten sich Unterschiede in umgekehrter Richtung. Hier war das amputationsfreie Überleben der Teilnehmenden nach initialer bestmöglicher endovaskulärer Revaskularisation besser als nach Versorgung mit Venenbypässen. Nach im Median 40-monatiger Nachbeobachtung war das amputationsfreie Überleben nach endovaskulärer Revaskularisation mit 4,4 Jahren größer als nach Bypassversorgung mit 3,3 Jahren, wobei der Unterschied hauptsächlich auf die differente Überlebensrate (55 % vs. 47 %) zurückzuführen war. Die höhere Reinterventionsrate wurde auch in dieser Studie wiederum bestätigt (19 % vs. 5 %). Die Ursachen für diese zunächst widersprüchlich erscheinenden Resultate beider Studien werden in künftigen Subanalysen und Metaanalysen beider Studien untersucht.

Ergebnisse retrospektiver Studien mit Risikoadjustierung (Propensity Score) und paarweiser Zuordnung (4, 5) zeigten hinsichtlich Extremitätenerhalt, Gesamtüberleben und amputationsfreiem Überleben keine Unterschiede zwischen endovaskulärer und offenchirurgischer Revaskularisation in Kohorten mit infrapoplitealen Gefäßverschlüssen.

In retrospektiven Analysen waren die primären Offenheitsraten cruraler Venenbypässe langfristig (1-3 Jahre) etwa 14–20 % höher als die endovaskulärer Revaskularisationen. Die Reinterventionsraten sind mit einer Häufigkeit von bis zu 29 % innerhalb 1 Jahres und bis zu 48 % innerhalb 3 Jahren nach endovaskulärer Revaskularisation höher als nach Revaskularisation mit Venenbypässen. Durch häufigere Reinterventionen werden nach primär endovaskulären Revaskularisationen mittelfristig annähernd gleichwertige sekundäre Offenheitsraten erzielt.

In retrospektiven Vergleichsstudien zeigten sich teils signifikant, teils tendenziell bessere klinische Ergebnisse (Major-Amputationen/Extremitätenerhalt, Gesamtüberleben/amputationsfreies Überleben) nach Revaskularisation mit Venenbypässen verglichen zu endovaskulären Revaskularisationen.

Derzeit ist es anhand wissenschaftlicher Daten nicht ausreichend sicher möglich für definierte Patientengruppen eine generelle „endovaskulär first“ oder eine „Bypass first“ Strategie zur Revaskularisation bei Erkrankten mit kritischer Ischämie zu empfehlen. Die Evidenz beschränkt sich auf drei randomisierte Studien, in denen mit hohem Selektionsgrad der Teilnehmenden nachgewiesen wurde, dass mit beiden Strategien vergleichbare amputationsfreie Überlebenszeiten bzw. -raten erzielt werden können und mittels Venenbypässen die Reinterventionsrate gesenkt werden kann. Anhand von vergleichenden Outcome-Studien validierte klinische oder angiomorphologische Klassifikationen sind wünschenswert, liegen aber derzeit noch nicht vor und können daher nicht als Grundlage für Alltagsentscheidungen zur Verfahrenswahl empfohlen werden.

Daher ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein interdisziplinärer Expertenkonsens die beste Möglichkeit um ausgewogene individuelle Entscheidungen bezüglich der Verfahrenswahl zur Revaskularisation der kritischen unteren Extremitätenischämie zu treffen. Hierbei sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Verfügbarkeit einer adäquaten Spendervene für die Bypassversorgung
- Komorbiditäten und Operationsrisiko
- Grad der Komplexität der angiomorphologischen Veränderungen und Qualität der Zielgefäße
- Grad der lokalen und systemischen Infektion und lokalen Gewebsnekrosen
- Verfügbare technische Ressourcen und Expertise der behandelnden Ärzte/innen
- Bei sehr komplexen Situationen sollte die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum erwogen werden.

3. Ist eine postinterventionelle, intensivierete antithrombotische Therapie

a) *duale Plättchenhemmung vs. Mono-Plättchenhemmung*

b) *Dual-Pathway-Inhibition (=Low-Dose Rivaroxaban+Mono-Plättchenhemmung) vs. Mono-Plättchenhemmung*

überlegen hinsichtlich Langzeitoffenheitsrate, Reinterventionen, Amputation und Gesamtsterblichkeit?

**Fazit:**

3 a) Personen mit symptomatischer pAVK benötigen als Sekundärprophylaxe eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder Clopidogrel. Clopidogrel hat seine Überlegenheit gegenüber ASS bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit pAVK gezeigt. Betroffenen mit asymptomatischer pAVK sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung nicht routinemäßig verordnet werden. Initial symptomatische Personen, die nach erfolgreicher Therapie keine Symptome mehr haben, werden weiter wie symptomatische Personen behandelt.

Eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel bringt in der Sekundärprävention gegenüber der Monotherapie mit ASS keine Vorteile, ebenso wenig die Therapie mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel.

Nach interventioneller Therapie kann unter Beachtung möglicher Blutungsrisiken mit extern validierten Risikovorhersagemodellen kurzfristig (bis längstens 6 Monate) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden.

3 b) Bei stabilen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer pAVK sollte nach Ausschluss eines erhöhten Blutungsrisikos mit extern validierten Risikovorhersagemodellen eine Kombinationstherapie von ASS 100 mg und Rivaroxaban 2x 2,5 mg erwogen werden, da eine randomisierte kontrollierte Studie einen Vorteil hinsichtlich des Kombinationsendpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt nachgewiesen hat.

Für Personen mit symptomatischer pAVK nach operativer Revaskularisation sollte nach Ausschluss eines erhöhten Blutungsrisikos mit extern validierten Risikovorhersagemodellen eine kombinierte Therapie mit Rivaroxaban 2x 2,5mg und ASS 100mg erwogen werden, da eine randomisierte kontrollierte Studie einen Vorteil hinsichtlich des Kombinationsendpunktes aus akuter Extremitätenischämie, vaskulär bedingter Majoramputation, Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod nachgewiesen hat.

Für Personen mit symptomatischer pAVK muss nach interventioneller Therapie zwischen den geringeren MACE und MALE bei erhöhter Letalität und erhöhtem Blutungsrisiko abgewogen werden.

4. Ist bei Patientinnen und Patienten mit pAVK eine Therapie mit High-Intensity-Lipidsenkern im Vergleich zu Low-Intensity-Lipidsenkern mit einer besseren Kurz- und Langzeitprognose hinsichtlich Herzinfarkte, Schlaganfälle, Amputation, Reintervention und Gesamtsterblichkeit assoziiert?

**Fazit:**

Zusammenfassend gelten Patientinnen und Patienten mit pAVK als Hochrisiko-Kollektiv für kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod. High-Intensity-Statine wie Atorvastatin und Rosuvastatin im Vergleich zu herkömmlichen Statinen wie Simvastatin führen nicht nur zur stärkeren LDL-Spiegel-Senkung, sondern können auch das kardiovaskuläre Risiko effektiv senken, der Effekt auf die Gesamtmortalität ist noch nicht nachgewiesen. Sie erhöhen allerdings auch die Rate unerwünschter Wirkungen. Daher sollten Betroffene mit pAVK im Sinne einer geteilten Entscheidungsfindung die Therapie mit High-Intensity-Statinen angeboten werden. In Anlehnung an die Leitlinien der ESC (6) und ESVS (7) sollte der LDL-Zielwert kleiner 55 mg/dl bzw. 1,4 mmol/l und  $\geq 50$  % Senkung des Ausgangswertes bei Personen mit pAVK betragen (siehe Kapitel 4.3.2 Hyperlipidämie einschließlich DEGAM-Sondervotum).

5. Ist eine zeit-intervall-spezifische, regelmäßige Nachsorge bei Patientinnen und Patienten mit pAVK mit einem besseren Outcome hinsichtlich kardiovaskulären (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod) und Beinereignisrate (Revaskularisation, chirurgisch oder endovaskulär, und Amputation) assoziiert?

**Fazit:**

Eine regelmässige Nachsorge hinsichtlich Kontrolle und Optimierung der Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren hat einen positiven Effekt auf die kardiovaskuläre und Bein-Prognose der Patientinnen und Patienten mit pAVK und ist daher sehr zu empfehlen.

Aufgrund des aktuellen Standes der Evidenz kann eine routinemässige Ultraschall-Überwachung in der Routine-Nachsorge oder nach einer revaskularisierenden Massnahme - in definierten Zeitintervallen- nicht empfohlen werden, da es im Vergleich zu rein klinischer Überwachung keinem Mehrnutzen hinsichtlich Beinereignisrate oder Überleben hat, bei allerdings höheren Kosten.

Der Stellenwert routinemässiger Ultraschall-Untersuchungen nach endovaskulären Eingriffen ist bisher unklar, hier besteht ein eklatanter Mangel an entsprechenden Studien.

Die Antworten zu den Schlüsselfragen finden sich zu Beginn des jeweiligen Kapitels, in dem die Thematik der jeweiligen Schlüsselfrage erörtert wird.

**1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK** **12**

---

**1.1 ZIELSETZUNG UND VERSORGBEREICH** ..... **12**  
**1.2 PATIENTENZIELGRUPPE**..... **12**  
**1.3 ANWENDERZIELGRUPPE**..... **13**  
**1.4 BETEILIGUNG VON INTERESSENGRUPPEN** ..... **13**  
1.4.1 ORGANISATION, FINANZIERUNG UND REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT 13  
1.4.2 BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN 14  
**1.5 ANWENDUNGSHINWEISE** ..... **15**

**2 EPIDEMIOLOGIE** **16**

---

**2.1 EPIDEMIOLOGIE**..... **16**  
2.1.1 PRÄVALENZ UND INZIDENZ 16  
2.1.2 GESCHLECHTERABHÄNGIGKEIT DER PAVK-PRÄVALENZ 17  
**2.2 POLYVASKULÄRE ATHEROSKLEROSE**..... **17**  
2.2.1 PAVK UND KORONARE HERZERKRANKUNG 19  
2.2.2 PAVK UND HERZINSUFFIZIENZ 19  
2.2.3 PAVK UND DIABETES MELLITUS 20  
2.2.4 KOINZIDENZ PAVK UND NIERENINSUFFIZIENZ 20  
2.2.5 BEVÖLKERUNGSBEZOGENE FRÜHERKENNUNG (SCREENING) 21

**3 DIAGNOSTIK** **22**

---

**3.1 WAS IST NEU?** ..... **22**  
**3.2 DEFINITION** ..... **22**  
**3.3 ALLGEMEINE KLINISCHE UNTERSUCHUNG: INSPEKTION, PALPATION UND AUSKULTATION** ..... **23**  
**3.4 FUNKTIONELLE GEFÄßDIAGNOSTIK** ..... **26**  
3.4.1 KNÖCHEL-ARM-INDEX (ABI) 26  
3.4.2 ZEHEN-ARM-INDEX (TBI) 28  
3.4.3 DOPPLERFREQUENZSPEKTRUM 29  
3.4.4 OSZILLOGRAFIE 30  
3.4.5 TRANSKUTANE SAUERSTOFFPARTIALDRUCKMESSUNG (TCPO<sub>2</sub>) 30  
**3.5 BELASTUNGSUNTERSUCHUNGEN**..... **32**  
**3.6 FARBKODIERTE DUPLEXSONOGRAFIE (FKDS)**..... **35**  
**3.7 DIAGNOSTIK DER PAVK MITTELS CT-ANGIOGRAFIE (CTA) UND MR-ANGIOGRAFIE (MRA)**..... **36**  
**3.8 INTRAARTERIELLE DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAFIE (DSA)** ..... **42**

**4 KONSERVATIVE THERAPIE DER PAVK** **44**

---

**4.1 GRUNDZÜGE DER THERAPIE DER PAVK** ..... **44**



4.1.1	STADIENADAPTIERTES VORGEHEN	44
4.1.2	VORGEHEN BEI KRITISCHER EXTREMITÄTENISCHÄMIE	45
<b>4.2</b>	<b>BEHANDLUNGSZIELE DER KONSERVATIVEN THERAPIE DER PAVK</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3</b>	<b>GRUNDZÜGE DER KONSERVATIVEN THERAPIE DER PAVK</b> .....	<b>46</b>
4.3.1	RAUCHEN	47
4.3.2	HYPERLIPIDÄMIE	48
4.3.3	DIABETES MELLITUS	52
4.3.4	ARTERIELLE HYPERTONIE	54
4.3.5	ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE	55
<b>4.4</b>	<b>VORGEHEN BEI CLAUDICATIO</b> .....	<b>63</b>
<b>4.5</b>	<b>KONSERVATIVE THERAPIE DER CHRONISCHEN KRITISCHEN EXTREMITÄTENISCHÄMIE</b> .....	<b>63</b>
<b>4.6</b>	<b>GEFÄßSPEZIFISCHES BEWEGUNGSTRAINING / REHA-SPORT BEI PAVK</b> .....	<b>65</b>
4.6.1	STRUKTURIERTES GEHTRAINING	65
4.6.2	HÄUSLICHES BEWEGUNGSTRAINING	66
4.6.3	ART DES BEWEGUNGSTRAININGS	67
4.6.4	SCHMERZINDUKTION UND TRAININGSERFOLG	68
4.6.5	DAUER, HÄUFIGKEIT UND VOLUMEN DES BEWEGUNGSTRAININGS	69
4.6.6	BEWEGUNGSTRAINING UND FUNKTIONELLE KAPAZITÄT	69
4.6.7	EFFEKT VON AKTIVITÄTSENSOREN UND MOBILER GESUNDHEITSASSISTENTEN AUF DIE GEHFÄHIGKEIT	70
4.6.8	EFFEKT DES BEWEGUNGSTRAININGS AUF DIE LEBENSQUALITÄT	70
4.6.9	EFFEKT DES GEHTRAININGS AUF KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	71
4.6.10	MOTIVATION UND BARRIEREN	71
<b>4.7</b>	<b>SONSTIGE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE</b> .....	<b>72</b>
<b>5</b>	<b><u>REVASKULARISIERENDE THERAPIE DER PAVK</u></b>	<b>74</b>
<b>5.1</b>	<b>GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN</b> .....	<b>74</b>
<b>5.2</b>	<b>BEHANDLUNG NACH KLINISCHEN STADIEN</b> .....	<b>75</b>
5.2.1	ASYMPTOMATISCHE PAVK (FONTAINE I)	75
5.2.2	CLAUDICATIO INTERMITTENS (FONTAINE IIA UND IIB)	75
5.2.3	KRITISCHE EXTREMITÄTENISCHÄMIE (CLTI) (FONTAINE STADIUM III-IV)	79
<b>5.3</b>	<b>KLASSIFIKATION DER LÄSIONEN</b> .....	<b>83</b>
5.3.1	INDIVIDUELLES RISIKO DER PATIENTINNEN UND PATIENTEN BEI REVASKULARISIERENDEN BEHANDLUNGEN	84
5.3.2	KLINISCHES BILD	84
5.3.3	VERSCHLUSSLÄNGE UND KOMPLEXITÄT	86
5.3.4	WAHL DER THERAPIE: BYPASSMATERIAL	89
5.3.5	ENDOVASKULÄRE THERAPIE BEI ERHÖHTEM TECHNISCHEM SCHWIERIGKEITSGRAD UND ERSCHWERENDEN BEGLEITUMSTÄNDEN	89
<b>5.4</b>	<b>BEHANDLUNG NACH SEGMENTEN</b> .....	<b>90</b>
5.4.1	AORTOILIAKALE LÄSIONEN	90
5.4.2	ARTERIA FEMORALIS COMMUNIS/ FEMORALISGABEL	94
5.4.3	FEMOROPOPLITEALE LÄSIONEN (ENDOVASKULÄRE VERFAHREN)	96
5.4.4	FEMOROPOPLITEALE ARTERIEN (OFFEN-CHIRURGISCHE VERFAHREN)	104
<b>5.5</b>	<b>CRUROPEDALE GEFÄßLÄSIONEN</b> .....	<b>107</b>
5.5.1	ENDOVASKULÄRE VERFAHREN	107
5.5.2	REKANALISATIONSTECHNIKEN	109

5.5.3	LUMENERÖFFNENDE ANGIOPLASTISCHE VERFAHREN	110
5.5.4	OFFEN-CHIRURGISCHE BEHANDLUNGEN DER UNTERSCHENKELARTERIEN	117
5.6	<b>ERGEBNISSE ENDOVASKULÄRER UND OFFEN-CHIRURGISCHER REVASKULARISATIONEN IM VERGLEICH BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT KRITISCHER ISCHÄMIE</b>	<b>125</b>
5.7	<b>OFFENE SYMPATHEKTOMIE</b>	<b>132</b>
5.8	<b>EPIDURALE RÜCKENMARKSTIMULATION (SPINAL CORD STIMULATION, SCS)</b>	<b>132</b>
5.9	<b>WEICHTEILINFEKTION</b>	<b>133</b>
5.10	<b>AMPUTATION</b>	<b>134</b>
<b>6</b>	<b><u>NACHSORGE</u></b>	<b>136</b>
6.1	NACHSORGE NACH REVASKULARISATION	136
6.2	GEFÄßTRAINING IN DER NACHSORGE	140
6.3	REHABILITATION BEI PAVK	142
6.4	NACHSORGE NACH EINER AMPUTATION	146
<b>7</b>	<b><u>DIE PAVK IN DER GERIATRIE</u></b>	<b>148</b>
<b>8</b>	<b><u>ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE</u></b>	<b>153</b>
8.1	LEITLINIENKOORDINATOR/ANSPRECHPERSONEN	153
8.2	METHODISCHE BEGLEITUNG	153
<b>9</b>	<b><u>REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT</u></b>	<b>153</b>
9.1	FINANZIERUNG DER LEITLINIE	153
9.2	DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	154
<b>10</b>	<b><u>EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG</u></b>	<b>154</b>
<b>11</b>	<b><u>GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN</u></b>	<b>154</b>
<b>12</b>	<b><u>VERWENDETE ABKÜRZUNGEN</u></b>	<b>155</b>
<b>13</b>	<b><u>LITERATUR</u></b>	<b>158</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Häufigkeit der Beteiligung anderer Gefäßbetten bei Vorliegen einer polyvaskulären Erkrankung (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).....	18
Abbildung 3-1: cw-Dopplerkurven bei Normalbefund (A), poststenotischem Befund (B) und postokklusivem Befund (C).....	29
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Diagnostik der pAVK.....	36
Abbildung 5-1: Algorithmus zur endovaskulären Behandlung aortoiliakaler Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit pAVK.....	94
Abbildung 5-2: Algorithmus zur endovaskulären Behandlung femoropoplitealer Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit pAVK.....	104

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Kreuzrisiko bei verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose.....	18
Tabelle 3-1: Klassifikation der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien.....	23
Tabelle 3-2: Ursachen einer Claudicatio Symptomatik der unteren Extremitäten.....	25
Tabelle 3-3: Klinische Differenzierung zwischen Makroangiopathie und Neuropathie.....	26
Tabelle 3-4: ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrads.....	28
Tabelle 3-5: Ermittlung des Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) Scores.....	31
Tabelle 3-6: Ermittlung des 1-Jahres Amputationsrisikos anhand des Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) Scores.....	31
Tabelle 3-7: Differentialdiagnostik der Claudicatio (87).....	33
Tabelle 3-8: Vorteile und Limitationen verschiedener Untersuchungsmethoden.....	34
Tabelle 3-9: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (Gd-KM) in der MRT/MRA und Graduierung ihrer Risiken.....	42
Tabelle 4-1: Stadiumadaptierte Behandlung der pAVK in Abhängigkeit vom Stadium nach Fontaine (I - IV).....	45
Tabelle 4-2: Klinische Effekte der Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmern vs. Placebo (244).....	56
Tabelle 4-3: Klinische Ergebnisse der kombinierten Therapie von ASS und Rivaroxaban nach Revaskularisation im Verlauf von 3 Jahren (251).....	60
Tabelle 5-1: Unterschiedliche Therapieziele bei Claudicatio und kritischer extremitätenbedrohender Ischämie (CLTI).....	82
Tabelle 5-2: WIFI Stadium und Amputationsrisiko.....	85
Tabelle 5-3: WIFI Stadium und Nutzen der Revaskularisationsmaßnahme.....	86
Tabelle 5-4: GLASS (Global Limb Anatomic Staging System) Einteilung.....	86
Tabelle 5-5: Einfluss des GLASS-Stadiums auf das Outcome einer endovaskulären Therapie.....	88
Tabelle 5-6: Ergebnisse nach Angioplastie infrapoplitealer Arterien mit unbeschichteten Ballons (Plain Old Balloon Angioplasty POBA) versus Paclitaxel-beschichteten Ballons (Drug Coated Balloon DCB) in prospektiv randomisierten Vergleichsstudien.....	112
Tabelle 5-7: Ergebnisse nach Stentangioplastie infrapoplitealer Arterien mit Implantation von DES im Vergleich zu anderen Verfahren (POBA, BMS und DCB).....	113
Tabelle 5-8: Übersicht über die zitierten Einzelstudien zur distalen venösen Arterialisierung.....	121
Tabelle 5-9: Systematischer Review und Metaanalysen venöse Arterialisierung.....	123
Tabelle 5-10: Vergleich offen-chirurgischer und endovaskulärer Revaskularisationen bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Ischämie der unteren Extremität.....	129

# **1 Geltungsbereich und Zweck**

## **1.1 Zielsetzung und Versorgungsbereich**

Zielsetzung der Leitlinie ist die Sicherstellung einer evidenz-basierten, flächendeckenden, optimalen Versorgung von Personen mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten (pAVK) in Deutschland. Die Leitlinie richtet sich dabei an alle in der Diagnostik, in der konservativen und interventionellen Therapie sowie in der Nachsorge Beteiligten aus dem ärztlichen und nicht-ärztlichen Bereich. Sie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Ärztinnen und Ärzte sowie für Erkrankte bei diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen dienen. Die Leitlinienempfehlungen verstehen sich als Orientierungshilfe im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann. Sämtliche Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind für Ärztinnen und Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Was im juristischen Sinne den ärztlichen Standard in der konkreten Behandlung einer Patientin bzw. eines Patienten darstellt, kann nur im Einzelfall entschieden werden. Auch die vorliegende Leitlinie entbindet das ärztliche Personal nicht von seiner Verpflichtung, individuell unter Würdigung der Gesamtsituation der Betroffenen die adäquate Vorgehensweise zu prüfen.

Die vorliegende Leitlinie hat zum Ziel, dem Leser die für die Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten wichtigsten Erkenntnisse und Informationen aus den verschiedenen Spezialgebieten zusammenzutragen, um so eine Handlungshilfe im praktischen und klinischen Alltag zu geben.

Der Aktualisierung und Weiterentwicklung der vorliegenden Leitlinie ging eine S3-Leitlinie zur pAVK der Deutschen Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) im Jahre 2016 voraus.

Unter Kenntnis der Weiterentwicklung der neuen endovaskulären Verfahren und der zunehmenden interventionellen und offen-chirurgischen Expertise in der Gefäßmedizin wurde u.a. eine Überprüfung und Überarbeitung der bisherigen Empfehlungen zur arteriellen Revaskularisation vorgenommen.

Die TASC-Klassifikation wird nicht als das Entscheidungskriterium für ein endovaskuläres oder primär offen-chirurgisches Verfahren zur Revaskularisation herangezogen. Vielmehr soll die Entscheidung unter Berücksichtigung der Gefäßmorphologie, der Begleiterkrankungen, der Prognose und der Expertise vor Ort – idealerweise in einem interdisziplinären Setting – getroffen werden.

Für die sechs verschiedenen Themenbereiche (Epidemiologie, Diagnostik, konservative Therapie, Revaskularisationstherapie, Nachsorge und Geriatrie) wurden Schlüsselfragen konsentiert, die den inhaltlichen Fokus der Literaturrecherche und des Leitlinienupdates darstellen und am Anfang dieses Dokuments aufgelistet sind.

## **1.2 Patientenzielgruppe**

Die Leitlinie bezieht sich auf erwachsene Personen jeglichen Alters mit asymptomatischen oder symptomatischen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen auf dem Boden einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Sie gilt auch für Betroffene, bei denen ein deutlich erhöhtes Risiko einer pAVK besteht (z.B. Arteriosklerosepatienten mit koronarer Herzerkrankung, Carotisstenose, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder cerebrovaskulärer Verschlusskrankheit). Sie deckt alle Bereiche der Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Betroffenen mit pAVK ab. Sie umfasst in erster Linie die chronische periphere arterielle Durchblutungsstörung und nur in begrenztem Maße die akuten peripheren Ischämien.

Sie gilt nicht für Kinder. Die Behandlung nicht-atheromatöser Ursachen peripherer arterieller Verschlussprozesse (Vaskulitis, Dissektion, Riesenzellarteriitis, Fibromuskuläre Dysplasie, postradiogene Stenosen) wird in jeweiliger Abgrenzung zu arteriosklerotischen Stenosen diskutiert, steht aber nicht im Fokus dieser Leitlinie.

### **1.3 Anwenderzielgruppe**

Die Leitlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte der Fachrichtungen Angiologie, Gefäßchirurgie, Innere Medizin, Kardiologie, Interventionelle Radiologie, Geriatrie, Diabetologie, Wundbehandlung, Radiologie, Chirurgie, Neurochirurgie, Anästhesiologie und Intensivmedizin, Sonografie, Allgemeinmedizin, Thrombose- und Hämostaseforschung, Nephrologie, Epidemiologie, Sportmedizin, Thorax- und Herzchirurgie, Phlebologie und Lymphologie sowie an Patientinnen und Patienten. Sie dient darüber hinaus zur Information für nicht-ärztliches Personal aus dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich und aus dem Bereich der Rehabilitationsmedizin, die Erkrankte mit pAVK betreuen oder behandeln.

Die Leitlinie soll auch eine aktuelle Informationsquelle für alle im Gesundheitswesen tätigen Institutionen sein.

Die Leitlinie richtet sich aber auch an interessierte Personen und deren Angehörige mit dem Ziel, den Kenntnisstand über das Krankheitsbild sowie die verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Optionen zu verbessern und den Betroffenen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Aus diesem Grunde wurden Vertreterinnen und Vertreter von Patientenorganisationen (Deutsche Gefäßliga e.V., Interessenvertretung Patienten-&-Versicherte) von Anfang an in die Leitlinienerstellung mit eingebunden. Dies soll durch eine zusätzlich geplante laienverständliche Version (Patientenversion) unterstützt werden.

### **1.4 Beteiligung von Interessengruppen**

#### **1.4.1 Organisation, Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit**

Die Erstellung der Leitlinie erfolgt im Auftrag und in der Verantwortlichkeit der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) und löst eine ältere S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK aus dem Jahr 2016 ab.

Zur Umsetzung des Auftrags wurde durch das Präsidium der DGA für die Arbeitsgruppe „S 3 – Leitlinie pAVK“ Nasser Malyar als Koordinator berufen.

Das Leitlinienupdate erfolgte in den Jahren 2021 bis 2023 in einem interdisziplinären mehrstufigen Konsensusprozess gemäß den Empfehlungen der AWMF zur Erstellung von S 3 – Leitlinien unter Moderation einer Vertreterin der Ständigen Kommission Leitlinien der AWMF (Frau Dr. Monika Nothacker, Marburg).

Die anfallenden Kosten der Leitlinienerstellung übernahm die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA). Es bestanden keine finanziellen Unterstützungen außerhalb der DGA. Insbesondere gibt es keine Unterstützung durch die Industrie oder durch Kostenträger. Reisekosten für Mandatsträger wurden von den beteiligten Fachgesellschaften übernommen. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben Interessenkonflikte schriftlich offengelegt.

Den Autorinnen, Autoren und Teilnehmenden am Konsensusverfahren ist zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

Die abschließende redaktionelle Überprüfung der Texte und der Literatur erfolgte durch Frau Dr. med. Claudia Zemmrich, Institut für Pharmakologie und Prävention, Berlin, und Frau Dr. rer. nat. Christiane Engelbertz, Münster.

## 1.4.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Fachgesellschaft/Verband	Vertreterinnen und Vertreter
Deutsche Gesellschaft für Angiologie/ Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA) www.dga-gefaessmedizin.de	Dr. G. Dörr, Potsdam Dr. H. Lawall, Ettlingen und Bühl PD Dr. N. Malyar, Münster
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG) www.gefaesschirurgie.de	PD Dr. Ch.-A. Behrendt, Hamburg PD Dr. U. Rother, Erlangen Prof. Dr. M. Steinbauer, Regensburg
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) www.dgim.de	Prof. Dr. O. J. Müller, Kiel
Deutsche Röntgen-Gesellschaft (DRG) www.drg.de	Prof. Dr. G. Grözinger, Tübingen
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) www.degum.de	PD Dr. E. Stegemann, Kassel
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) www.degir.de	Prof. Dr. P. Huppert, Bühl
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) www.ddg.info	PD Dr. K. Rittig, Teltow
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW) www.dgfw.de	Prof. Dr. A. Maier-Hasselmann, München
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) www.dgk.org	Prof. Dr. C. Tiefenbacher, Wesel
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) www.dggeriatrie.de	Dr. H. Görtz, Lingen Dr. C. Ploenes, Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) www.gth-online.org	Prof. Dr. C. Espinola-Klein, Mainz
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) www.dgnc.de	PD Dr. R. Ahmadi, Heidelberg
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) www.dgch.de	Dr. H. Böhner, Dortmund
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) www.dgai.de	PD Dr. A. Tzabazis, Hamburg
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.awmf-online.de	Dr. M. Nothacker, Marburg
Deutsche Gefäßliga e.V. www.deutsche-gefaessliga.de	PD Dr. C. Kalka, Baden, Schweiz
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) www.degam.de	Prof. Dr. E. Baum, Biebertal
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) www.dgfn.eu	Dr. H. P. Lorenzen, Hannover
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) www.dgepi.de	Prof. Dr. M. Dörr, Greifswald
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) www.dgpr.de	Dr. R. Nechwatal, Heidelberg
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) www.dgsp.de	Prof. Dr. A. Schmidt-Trucksäss, Basel, Schweiz
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) www.dgthg.de	Prof. Dr. T. Stojanovic, Wolfsburg Prof. Dr. M. Wilhelmi, Hildesheim
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie (DGPL) www.phlebologie.de	Prof. Dr. M. Jünger, Greifswald
Interessenvertretung Patienten-&-Versicherte Sektion: AVK-Selbsthilfe-&-Rehasport interessenvertretung@patienten-versicherte.de	M. Pfeiffer, Sörrenloch

## **1.5 Anwendungshinweise**

Die Leitlinie besteht aus folgenden Dokumenten:

Langversion mit Empfehlungstexten und der zugrundeliegenden wissenschaftlichen Evidenz, Hintergrundinformationen, ausführlichem Bericht zur Methodik sowie Dokumentationshilfen für die Qualitätssicherung

Leitlinienreport, u.a. mit Interessenskonflikten

Evidenzbericht

Methodik zum Evidenzbericht

Folgende Dokumente sind in Planung:

Kurzversion mit den wichtigsten Empfehlungen und Tabellen in Kurzform (Erstellung geplant: 2025)

Patientenleitlinie (Erstellung geplant: 2025)

## 2 Epidemiologie

C. Espinola-Klein, E. Stegemann, C. Ploenes, M. Dörr, C.-A. Behrendt

### 2.1 Epidemiologie

#### 2.1.1 Prävalenz und Inzidenz

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
2.1	Die Prävalenz der pAVK ist altersabhängig und steigt mit höherem Lebensalter an.	Statement			Starker Konsens

In einem 2019 publizierten systematischen Review wurde geschätzt, dass im Jahr 2015 weltweit etwa 237 Millionen Menschen im Alter über 25 Jahren von einer pAVK betroffen waren, mehr als 50 Millionen darunter in Europa (8, 9). Der aktuelle Bericht der Internationalen Diabetesföderation schätzt zudem, dass im Jahr 2021 weltweit etwa 537 Millionen Erwachsene mit einer Diabeteserkrankung lebten (10), welches ein Pool für vaskuläre Komplikationen im Sinne einer chronischen extremitätengefährdenden Ischämie darstellt.

Die Gesamtprävalenz der pAVK über alle Altersgruppen wird derzeit mit 3-10 % angegeben, wobei eine klare Geschlechts- und Altersabhängigkeit nachgewiesen wurde. Ab 60 Jahren liegt die Prävalenz demzufolge bei 10 %, ab 70 Jahren bereits bei 15-20 % (11, 12). In der prospektiven populationsbasierten Hamburg City Health Studie (HCHS) wurde bei etwa 24 % der 45-74-jährigen Beobachteten ein auffälliger Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) gefunden (13, 14). Die prospektive Beobachtungsstudie „German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index“ (getABI-Studie) mit 6.880 Teilnehmenden über 65 Jahren in haus- und fachärztlicher Behandlung konnte einen auffälligen ABI bei 21 % der eingeschlossenen Kohorte feststellen (12). In der prospektiven Heinz Nixdorf Recall Kohortenstudie mit 4.814 Teilnehmenden zwischen 45 und 75 Jahren betrug die Prävalenz einer pAVK mit einem pathologischen ABI 6,4 % bei Männern und 5,1 % bei Frauen (15). Aus den USA liegen im hausärztlichen Bereich Prävalenzdaten von Risikopatientinnen und -patienten (≥ 70 Jahre oder 50-69 Jahre mit gleichzeitigem Rauchen oder Diabetes) aus der PARTNERS-Studie vor: hier wiesen 29 % der Gesamtpopulation einen erniedrigten ABI oder eine manifeste pAVK auf (16). Die europaweite PANDORA Studie konnte zwischen 2007 und 2008 insgesamt 9.816 Erkrankte einschließen, die kein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Insgesamt wurde bei 18 % der im Mittel 64 Jahre alten Teilnehmenden (54 % Männer) eine zuvor unerkannte pAVK diagnostiziert, wobei die Prävalenz in Belgien am niedrigsten (7 %) und in Italien am höchsten war (23 %) (17).

Diese unterschiedlichen Prävalenzen unterstreichen, dass neben den Methodendetails bei der Detektion der pAVK auch zahlreiche Prädiktoren existieren, die das Vorliegen einer pAVK vorhersagen. Neben den bereits genannten Risikofaktoren männliches Geschlecht und hohes Lebensalter sind die Faktoren Einkommen, Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen deutlich mit der pAVK assoziiert (8).

In Kohorten, die sich in ambulanter oder stationärer medizinischer Behandlung befinden, kann der Vorhersagewert dementsprechend höher ausfallen als in der Allgemeinbevölkerung.

Zur Prävalenz und zum Versorgungsgeschehen bei der Behandlung der Zielpopulation sind in den vergangenen Jahren verschiedene Kohortenstudien mit Daten administrativer und klinischer Register veröffentlicht worden. Etwa 1 Million gesetzlich Versicherte hatten demnach anhand der Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs eine entsprechende pAVK-Haupt- oder Nebendiagnose im stationären Sektor. Je nach Zusammenstellung der Methoden und



Aufgreifkriterien werden jedes Jahr zwischen 250.000 und 350.000 invasive Revaskularisationen zur Behandlung der pAVK im stationären Sektor abgerechnet (18, 19).

Während sich eine deutliche Zunahme der stationären Behandlungsfälle sowie der Prävalenz um etwa 25 % in dieser hospitalisierten Population beobachten ließ, ging die Krankenhausinzidenz zwischen 2008 und 2016 leicht zurück (18).

Das Verhältnis von mit dem Knöchel-Arm-Index (ABI) bestimmten asymptomatischen Erkrankten zu symptomatisch Erkrankten mit Claudicatio (die ganz überwiegend, aber nicht immer erniedrigte ABI-Werte haben) liegt altersunabhängig bei etwa 4:1 (20).

Die Prävalenz der Claudicatio steigt von 3 % bei 40-jährigen Personen auf 6 % bei 60-jährigen Personen an.

### **2.1.2 Geschlechterabhängigkeit der pAVK-Prävalenz**

In jüngeren Altersgruppen ist die Claudicatio bei Männern häufiger, in den höheren Altersstufen bestehen kaum noch geschlechtsspezifische Unterschiede. In der getABI-Studie war ab 75 Jahren die Prävalenz der pAVK bei Frauen höher als bei Männern (12). Zweidrittel der im Krankenhaus wegen einer Claudicatio behandelten Patienten sind Männer (21). Ebenso werden Männer (57 %) häufiger wegen einer chronischen Extremitäten-bedrohenden Ischämie (CLTI) im Krankenhaus behandelt als Frauen (43 %) (22).

Frauen sind bei Diagnose bzw. Behandlung einer pAVK älter, häufiger übergewichtig und haben häufiger fortgeschrittene Krankheitsstadien oder atypische Symptome sowie einen Gefäßverschluss, Männer sind häufiger Raucher (23, 24, 25, 26). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie und koronare Herzkrankheit sind bei Männern häufiger als bei Frauen, sowohl im Stadium der Claudicatio als auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (21, 22).

Erste Hinweise für ein geschlechtsabhängiges Verteilungsmuster der pAVK mit gehäuftem femoropoplitealem und Mehretagenbefall bei Frauen und bevorzugt infrapoplitealem Verteilungsmuster bei Männern bedürfen weiterer Bestätigung an größeren Studienpopulationen (27).

## **2.2 Polyvaskuläre Atherosklerose**

Bei Vorliegen einer Manifestation der systemischen Atherosklerose (z.B. pAVK) handelt es sich nach den gängigen kardiovaskulären Praxisleitlinien um Hochrisikopatientinnen und -patienten mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auch hinsichtlich Ereignisse in einem weiteren Gefäßsystem (Abbildung 2-1) (6). In aktuellen Registeranalysen wurde demnach bestätigt, dass 13-50 % der Erkrankten mit Claudicatio und 50-90 % mit CLTI innerhalb von fünf Jahren nach der erstmaligen stationären Behandlung eine Amputation oder Tod erleiden (28, 29). Insgesamt ist das Komorbiditätsprofil von Betroffenen mit pAVK geprägt durch eine Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren: In Registererhebungen zur stationären Behandlung der pAVK gaben mehr als 40 % der Befragten an, aktiv zu rauchen, wobei das Langzeitrisiko für inzidentellen Lungenkrebs nach 10 Jahren bis zu 7 % in dieser Population betrug (30, 31). Bis zu 50 % wiesen ferner eine Diabetesdiagnose auf, 30 % waren übergewichtig oder niereninsuffizient, 20 % hatten eine Fettstoffwechselstörung und ein Viertel der Kohorte litt bereits an einer chronischen Herzinsuffizienz (18, 31, 32).

Das „Kreuzrisiko“ zwischen den verschiedenen Atherosklerosemanifestationen ist in Tabelle 2-1 zusammengestellt. Somit haben Gefäßpatientinnen und -patienten mit vorangegangenen ischämischen Ereignissen ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod) und extremitätenbezogene Ereignisse (z.B. akute Extremitätenischämie, Amputation).

## Polyvaskuläre Manifestation der Atherosklerose

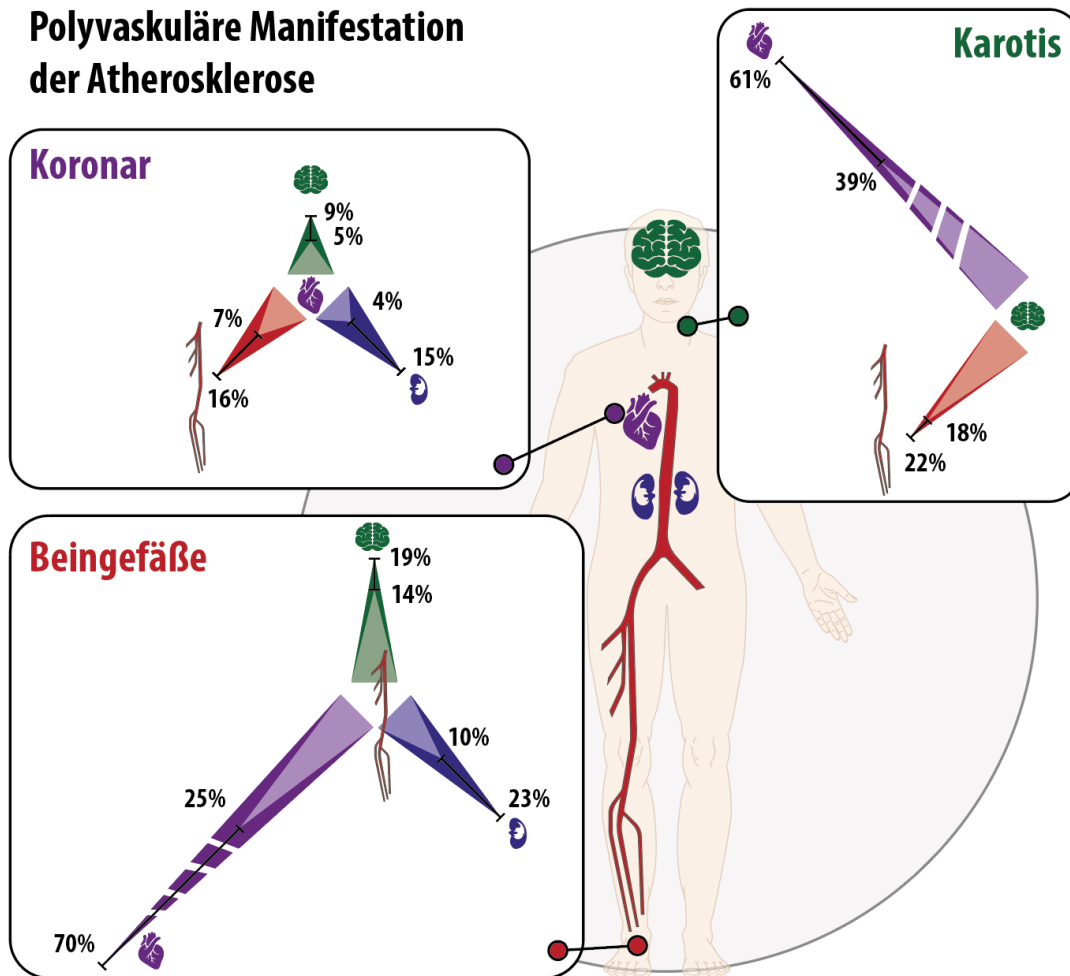


Abbildung 2-1: Häufigkeit der Beteiligung anderer Gefäßbetten bei Vorliegen einer polyvaskulären Erkrankung (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Berichtete Raten an anderen atherosklerotischen Läsionen bei Erkrankten mit einer spezifischen Markererkrankung.

Prozente und Angaben zur Verteilung beziehen sich auf berichtete Miteinbeziehung zusätzlicher Gefäßbetten der drei Indexerkrankungen (Karotis, Beine, Niere, Koronar).

Lesebeispiel: Zwischen 14% und 19% der Erkrankten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit haben eine begleitende Läsion der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße.

Die Balken beschreiben die Verteilung.

**Tabelle 2-1: Kreuzrisiko bei verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose**

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

\*Plötzlicher Tod = Auftreten binnen einer Stunde und verursacht durch eine koronare Herzerkrankung (42, 43, 44, 45)

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA: transischämische Attacke.

### 2.2.1 pAVK und koronare Herzerkrankung

Die Koinzidenz einer pAVK mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) ist häufig und wird durch eine kardial limitierte Gehstrecke infolge einer Angina pectoris oder Dyspnoe leicht übersehen. Sie verschlechtert die Prognose gegenüber dem singulären Auftreten beider Erkrankungen erheblich (7, 46).

Eine französische Querschnittsstudie in hausärztlichem Patientengut (IPSILON–Studie) detektierte mittels ABI-Messung in 26,6 % von 1.340 Teilnehmenden mit KHK ohne weitere bekannte Atherosklerose-Manifestation eine pAVK (47).

Eine Untersuchung mit simultaner peripherer und koronarer Angiografie bei Betroffenen mit Claudicatio oder CLTI fand eine prävalente KHK ( $\geq 50\%$ ige Koronarstenose in der Koronarangiografie) bei 67 von 107 Personen (62 %) (48). Das Vorhandensein eines Diabetes erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer koinzidenten KHK und insbesondere einer koronaren Mehrgefäßerkrankung bei Erkrankten mit pAVK weiter (16, 48, 49).

Tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse nach einem Jahr Verlaufsbeobachtung bei Teilnehmenden aus dem REACH-Register stiegen von 13 % bei alleiniger KHK auf 23 % bei Personen mit koinzidenter KHK und pAVK an (50).

### 2.2.2 pAVK und Herzinsuffizienz

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
2.2	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK soll auf das begleitende Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und Herzinsuffizienz geachtet werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine Untersuchung auf eine pAVK empfehlenswert, da sie häufig koinzident auftritt und einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte Prognose darstellt.

In einer Substudie der CORONA-Studie an Personen mit systolischer Herzinsuffizienz zeigten in der multivariaten Analyse Betroffene mit Claudicatio (637 von 5.011 Personen, 12,7 %) sowohl ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio (HR) 1,36; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,19-1,56;  $p < 0,0001$ ) als auch ein erhöhtes Risiko tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkte (time to first event HR 1,67; 95 % KI 1,24-2,27;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Teilnehmenden ohne begleitende pAVK (51).

Eine zusätzliche Herzinsuffizienz zur pAVK verschlechtert die periphere Durchblutung durch den verminderten kardialen Output und verschlechtert die Offenheitsraten nach endovaskulärer Intervention.

Betroffene mit beiden Erkrankungen sind insgesamt körperlich schlechter belastbar und im geringeren Maße durch ein körperliches Training verbesserungsfähig.

Dies wies eine Untersuchung innerhalb der HF-ACTION Studie an Personen mit Herzinsuffizienz NYHA II bis IV und einer EF  $\leq 35$  % nach. Teilnehmende mit begleitender pAVK (157 von 2.331; 6,8 %) zeigten geringere Verbesserungen durch ein strukturiertes körperliches Trainingsprogramm als Teilnehmende ohne begleitende pAVK. Die pAVK stellte einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität oder Hospitalisierung dar (HR 1,31; 95 % KI 1,06-1,62;  $p = 0,011$ ) (52).

Nach endovaskulärer Intervention zeigten Personen mit begleitender Herzinsuffizienz und

Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  schlechtere primäre 1-Jahres-Offenheitsraten (43,2 % vs. 56,6 %,  $p < 0,001$ ) im Gegensatz zu Personen mit einer EF  $> 40\%$  und ähnliche Unterschiede ergaben sich für die sekundären Offenheitsraten. Auch der Extremitätenerhalt war schlechter bei Betroffenen mit koinzidenter Herzinsuffizienz (53).

### 2.2.3 pAVK und Diabetes mellitus

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
2.3	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK sollte auf das begleitende Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselstörung geachtet werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Ein Diabetes mellitus ist unabhängig vom Diabetestyp mit einem erhöhten Risiko für eine periphere Atherosklerose und eine pAVK vergesellschaftet (49). Ein systematischer Review zu den Risikofaktoren einer pAVK aus 34 Studien seit 1997 berechnete das gepoolte relative Risiko einer pAVK durch einen Diabetes mellitus mit einer Odds Ratio (OR) von 1,88 (95 % KI 1,66-2,14) (9).

Ein Diabetes erhöht insbesondere die Wahrscheinlichkeit einer distal ausgeprägten pAVK sowie einer koronaren Mehrgefäßerkrankung und führt häufiger zur Notwendigkeit einer koronaren und/oder peripheren Bypass-Operation im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes (54).

Die Versorgungsleitlinie Diabetes empfiehlt eine regelmäßige Fußuntersuchung mit Pulsstatus, ggf. ABI (siehe Literatur (55), dort Kapitel 4.4.2, Tabelle 21). Dies ist auch im Disease-Management-Programm Diabetes so hinterlegt.

Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse erhöht sich bei Betroffenen mit Typ 2 Diabetes mit steigendem HbA<sub>1c</sub>. Ein systematischer Review berechnete das gepoolte relative Risiko (RR) pro Anstieg des HbA<sub>1c</sub> um 1 % für die Gesamtmortalität mit 1,15 (95 % KI 1,11-1,20), für eine kardiovaskuläre Erkrankung ebenfalls mit 1,15 (95 % KI 1,10-1,20), das Auftreten einer Herzinsuffizienz mit 1,11 (95 % KI 1,06-1,17) und das Auftreten einer pAVK mit 1,29 (95 % KI 1,18-1,40) (56).

Eine dänische Fall-Kontroll-Studie konnte allerdings keinen Nutzen einer intensivierten Diabetes-Therapie gegenüber einer konventionellen Therapie bezüglich der de novo Inzidenz einer pAVK nach 6 Jahren feststellen (57).

### 2.2.4 Koinzidenz pAVK und Niereninsuffizienz

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
2.4	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK soll auf das begleitende Vorliegen einer Niereninsuffizienz geachtet werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die Prävalenz der pAVK steigt mit abnehmender Nierenfunktion: Während im Stadium 3 der Niereninsuffizienz bei bis zu 15 % der Betroffenen eine pAVK gefunden wird, beträgt dieser Anteil bei dialysepflichtigen Personen nahezu 50 % (58). Eine koinzidente Niereninsuffizienz verschlechtert die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen insgesamt und senkt die Rate des amputationsfreien Überlebens.

In einer deutschen prospektiven Kohortenstudie wurden 104 Personen mit CLTI hinsichtlich Überlebens und Extremitätenerhalts über 3 Jahre nach Therapie der CLTI entweder mit Bypass-Operation (55 %), endovaskulärer Intervention (45 %), konservativer Therapie (22 %) oder primärer Amputation (9 %) nachbeobachtet. Teilnehmende mit kardialer Begleiterkrankung und Niereninsuffizienz zeigten ein schlechteres Outcome hinsichtlich amputationsfreien Überlebens (HR 3,68; 95 % KI 1,51-8,94;  $p < 0,001$ ) (59).

Eine Münsteraner Arbeitsgruppe untersuchte eine Kohorte von 41.882 hospitalisierten Personen mit pAVK (60). Von diesen hatten 8.470 (20,2 %) auch eine chronische Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium II: 26 %; III: 47 %; IV: 11 %; V: 17 %). Im Vergleich zu nierengesunden hatten nierenkranke Personen eine höhere Häufigkeit von Erkrankungen der Herzkranzgefäße (1,8-fach höher), chronischer Herzinsuffizienz (3,3-fach höher) und Rutherford-PAD-Kategorien 5 und 6 (1,8-fach höher).

Während des Krankenhausaufenthaltes erfuhren sie signifikant weniger Revaskularisationen (0,9-fach weniger), hatten eine fast verdoppelte Amputationsrate, erlitten häufiger Infektionen im Krankenhaus (2,1-fach höher), ein akutes Nierenversagen (2,8-fach höher) oder eine Sepsis (1,9-fach höher) und entwickelten 2,5-mal häufiger Myokardinfarkte, worin eine dreimal höhere Sterblichkeitsrate im Krankenhaus resultierte.

In einem angepassten multivariablen Cox-Regressionsmodell blieb Niereninsuffizienz ein signifikanter Prädiktor für das Langzeitergebnis von Betroffenen mit pAVK während der Nachbeobachtungszeit von bis zu 4 Jahren. Die projizierten Sterblichkeitsraten nach 4 Jahren betragen 27 % bei Personen ohne bekannte chronische Niereninsuffizienz und 46 %, 52 %, 72 % und 78 % bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 2, 3, 4 bzw. 5.

## **2.2.5 Bevölkerungsbezogene Früherkennung (Screening)**

Die Implementierung einer bevölkerungsbezogenen Früherkennung (Screening) auf das Vorliegen einer bisher unerkannten bzw. unbehandelten pAVK verfolgt vor allem sekundärpräventive Ziele. Dabei sollen die Betroffenen möglichst früh einer evidenzbasierten Gesundheitsintervention zugeführt werden, die neben der ausführlichen Beratung auch die Optimierung der Risikofaktoren, eine optimale Arzneimitteltherapie und strukturiertes Gehtraining beinhaltet. Mit diesen Maßnahmen soll die Progression der in der Regel chronisch progredient verlaufenden systemischen Atherosklerose verlangsamt und das Risiko für kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse reduziert werden. Diesem erwartbaren Benefit stehen mögliche Risiken der pAVK-bezogenen Behandlung gegenüber, weshalb eine Evaluation nur mittels hochwertiger randomisierter Evidenz erfolgen kann (7).

In einem Cochrane Review aus dem Jahr 2014 wurde dieser Frage nachgegangen. Die Autorin und der Autor des Reviews konnten hierbei keine randomisierte Evidenz identifizieren, um die Frage abschließend zu beantworten (61).

Zur Erhöhung der Prätest-Wahrscheinlichkeit und Wirksamkeit von pAVK-Screeningmaßnahmen wurden zwei Risikoscores entwickelt. PREVALENT schließt dabei asymptomatische Populationen älter als 54 Jahre mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren ein: Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes, Hypercholesterinämie. Das Modell wurde bis heute allerdings nicht validiert (62). REASON wurde an einer spanischen Kohorte entwickelt und intern validiert. Mit diesem Prätest konnte in der Altersgruppe von 50 bis 79 Jahren vor allem bei männlichen Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eine gute Vorhersage von erniedrigten ABI-Werten durchgeführt werden (63). In einem aktualisierten systematischen Review konnten kürzlich fünf Studien mit insgesamt 5.864 Personen identifiziert werden. Die Autorinnen schlussfolgerten anhand der schwachen Evidenzbasis, dass keine direkte und nur unzureichende indirekte Evidenz für den Nutzen eines ABI-Screenings in asymptomatischen oder unselektierten Populationen existiert (64).

### 3 Diagnostik

C. Espinola-Klein, E. Baum, E. Stegemann, M. Wilhelmi, P. Huppert

#### 3.1 Was ist neu?

Neu ist eine stärkere Präzisierung der kritischen Durchblutungsstörung mit dem Ziel, den Fokus mehr auf das Risiko für Amputationen zu richten und diese zu vermeiden. Dies beginnt mit der im internationalen Sprachgebrauch verwendeten Bezeichnung „chronic limb-threatening ischemia“ (CLTI) statt wie bisher „critical limb ischemia“ (CLI), um auf den Verlauf und die Pathogenese im Gegensatz zur akuten Extremitätenischämie einzugehen.

Sobald der Verdacht auf eine CLTI vorliegt, soll unverzüglich eine weitere Gefäßdiagnostik eingeleitet werden, um das Risiko für eine Amputation zu minimieren.

In diesem Kontext hat sich auch der „Wound, Ischemia, and foot Infection“ (WIFI) Score etabliert, der neben der Beurteilung der Wunde auch funktionelle Parameter wie Ankle-Brachial-Index (ABI), Toe-Brachial-Index (TBI) und transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcPO<sub>2</sub>) berücksichtigt und eine Prognose für das Risiko einer Amputation gibt.

#### 3.2 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bezeichnet eine Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta. Dies kann graduell (durch eine Stenose) oder komplett (Okklusion) sein. Gegenstand dieser Leitlinienempfehlungen sind chronische arterielle Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten distal der Aorta abdominalis. Hiervon zu unterscheiden ist die akute Extremitätenischämie, die nicht Inhalt dieser Leitlinie ist.

In etwa 95 % der Fälle wird die chronische pAVK durch eine Atherosklerose bedingt. Diese gehört zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit. Sie stellt einen komplexen Krankheitsprozess dar, der alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betreffen kann. Herzinfarkt, Schlaganfall und pAVK sind lediglich unterschiedliche Manifestationsformen ein und derselben Erkrankung (65). Die schwerste Form der pAVK ist der Gewebeuntergang mit drohender Amputation der betroffenen Extremität. Neben den großen peripheren Gefäßen sind vielfach auch kleinere, die Haut und Muskulatur versorgende Gefäße mit betroffen.

Entzündliche, genetische und traumatische Ursachen (insgesamt 5 % der pAVK-Fälle) werden mit zunehmendem Lebensalter immer seltener, dafür treten embolische Ereignisse (kardial oder arteriell) häufiger auf (66).

Die klinische Einteilung der pAVK gemäß der Symptomatik erfolgt hierzulande üblicherweise nach der Stadieneinteilung von Fontaine. Im angelsächsischen Raum und international wissenschaftlich gebräuchlich ist dagegen die Rutherford-Klassifikation. Tabelle 3-1 führt die Klassifikation der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien auf. Die klinischen Stadien werden auch mit den Begriffen „Claudicatio intermittens“ („unterbrochenes Hinken, Schaufensterkrankheit“) bzw. im Spätstadium „kritische Extremitätenischämie“ (critical limb ischemia, CLI) bezeichnet.

Neuerdings hat sich hierfür im internationalen Sprachgebrauch die Bezeichnung „chronic limb-threatening ischemia“ (CLTI) etabliert (67).

**Tabelle 3-1: Klassifikation der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien**

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200 m	I	1	leichte Claudicatio
II b	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige Claudicatio
		I	3	schwere Claudicatio
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

### 3.3 Allgemeine klinische Untersuchung: Inspektion, Palpation und Auskultation

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
3.1	Bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren soll erfragt werden: Treten bei Ihnen bei normalem Gehen Beinkrämpfe oder -schmerzen auf?	A	1	(67)	Starker Konsens
3.2	Als Basis-Untersuchung sollen Inspektion, seitenvergleichende Palpation, Auskultation der Extremitätenarterien sowie gegebenenfalls der Ratschow-Test durchgeführt werden.	A	2	(68)	Starker Konsens
3.3	Bei der Inspektion sollen Integrität, Turgor, Schweißbildung, Temperatur und Farbe der Haut, Muskelatrophie, Deformität sowie zusätzlich Sensibilität der Beine und orientierend der Gelenkstatus im Seitenvergleich beurteilt werden.	A	2	(69)	Starker Konsens
3.4	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK soll regelmäßig eine klinische Fußuntersuchung erfolgen.	A	1	(69, 70)	Starker Konsens
3.5	Bei klinischem Verdacht auf eine kritische Durchblutungsstörung (CLTI) soll unverzüglich eine weitere Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.	KE		(71)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die Diagnostik der Patientinnen und Patienten mit pAVK soll stadien- und patientenorientiert, zielgerichtet und hinreichend genau sein.

Am Beginn stehen die Anamnese mit Fokus auf die klinische Symptomatik (Stadieneinteilung, siehe Tabelle 3-1), kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten. Aufgrund der hohen Koinzidenz zwischen einer pAVK und Manifestationen der Atherosklerose an anderer Stelle (koronare Herzerkrankung, Karotisstenose/ischämischer Insult) erscheint es sinnvoll, nach kardiovaskulären Vorerkrankungen und Therapien zu fragen (7, 46).

Der typische Claudicatio-Schmerz ist ein reproduzierbarer belastungsabhängiger Muskelschmerz, der sich in der Regel in Ruhe nach wenigen Minuten Ruhepause rasch bessert. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Gefäßläsion kann er in der Glutealregion, der Oberschenkel-, Waden- und Fußmuskulatur auftreten. Die Schmerzen beeinträchtigen das Gehvermögen und die Claudicatio beschreibt die reduzierte Gehleistung. Damit ist zum einen die schmerzfremde und maximale Gehstrecke, aber auch die verminderte Schrittgeschwindigkeit gemeint. Während die Claudicatio-Beschwerden in der Wade leicht erkannt werden, werden belastungsabhängige Schmerzen in der Fußsohle oder in der Gesäßregion bei Verschlüssen der Unterschenkelarterien bzw. der Beckenarterien in der Routinediagnostik häufig nicht auf eine vaskuläre Ursache zurückgeführt.

Im Gegensatz zur CLTI ist bei der Claudicatio die Ruhedurchblutung der betroffenen Extremität ausreichend (Tabelle 3-1). In der Hausarztpraxis ist die gezielte Frage nach Claudicatio bei Risikopatientinnen und -patienten zu empfehlen (67, 72).

Bei der CLTI liegen Ruheschmerzen und/oder bereits trophische Haut- und Gewebeläsionen (Beininfarkt) vor. Ruheschmerzen betreffen stets die Region der „letzten Wiese“, d.h. meist den Vorfuß. Unter Beintiefelage kommt es häufig zu einer Linderung der Schmerzsymptomatik. Das Verhältnis zwischen Sauerstoffversorgung und dem metabolischen Bedarf der Muskel- und Weichteilgewebe ist in Ruhe nicht mehr ausreichend. Das kann zu einem Ödem führen, wenn Erkrankte beispielsweise in der Nacht das betroffene Bein aus dem Bett hängen lassen. Auch berichten einige Betroffene über eine Besserung nach dem Aufstehen, wenn sie ein paar Schritte laufen. Dies darf dann nicht als Ausschluss einer pAVK gewertet werden.

Bei der Inspektion sollten Hautveränderungen, Temperatur und Hautstatus, muskuläre und Reflex-Auffälligkeiten, orthopädische Fehlstellungen sowie Farbe, Behaarung und Umfang der betroffenen Regionen (obere/untere Extremität) im Seitenvergleich dokumentiert werden. Die Interdigitalräume sollten unbedingt in die Inspektion einbezogen werden. Außerdem sollte auf Ödeme geachtet werden (69).

Die Palpation umfasst die Untersuchung der peripheren Pulse im Seitenvergleich und die Erfassung der Hauttemperatur im Seitenvergleich. Bei der Auskultation werden die Auskultationspunkte abdominal und femoral erfasst. Hilfreich und einfach durchführbar ist die Überprüfung des Kapillarpulses an den unteren Extremitäten. Auch sollte die klinische Untersuchung zumindest einen orientierenden Test auf seitengleiche Motorik und Sensibilität einbeziehen. Dies gilt besonders für Personen mit einem Diabetes mellitus.

Eine alleinige Pulspalpation ist nicht ausreichend zur Detektion der pAVK. Besser wird die Vorhersagekraft, wenn die klinische Symptomatik einer Claudicatio und die Auskultation von iliacal-, femoral- und popliteal-Arterien ergänzt werden (68). Alleiniges Tasten der Pulse ist mit einer Sensitivität von 20 % für das Erkennen einer pAVK unzureichend und ist mit der Auskultation als Basisuntersuchung (Sensitivität: 75 %, Spezifität: 40 %) zu kombinieren.

Ein einfacher und hilfreicher Test ist die Ratschow-Lagerungsprobe, die keinen apparativen Aufwand bedeutet. Hierbei liegt die zu untersuchende Person auf dem Rücken, hebt die Beine in die Vertikale und führt für 2 Minuten kreisende Bewegungen im Sprunggelenk durch. Dann setzt sich die Person mit hängenden Beinen. Ist die Durchblutung normal, rötet sich der Fuß innerhalb von 5 Sekunden und in den nächsten 5 Sekunden kommt es zur Venenfüllung. Bei einer pAVK



kann es bereits bei den Fußbewegungen zu Schmerzen und einem Abblassen der Fußsohle kommen. In der Sitzphase kommt es zur verzögerten Rötung und verspäteten Venenfüllung. Die Evidenz für den Ratschow-Test bei Claudicatio ist anhand großer Studien nicht vorhanden, allerdings zeigt die klinische Erfahrung die Nützlichkeit dieser einfachen Untersuchung in der klinischen Überprüfung. Dies gilt insbesondere bei inkonsistenten oder unklaren Befunden bei Inspektion, Gefäßauskultation und Palpation.

Vielfach finden sich bei Erkrankten mit Claudicatio oder CLTI Begleiterkrankungen aus dem neurologischen und/oder orthopädischen Fachgebiet, welche die eindeutige diagnostische Zuordnung erschweren. Daher ist eine orientierende neurologische und orthopädische Anamnese und Untersuchung sinnvoll. Ebenso sind bei trophischen Störungen und Ulzerationen an der unteren Extremität andere Ursachen zu berücksichtigen (Tabelle 3-2).

**Tabelle 3-2: Ursachen einer Claudicatio Symptomatik der unteren Extremitäten**

<b>Ursachen</b>
<u>Vaskuläre Ursache</u> Arteriosklerose Periphere Embolie Kompressionssyndrome Vaskulitis Kongenitale oder erworbene Gefäßmissbildungen Fibromuskuläre Dysplasie Zystische Adventiadegeneration Venöse Claudicatio Pseudoxanthoma elastica Gefäßtumor Trauma oder Strahlenschaden
<u>Nicht vaskuläre Ursachen</u> Claudicatio spinalis Gelenkarthrosen Degenerative LWS Syndrome Nervale Kompressionssyndrome Myopathien

Gerade bei Menschen mit Diabetes und mit „diabetischem Fußsyndrom“ ist die Differenzierung zwischen Makroangiopathie und Neuropathie als Ursache der Läsion nicht einfach. In Tabelle 3-3 sind Kriterien aufgeführt, die bei der Differenzierung helfen können (70). Allerdings liegt häufig eine Kombination aus Angiopathie und Neuropathie vor.

Die regelmäßige professionelle Fußuntersuchung durch die Ärztin oder den Arzt, medizinisches Fachpersonal oder die entsprechend geschulten Erkrankten schärft das Problembewusstsein der Patientin bzw. des Patienten und zeichnet sich durch eine große präventive Bedeutung aus (70).

**Tabelle 3-3: Klinische Differenzierung zwischen Makroangiopathie und Neuropathie**

	<b>Neuropathie</b>	<b>Makroangiopathie</b>
<b>Haut</b>	trocken, warm, rosig, Venenfüllung auch bei 30° Hochlagerung ohne Farbänderung	atrophisch, dünn, kühl, blass-livid, Abblassen des Vorfußes bei Hochlagerung
<b>Gewebe</b>	Ödem häufig nachweisbar	eher selten
<b>Hyperkeratose</b>	ausgeprägt an druckexponierten Stellen, Risse im Fersenbereich	verlangsamtes Hautwachstum, sandpapierartige Hyperkeratose
<b>Nägel</b>	Mykosen, subunguale Blutungen	verdickt, Hyperonychie
<b>Zehen</b>	Krallen/Hammerzehen, Druckläsionen	keine Haare, livide, akrale Läsionen
<b>Fußrücken</b>	Atrophie der Musculi interossei	allgemeine Atrophie
<b>Fußsohle</b>	Hyperkeratosen, Rhagaden, Druckulcera	Haut in Falten abhebbar

### 3.4 Funktionelle Gefäßdiagnostik

#### 3.4.1 Knöchel-Arm-Index (ABI)

<b>Nr.</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Grad</b>	<b>LoE</b>	<b>Literatur</b>	<b>Konsensstärke</b>
<b>3.6</b>	Ein ABI-Wert von $\leq 0,9$ gilt als beweisend für das Vorliegen einer relevanten pAVK.	A	1	(73)	Starker Konsens
<b>3.7</b>	Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes (ABI) mittels nicht-invasiver Messung des Dopplerverschlussdrucks ist ein geeigneter Test zum Nachweis der pAVK.	A	1	(73, 74)	Starker Konsens
<b>3.8</b>	Für die Diagnose einer pAVK soll der ABI-Wert mit dem niedrigsten Knöchelarteriendruck maßgeblich sein.	A	1	(75, 76)	Starker Konsens

Neben Inspektion, Palpation und Auskultation gehört die dopplersonografische Messung der arteriellen Verschlussdrücke der A. dorsalis pedis und der A. tibialis posterior und ggf. der A. fibularis an der liegenden Patientin bzw. an dem liegenden Patienten und die Bildung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) zur orientierenden Basisuntersuchung des Gefäßstatus und dient zum Case-finding nach einer pAVK (46, 73). Generell wird ein ABI von weniger als 0,9 als beweisend für eine pAVK definiert. Ein ABI zwischen 0,90 und 1,0 in Ruhe kann eine pAVK jedoch nicht ausschließen. Die Sensitivität des ABI zur Diagnose einer pAVK liegt zwischen 61 % und 73 %, die Spezifität liegt zwischen 83 % und 96% (74, 77, 78).

Zur Messung werden unidirektionale Taschendopplergeräte und das bidirektionale continuous-wave-Dopplerverfahren mit akustischer und frequenzanalytischer Flussdarstellung verwendet. Die zu untersuchende Person sollte sich vor der Untersuchung nicht übermäßig angestrengt

haben (z.B. Fahrradfahrt, längeres Laufen). Nachdem die Person mindestens 10 min geruht hat, wird der systolische Blutdruck an beiden Armen gemessen. Ein Konsensusdokument empfiehlt die Verwendung des höheren Armdrucks, um das Risiko einer Fehleinschätzung zu minimieren (73). Sollte im Seitenvergleich der Arme eine Blutdruckdifferenz von mehr als 15 mmHg vorliegen, kann eine Stenose der A. subclavia vermutet werden, die dann einer weiteren Abklärung bedarf.

Da die Blutdruckmessung am Bein auskultatorisch nicht möglich ist, wird eine etwa 10-12 cm breite Blutdruckmanschette proximal des Knöchels aufgeblasen, und der systolische Druckwert sowohl an der A. tibialis posterior als auch an der A. tibialis anterior mit der Doppler-Sonde (8-10 MHz) gemessen. Bei Vorliegen einer pAVK vom Unterschenkeltyp kann die A. fibularis das dominante Gefäß für die Fußversorgung sein. In diesen Fällen empfiehlt sich auch die Messung dieses Gefäßes. Danach wird diese Messung am anderen Bein durchgeführt. Die Größe der Manschetten muss dem Arm- und Beinumfang angepasst sein. Dabei wird der Druck in Höhe der Blutdruckmanschette erfasst, nicht an der Sonde.

Neben der Doppler-Messung können auch Geräte zur semiautomatischen Blutdruckmessung bzw. andere Pulssensoren verwendet werden, da sie für diesen Zweck validiert und bereits in epidemiologischen Studien erfolgreich eingesetzt wurden (79).

Der ABI wird üblicherweise für jedes Bein berechnet als „niedrigster Knöchelarteriendruck geteilt durch Arterienarteriendruck“. Da es sich um einen Quotienten handelt, hat der Wert keine Dimension bzw. Maßeinheit. Die Verwendung ist exakter, um eine pAVK nachzuweisen, da auch eine reine pAVK der Unterschenkelarterien erfasst wird. Das erhöht die Sensitivität für das Erkennen einer relevanten arteriellen Verschlusskrankheit auf > 90 % bei einer vergleichbaren Spezifität von fast 100 % und senkt die Rate nicht identifizierter Hochrisikopatientinnen und -patienten (75, 76, 80, 81).

Die ABI-Grenzwerte wurden aus umfangreichen epidemiologischen Studien abgeleitet. Die Leitlinien der ESC (46), ACC/AHA (66), NICE (82), ESVM (83) wie auch die der TASC II (84) definieren den Schwellenwert bei 0,9.

Je niedriger der Wert, desto stärker ausgeprägt sind die atherosklerotischen Veränderungen im Bein und somit die Behinderung des Blutflusses (Tabelle 3-4). Claudicatio-Beschwerden können bei ganz unterschiedlichen ABI-Werten auftreten. Bei gut kollateralisierten proximalen Verschlüssen oder hämodynamisch grenzwertigen Stenosen können in einigen Fällen trotz pAVK ABI-Werte von > 0,9 abgeleitet werden. Eine Demaskierung gelingt durch Messung des ABI nach Belastung, wenn die peripheren Druckwerte > 20 % unter den Ausgangsruhedruck absinken und bis zur Normalisierung > 1 min benötigen, siehe auch Kapitel 3.8 Intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie (DSA) (73). Auch das Hinzuziehen eines monophasischen Frequenzspektrums nach Belastung erhöht die Sensitivität für eine in Ruhe maskierte pAVK (85).

Die kritische Ischämie gilt als entscheidender Prognosefaktor für das Abheilen einer peripheren Läsion und wird neben der klinischen Symptomatik durch einen ABI von < 0,5 und einem Pulsatilitätsindex  $\leq 1,2$  beschrieben (84).

Die Bestimmung des ABI kann ärztlich oder durch das medizinische Assistenzpersonal erfolgen. Ein umfangreicher systematischer Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Angiologen, Hausärzten und Assistenzpersonal bei gefäßgesunden Probanden zeigte, dass sich die von allen drei Untersuchergruppen gemessenen ABI-Werte bei einzelnen Erkrankten nicht unterschieden und auch die Varianz zwischen Wiederholungsmessungen mit ca. 8% gering war (86).

Trotz der hohen Genauigkeit muss man allerdings beachten, dass ein ABI-Wert von 0,9 durch den Messfehler in einem Bereich von 0,8 (per definitionem: krank) und 1,0 (per definitionem: gesund) liegt. Bei Personen, deren ABI sich in diesem Grenzbereich befindet, sollte eine Wiederholungsmessung zur Bestätigung durchgeführt werden.

### ABI bei Mediasklerose

Bei Menschen mit Diabetes kann der ABI in 10 - 30 % wegen einer Mönckeberg-Mediasklerose zur Diagnose der pAVK nicht verwendet werden (falsch hohe Werte > 1,3) (70).

Die Assoziation zwischen ABI und kardiovaskulärer Mortalität/Morbidität unterscheidet sich zwischen Menschen mit Diabetes und Menschen ohne Diabetes. Während Personen ohne Diabetes eine lineare Korrelation eines steigenden Risikos mit sinkendem ABI aufweisen, zeigt sich der Zusammenhang bei Personen mit Diabetes mit einer U-förmigen Kurve: Sowohl ein ABI < 0,9 als auch ein ABI > 1,3 geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (87).

Falsch hohe Druckwerte in der peripheren Knöcheldruckmessung finden sich neben der Mediasklerose bei peripheren Ödemen oder bei einem sog. „Fibularisbein“, d.h. Perfusion der Knöchelarterien ausschließlich durch eine durchgängige A. fibularis.

Ein permanent erhöhter systemischer Blutdruck > 250 mmHg erfordert zum Ausschluss einer Mediasklerose der Arterien die Durchführung einer Duplexsonografie der Arterien.

Als weitere sensitive Methode bei Mediasklerose ist der Pole-Test zu nennen, der anstelle der sphygmomanometrischen Technik durch passives Anheben des Beines den hydrostatisch ermittelten Druckwert der Großzehe oder A. dorsalis pedis als Maß verwendet (88).

**Tabelle 3-4: ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrads**

ABI-Wert	Schweregrad der pAVK
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
> 0,9	Normalbefund
0,75 - 0,9	leichte pAVK
0,5 - < 0,75	mittelschwere pAVK
< 0,5	schwere pAVK (kritische Ischämie)

Der ABI gilt als Prädiktor für die kardiovaskuläre Prognose. Dieser Punkt ist im Kapitel 2 Epidemiologie ausführlich diskutiert.

### 3.4.2 Zehen-Arm-Index (TBI)

Da die Mediasklerose die Digitalarterien weniger betrifft als die Unterschenkelarterien, gibt die Erfassung des Großzehendruckes bei Werten  $\leq 30$  mmHg einen zusätzlichen Hinweis auf das Vorliegen einer kritischen Ischämie. Der Zehendruck liegt etwa 30 mmHg unter dem systolischen Knöcheldruck und der pathologische Zehen-Arm-Index beträgt 0,7 und weniger (89).

Im Gegensatz zum ABI weist der TBI (Toe-Brachial-Index) eine lineare Assoziation zu kardiovaskulären Ereignissen auf und weicht somit von der U-förmigen Beziehung des ABI bei Mediasklerose ab (90). Er sollte daher ergänzend bei unplausiblen Messwerten des ABI angewandt werden. Bei ABI-Werten zwischen 0,9 und  $\leq 1,4$  sind ABI und TBI unabhängig eines koinzidenten Diabetes mellitus stark positiv miteinander assoziiert (91).

Während der ABI-Schwellenwert von 0,9 als Risikoindikator vielfach validiert ist, ist der TBI-Grenzwert von 0,7 allerdings weniger gut wissenschaftlich belegt und bedarf weiterer Validierung (89).

### 3.4.3 Dopplerfrequenzspektrum

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
3.9	Bei nicht plausiblen ABI-Werten oder Werten > 1,3 sollen ergänzende Methoden wie TBI und Dopplerfrequenzspektrum eingesetzt werden.		KE	(73, 89, 92)	Starker Konsens
3.10	Zur Risikovalidierung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes und mit einem ABI >1,3 soll die Messung des TBI erfolgen.		KE	(70, 89)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Als wertvoller zusätzlicher Parameter erweist sich die Mitbeurteilung des Dopplerfrequenzspektrums (93). Der continuous-wave Doppler (cw-Doppler) oder pulsed-wave Doppler (pw-Doppler) macht den Blutfluss unter Nutzung des Dopplereffektes sichtbar. In der Regel wird hierzu eine Stiftsonde verwendet und der Blutfluss an der A. femoralis communis, A. poplitea sowie A. tibialis anterior und posterior abgeleitet. Im Normalfall ist die Dopplerkurve in den Extremitätenarterien triphasisch (systolisch antegrader Fluss, diastolischer Rückstromanteil „Dip“ und diastolisch antegrader Fluss). Liegt dem Messpunkt voran geschaltet eine Stenose vor, kommt es poststenotisch zur Vasodilatation und zum Verlust des diastolischen Dips. Bei einer starken Behinderung der Perfusion wie hinter einem Gefäßverschluss kommt es zur maximalen Vasodilatation mit systolisch-diastolischem antegraden Fluss (Abbildung 3-1).

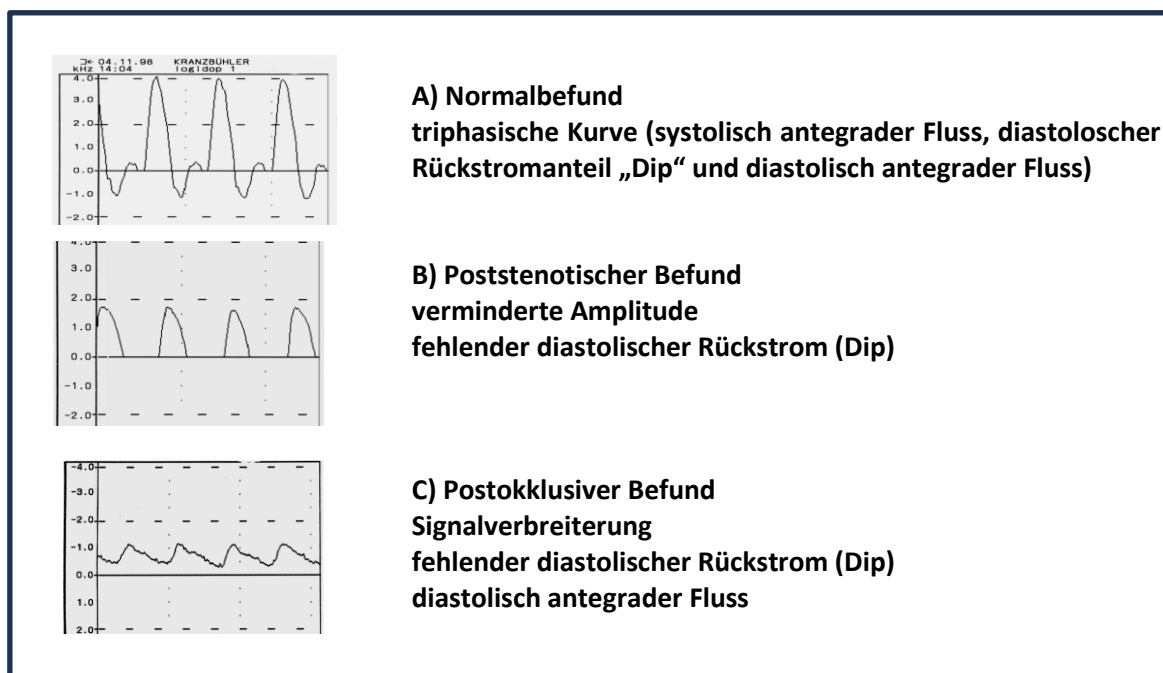


Abbildung 3-1: cw-Dopplerkurven bei Normalbefund (A), poststenotischem Befund (B) und postokklusivem Befund (C).

In einer Untersuchung wiesen ein Drittel der Erkrankten mit Unterschenkelarterien-verschlüssen normale Ruhe- und Belastungs-ABI Werte auf und durch Heranziehen des Kriteriums "monophasische Dopplerfrequenzkurve" konnte eine relevante pAVK erkannt werden (78, 94). Die klassische monophasische Dopplerfrequenzkurve an der A. femoralis communis zeigte bei Erkrankten mit signifikanten aortoiliacalen Läsionen einen hohen positiven prädiktiven Wert von

92 % (92). Neben einem ABI-Wert > 1,3 weist ein normaler ABI mit abgeflachter Dopplerpulscurve (Reduktion der Pulsatilität) ebenfalls auf das Vorliegen einer Mediasklerose hin.

### 3.4.4 Oszillografie

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
3.11	Die elektronische Oszillografie ist eine hilfreiche Zusatzuntersuchung und unabhängig vom Vorliegen einer Media-sklerose.		KE	(70)	Starker Konsens

KE: Konsensusempfehlung

Als weitere nicht-invasive Methoden ist die Oszillografie bei bestimmten Fragestellungen (z.B. Vorliegen einer Mediasklerose) hilfreich. Vorteil der mechanischen und elektrischen Oszillografie ist die schnelle und einfache Durchführbarkeit mit Bestimmung der Verschlusslokalisation (95). Beurteilt werden Kurvenform, Amplitudenhöhe und Gipfelzeit im Seitenvergleich. Die Pulskurvenform erlaubt eine rasche Aussage zum Vorliegen einer vorangeschalteten peripheren Durchblutungsstörung und zum Schweregrad der Perfusionsstörung. Die elektronische Oszillografie hat den Vorteil, dass sie zeitgleich eine Messung beider Beine erlaubt und gut standardisiert ist. Die Messung erfolgt in der Regel in Form der automatischen segmentalen Druckmessung über den Extremitätenarterien. Die Methode zeichnet sich durch eine geringe Untersucherabhängigkeit und gute Delegierbarkeit an das medizinische Assistenzpersonal aus.

Das Verfahren ist semiquantitativ und Fehlerquellen sollten berücksichtigt werden. Es wird die Summe der pulsierenden Gefäßsegmente in der Manschette erfasst. Allerdings können einseitige Ödeme zu einer falschen Amplitudenreduktion oder Vena saphena magna in situ Bypässe zu einer falschen Amplitudenzunahme im Seitenvergleich führen.

Eine weitere hilfreiche Untersuchung ist die Messung der akralen Perfusion mittels arterieller optischer Pulsoszillografie (OPO). Diese Messung erlaubt die Ableitung einer arteriellen Pulscurve an Zehen und Fingern. Die OPO ergänzt die arterielle Untersuchung und findet im klinischen Alltag vor allem bei der Diagnostik funktioneller Syndrome (z.B. Raynaud Phänomen) der Hände Anwendung. An den Zehen kann eine starke Verhornung die Messung erschweren.

### 3.4.5 Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcPO<sub>2</sub>)

Zur Abschätzung des Amputationsrisikos bei kritischer Ischämie kann zusätzlich die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (tcPO<sub>2</sub>) herangezogen werden. Die kritische Ischämie ist als tcPO<sub>2</sub>-Wert < 30 mmHg bei der liegenden Patientin bzw. bei dem liegenden Patienten definiert, ist allerdings von mehreren Einflussgrößen (z.B. Hautbeschaffenheit, Anämie, Sauerstoffsättigung des Blutes u.a.) abhängig und die Datenlage dazu mangelhaft. Außerdem sollte man beachten, dass die Richtwerte bei den einzelnen Gerätetypen variieren können.

Die Messung erfolgt zunächst im Liegen. Man wählt eine möglichst intakte Hautstelle in der Nähe der Läsion aus. Wenn sich der Wert im Liegen eingependelt hat, wird die Messung im Sitzen wiederholt. Dies erlaubt es, den Effekt der Orthostase auf die Perfusion zu erfassen.

Ein tcPO<sub>2</sub> < 40 mmHg geht mit einer erhöhten Komplikationsrate nach einer Amputation einher, ein tcPO<sub>2</sub> < 20 bis 30 mmHg stellt einen unabhängigen Prädiktor für Wundheilungsstörungen dar (OR 3,21; 95 % KI 1,07-9,69). Bei tcPO<sub>2</sub>-Werten < 10 mmHg beträgt das Amputationsrisiko 70 % (96). Kommt es bei Änderung der Beinposition wie oben beschrieben nicht zum Anstieg des tcPO<sub>2</sub>-Wertes, ist eine schlecht kompensierte kritische Ischämie wahrscheinlich (97). Durch Temperaturänderungen der Messsonde (37°C bzw. 44°C) und Sauerstoffinhalation kann die

reaktive Hyperämie zur Beurteilung der Hautdurchblutung herangezogen werden. Bei einer Wunde mit Entzündung kommt es nicht selten zur Rötung und Überwärmung der Haut. Dies muss bei der Interpretation der Messwerte berücksichtigt werden. Empfehlenswert ist zudem die Messung an mindestens 3 unterschiedlichen Positionen der betroffenen Extremität, um die Aussagekraft zu erhöhen. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Messmethode ist vor allem bei der CLTI die Kombination mehrerer Untersuchungsverfahren (Klinik, Dopplermethoden, Kapillarmikroskopie, tcPO<sub>2</sub>-Messung u.a.) sinnvoll zur Quantifizierung der Durchblutung und Beurteilung der Heilungschancen. In den letzten Jahren hat sich bei Betroffenen mit ischämischen Wunden die Verwendung des „Wound, Ischemia, and foot Infection“ (WIFI) Score etabliert (46, 71). Hierbei finden die Wundsituation, ABI, Knöchel- oder Zehendruck bzw. tcPO<sub>2</sub> Berücksichtigung (Tabelle 3-5). Ein hoher Score korreliert mit dem Risiko einer Major Amputation.

**Tabelle 3-5: Ermittlung des Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) Scores.**

Komponente	Score	Beschreibung		
W (Wunde)	0	Kein Ulcus (ischämischer Ruheschmerz)		
	1	Kleines, flaches Ulcus dist. Bein oder Fuß, keine Gangrän		
	2	Tiefes Ulcus mit freiliegenden Knochen, Gelenk oder Sehnen		
	3	Ausgedehntes Ulcus / Gangrän		
I (Ischämie)	0	ABI ≥ 0,80	Knöcheldruck (mmHg) > 100	Zehendruck oder tcPO <sub>2</sub> (mmHg) ≥ 60
	1	0,60 - 0,79	70 - 100	40 - 59
	2	0,40 - 0,59	50 - 70	30 - 39
	3	< 0,40	< 50	< 30
fi (Fußinfektion)	0	Keine Symptome / Zeichen einer Infektion		
	1	Lokale Infektion auf Haut und Subcutis beschränkt		
	2	Lokale Infektion, Beteiligung tieferer Schichten		
	3	Systemische Inflammationslast		

**Tabelle 3-6: Ermittlung des 1-Jahres Amputationsrisikos anhand des Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) Scores.**

	I0				I1				I2				I3			
W0	grün	grün	gelb	orange	grün	gelb	orange	rot	gelb	gelb	orange	rot	gelb	orange	orange	rot
W1	grün	grün	gelb	orange	grün	gelb	orange	rot	gelb	orange	rot	rot	orange	orange	rot	rot
W2	gelb	gelb	orange	rot	orange	orange	rot	rot	orange	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
W3	orange	orange	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
	f10	f11	f12	f13	f10	f11	f12	f13	f10	f11	f12	f13	f10	f11	f12	f13

W=Wunde, I=Ischämie, fi=Fußinfektion

Amputationsrisiko: grün=sehr gering, gelb=gering, orange=moderat, rot=hoch

### 3.5 Belastungsuntersuchungen

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
3.12	Die standardisierte Gehstreckenbestimmung soll zur objektiven Erfassung der absoluten (maximalen) und schmerzfreien Gehstrecke und zur Differentialdiagnostik zwischen vaskulärer und nicht-vaskulärer Claudicatio und zur Verlaufskontrolle der Claudicatio eingesetzt werden.	KE		(98)	Starker Konsens
3.13	Die standardisierte Gehstreckenbestimmung erlaubt bei typischen Claudicatio-Beschwerden und normalem bzw. grenzwertigem ABI in Ruhe die Demaskierung einer pAVK.	KE		(98)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Bei Erkrankten mit Claudicatio sind zur Objektivierung der klinischen Symptome und zur Behandlungskontrolle Belastungsuntersuchungen indiziert. Insbesondere die Gehstreckenmessung auf der Ebene mittels Metronoms sowie die standardisierte Gehstreckenbestimmung mittels Laufbandergometrie haben sich im klinischen Alltag etabliert.

Erforderlich ist die Messung des Knöcheldrucks in Ruhe und anschließend die Bestimmung der Gehstrecke unter möglichst standardisierten Bedingungen (z.B. auf einem Laufband mit 3,2 km/h und 12 % Steigung nach dem Constant Load Protokoll) (98). Dokumentiert werden die schmerzfreie und absolute (maximale) Gehstrecke, die Gehzeit und der Knöcheldruck nach Belastung. Wichtig ist die sofortige Messung des Knöcheldrucks nach Belastung, da die Druckänderungen flüchtig sind und sich die Beinperfusion nach der Ischämie rasch wieder normalisiert. Das kann man klinisch gut an der schnellen Besserung der Symptome beim Stehenbleiben merken, der die Erkrankung ihren Namen „Schaufensterkrankheit“ im Volksmund verdankt. Um jeden Zeitverzug nach Belastung zu vermeiden ist es hilfreich, die Stelle am Knöchel zu markieren, an der die Druckmessung in Ruhe am besten möglich war. Es sollte außerdem immer das schlechtere Bein, das zuerst symptomatisch war, gemessen werden. Eine Abnahme des ABI um 20 % oder ein Abfall des Knöcheldrucks um mehr als 30 mmHg gilt als beweisend für das Vorliegen einer pAVK (73, 78). Bei der oszillometrischen Messung ist der Vorteil, dass die Ischämiedauer dokumentiert wird und die Messung zeitgleich an beiden Beinen erfolgt. Bei der Belastungsuntersuchung sollte man bedenken, dass eine hohe Koinzidenz zwischen einer pAVK und der koronaren Herzerkrankung besteht. Es ist daher immer auch mit kardialen Notfällen bei der Belastung zu rechnen und es sollte eine entsprechende Notfallausstattung (z.B. Defibrillator) vorhanden sein.

Sofern kein Laufband zur Verfügung steht, kann die Gehübung unter Aufsicht durch schnelles Gehen im Flur auf einer definierten Strecke erfolgen (Walking Distance). Personen, bei denen keine Laufbanduntersuchung oder kein schnelles Gehen in der Ebene möglich ist, können zudem alternativ auch mittels aktiver Plantarflexion untersucht werden. Die Befunde korrelieren sehr gut mit denen der Laufbandergometrie.

Bei Personen mit Mediasklerose können die Knöcheldruckwerte auch nach Belastung nur eingeschränkt verwertet werden. Gerade in diesem Fall ist es sinnvoll, alternativ eine Oszillografie am Unterschenkel vor und nach Belastung durchzuführen (99).



**Tabelle 3-7: Differentialdiagnostik der Claudicatio (84)**

Krankheitsbild	Lokalisierung	Prävalenz	Beschreibung	Effekt von Bewegung	Effekt von Ruhe	Effekt der Haltung	Andere Merkmale
Claudicatio der Wade	Wadenmuskel	3-5 % der erwachsenen Population	Krämpfe, Schmerzen	Reproduzierbarer Beginn	Klingt schnell ab	keiner	Bei Belastung atypische Beinsymptome möglich
Claudicatio von Oberschenkel und Gesäß	Gesäß, Hüfte, Oberschenkel	selten	Krämpfe, Schmerzen	Reproduzierbarer Beginn	Klingt schnell ab	keiner	Impotenz; normale Fußpulse bei isolierter Erkrankung der Iliakalarterien möglich
Claudicatio des Fußes	Fußgewölbe	selten	Starke Schmerzen bei Belastung	Reproduzierbarer Beginn	Klingt schnell ab	keiner	Kann auch als Taubheitsgefühl auftreten
Chronisches Kompartmentsyndrom	Wadenmuskeln	selten	Enge, schneidende Schmerzen	Nach erheblicher Anstrengung (Jogging)	Klingt sehr langsam ab	Linderung bei Hochlagerung	Vor allem bei sehr muskulösen Sportlern
Venöse Claudicatio	Gesamtes Bein, am stärksten in der Wade	selten	Enge, schneidende Schmerzen	Nach dem Gehen	Klingt langsam ab	Schnelle Linderung bei Hochlagerung	Anamnese mit tiefer iliofemoraler Venenthrombose, Hinweise auf einen venösen Verschluss, Ödem
Nervenwurzelkompression	Strahlt das Bein hinab	häufig	Scharfe, einstrahlende Schmerzen	Ausgelöst durch Sitzen, Stehen oder Gehen	Oft in Ruhe vorhanden	Besserung durch Haltswechsel	Anamnestiche Rückenbeschwerden; Verschlechterung im Sitzen; Erleichterung in Rückenlage oder im Sitzen
Symptomatische Baker-Zyste	Kniekehle, die Wade abwärts	selten	Schwellung, Druckschmerz	Bei Belastung	In Ruhe vorhanden	Keiner	Nicht intermittierend
Hüftarthrose	Laterale Hüfte, Oberschenkel	häufig	Schmerzen	Nach unterschiedlich starker Belastung	Klingt nur langsam ab	Besserung durch Entlastung	Unterschiedliche Symptome; Bekannte degenerative Arthritis
Spinalstenose	Oft beidseits Gesäß, posteriores Bein	häufig	Schmerzen und Schwäche	Kann eine Claudicatio nachahmen	Unterschiedliche Linderung, kann über langen Zeitraum abklingen	Besserung durch Beugung der Lendenwirbelsäule	Verschlechterung im Stand und bei gestreckter Wirbelsäule
Fuß-/Knöchelarthrose	Knöchel, Fuß, Fußgewölbe	häufig	Schmerzen	Nach unterschiedlich starker Belastung	Klingt nur langsam ab	Besserung durch Entlastung möglich	Unterschiedlich, kann abhängig vom Aktivitätsniveau oder in Ruhe auftreten

Die Erfolgsbeurteilung einer Behandlung der Claudicatio lässt sich mit Hilfe der Belastungsuntersuchungen objektiv quantifizieren. Die Ausgangswerte der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke oder die absolute Gehzeit dienen als Vergleichsparameter der Gehfähigkeit des

Patienten mit pAVK. Zur Beurteilung der Therapie können neben der objektivierten Belastung mittels Gehzeit und Gehstrecke auch patientenbasierte validierte erkrankungsspezifische Fragebögen herangezogen werden (z.B. Medical Outcome Short Form SF-36, Walking Impairment Questionnaire WIQ).

Die Belastungsuntersuchungen spielen eine wichtige Rolle in der Differentialdiagnostik der Claudicatio. Gerade muskuloskelettale oder neurologische Erkrankungen wie die Spinalkanalstenose können belastungsabhängige Beschwerden verursachen, die denen der vaskulären Claudicatio ähnlich sind. Die wichtigsten Differentialdiagnosen der Claudicatio und deren Befunde sind in der folgenden Tabelle 3-7 aufgeführt.

Alle nicht-invasiven diagnostischen Methoden haben Stärken und Fehlerquellen, daher ist es sinnvoll mehrere Untersuchungsmethoden zu kombinieren. Stärken und Limitationen sind in Tabelle 3-8 aufgeführt.

**Tabelle 3-8: Vorteile und Limitationen verschiedener Untersuchungsmethoden.**

<b>Methode</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
ABI	Schnell, kostengünstig, einfach	Pathologisch erhöht oder falsch-negative Werte bei Mediasklerose
Laufbandergometrie	Differenzierung Claudicatio und Pseudoclaudicatio pAVK Diagnostik bei normalem Befund in Ruhe („maskierte pAVK“) Objektivierung einer Claudicatio in Relation zu den Beschwerden	Laufband zur genauen Quantifizierung notwendig Notwendige Logistik bei Belastungstest (Notfallwagen, etc.)
cw-Dopplersonografie	Etagenlokalisierung, Schweregrad-Einteilung, Progression Lokalisation von Durchblutungs-Störungen bei Mediasklerose Quantitative Daten nach erfolgreicher Revaskularisation	Bei Beckenstenosen Beurteilung der weiteren Beinstrombahn eingeschränkt Keine Darstellung der Anatomie Probleme bei torquierten oder stark verkalkten Gefäßen
Elektronische Oszillografie	Etagenlokalisierung hämodynamisch relevanter Strombahnhindernisse Gut reproduzierbar seitengleiche Messung unabhängig von Mediasklerose	Semiquantitatives Verfahren Limitiert bei schweren Ödemen, großflächigen Ulcerationen
Perkutaner O <sub>2</sub> -Partialdruck	Prognoseparameter bei Ulcerationen Hilfe bei Entscheidung zur Revaskularisation Unabhängig von Mediasklerose	Multiple Fehlerquellen: Z.B. Ödem, chronisch venöse Insuffizienz, Vaskulitiden, Dermatosklerose, Hautdefekte

### 3.6 Farbkodierte Duplexsonografie (FKDS)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
3.14	Die farbkodierte Duplexsonografie (FKDS) soll als diagnostische Methode der ersten Wahl zur Abklärung der Aorta und ihrer Äste, sowie der Becken- und Beinarterien eingesetzt werden. Ihre Aussagekraft ist von der Expertise des Untersuchers, der technischen Möglichkeiten des Gerätes und den individuellen Gegebenheiten der Erkrankten abhängig.	KE		(100)	Starker Konsens
3.15	Sind die duplexsonografischen Befunde bei symptomatisch Erkrankten mit gegebener Therapieindikation nicht eindeutig, sollen zusätzliche bildgebende Verfahren (MRA, CTA) eingesetzt werden.	KE		(101)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die duplexsonografische Untersuchung der Gefäße hat sich zur weichenstellenden diagnostischen Methode in allen Bereichen des gefäßmedizinischen Alltags entwickelt. Für die Stufendiagnostik der pAVK nimmt sie eine Schlüsselrolle in der Therapieplanung vor invasiven Maßnahmen ein. Sowohl für atherosklerotische wie auch nicht-atherosklerotische Gefäßerkrankungen ist sie die diagnostische bildgebende Methode der Wahl.

Die farbkodierte Duplexsonografie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die bei pAVK auch als alleinige Modalität eine erfolgreiche offen-chirurgische oder endovaskuläre Rekanalisation ermöglicht. Dies zeigte eine retrospektive Auswertung intraoperativer bzw. periinterventioneller DSA-Bilder von 4.783 Betroffenen mit infrainguinalen TASC C/D Läsionen, bei denen die FKDS mit 97 % Sensitivität und 98 % Spezifität erfolgreich als alleinige diagnostische Methode zur Therapieplanung und -entscheidung bzgl. Bypass-OP oder endovaskulärer Therapie fungierte (100).

Es können wichtige differentialdiagnostische Erkrankungen wie Vaskulitiden, muskuläre Kompressionssyndrome, aneurysmatische Gefäßverschlüsse oder die seltene zystische Adventitiadegeneration erfasst werden. Die Duplexsonografie ist flächendeckend verfügbar, nicht-invasiv, beliebig wiederholbar und biologisch inert. Sie besitzt in der Hand eines erfahrenen Untersuchers eine hohe Sensitivität und Spezifität (101, 102) und erlaubt bei zweifelsfreiem Befund eine sichere Planung der notwendigen therapeutischen Schritte (konservative Therapie, Katheterintervention, Bypass) (100).

Durch die pw-Doppler/Farbinblendung sind umfassende Aussagen zur Hämodynamik von Stenosen und Verschlüssen möglich (103), lassen sich wertvolle und aussagefähige direkte und indirekte Flussparameter erheben (92) und fügen sich bei Anwendung durch Gefäßmediziner in den zuvor erhobenen angiologischen Untersuchungs- und Befundstatus ein. Nachteilig sind die Untersucherabhängigkeit, die Störung durch Artefakte (Mediasklerose/Verkalkungen) und mögliche Einschränkungen durch die Patientenanatomie in der aortoiliakalen Gefäßachse (bauchbetonte Adipositas, Darmgasüberlagerung).

Im Falle einer guten duplexsonografischen Beurteilbarkeit der Gefäßstrombahn und Indikation zur interventionellen Therapie der pAVK ist eine Duplexsonografie vor einer in Interventions-

bereitschaft durchgeführten Angiografie ausreichend.

Die Verwendung von ultraschallgängigen Kontrastmitteln kann die Aussagekraft der duplexsonografischen Befunde weiter verbessern. Ein routinemäßiger Einsatz ist allerdings nicht erforderlich.

Darüber hinaus ist die Sonografie sinnvoll, um geeignete Venen für eine geplante Bypass-Operation zu beurteilen. Hierbei ist besonders die Beurteilung der Vene saphena magna für die Planung einer Revaskularisation wichtig. Darüber hinaus ist die Duplexsonografie hervorragend für die Verlaufskontrolle nach peripherer Bypass-Anlage und die frühe Detektion von Stenosen geeignet (104).

Der angiologische Status und der Duplexbefund sind sinnvollerweise in einen diagnostischen Algorithmus (Abbildung 3-2) einzubauen, der je nach Verfügbarkeit die lokalen Verhältnisse zu berücksichtigen hat.

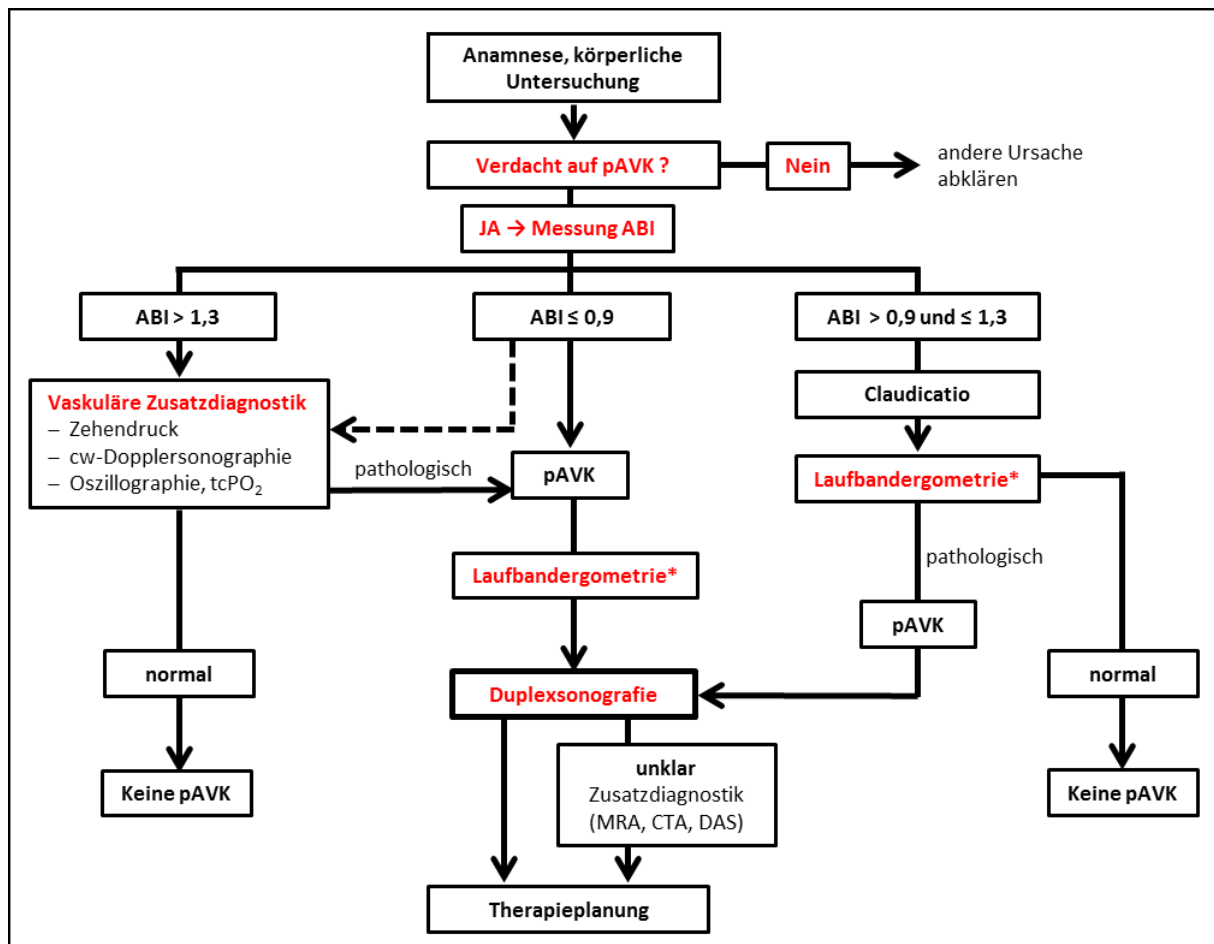


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Diagnostik der pAVK

\*nicht bei Vorliegen von Wunden

### 3.7 Diagnostik der pAVK mittels CT-Angiografie (CTA) und MR-Angiografie (MRA)

Mit der Weiterentwicklung der Multidetektor-CT hat sich die Bildqualität der CT Angiografie (CTA) peripherer Becken- und Beinarterien (BBA) weiter verbessert. Nachgeordnete Bildverarbeitungsprogramme erzeugen sehr gut beurteilbare und übersichtliche 2D- und 3-D Darstellungen.

Meta-Analysen zeigen für die CTA der BBA im Vergleich zur intraarteriellen Digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) durchgängig hohe Sensitivitäten (92 % - 99 %) und Spezifitäten

(91 % - 97 %) bei der Detektion > 50%iger Stenosen (101, 105, 106, 107, 108). In einer Meta-Analyse von 20 Studien mit 957 Personen fanden sich hinsichtlich Sensitivitäten und Spezifitäten bei Läsionen aortoiliakal, femoropopliteal und cruropedal keine Unterschiede (107).

In die Bildanalyse müssen transversale Quellbilder einbezogen werden, um Stenosen zuverlässig zu graduieren und Über- oder Unterschätzungen der Stenosegrade zu vermeiden.

Nachteile der CTA sind die Notwendigkeit der intravenösen Applikation jodhaltiger Kontrastmittel und die Exposition mit ionisierender Strahlung.

In der CT werden Wandkalkifikationen sehr deutlich dargestellt. Für die Therapieplanung ist dies von Vorteil. In der Graduierung von Stenosen kleinkalibriger, z.B. cruropedaler Arterien kann dies zur Überschätzung von Stenosegraden führen (109). Ursache ist der sogenannte Blooming-Effekt, durch den Verkalkungen prominent dargestellt werden.

Zur Darstellung der BBA vom aortoiliakalen bis zum cruropedalen Segment in der **Magnetresonanztomografie (MRA)** sind bis vor wenigen Jahren im Hinblick auf praktische Anwendungen ausschließlich kontrastgestützte (contrast enhanced) Untersuchungstechniken (**ceMRA**) mit nativen und kontrastangehobenen 3D-Gradientenechosequenzen und anschließender Bildsubtraktion erforderlich gewesen. Andere, kontrastmittelfreie Untersuchungstechniken wie die Time of Flight (TOF)-Angiografie oder die Phasen-Kontrast (PC)-Angiografie waren für die großen Untersuchungslängen ungeeignet. Metaanalysen zeigten für die ceMRA der CTA vergleichbar hohe Sensitivitäten (93 % - 99 %) und Spezifitäten (94 % - 99 %) in der Detektion von Stenosen über 50 % (101, 108, 110). Bei Betroffenen mit Diabetes und mit dominant peripheren Läsionen betrug in einer Metaanalyse von 3 Studien mit 83 Personen die gepoolte Sensitivität 86 % und die Spezifität 93 % (111). Vorteile dieser Untersuchungstechnik sind neben der hohen Genauigkeit in der Detektion von Stenosen und Verschlüssen die für die Therapieplanung übersichtlichen 2D und 3D Darstellungen, die mittels weitgehend automatisierter Bildnachbearbeitungen erzeugt werden. Eine subtile Bildanalyse unter Nutzung der 3D-Nachverarbeitung mit Darstellung von Bifurkationen in unterschiedlichen Angulationen ist aber auch hier erforderlich, um Überschätzung der Stenosegrade zu vermeiden.

Die ceMRA ist eine Untersuchungstechnik, bei der es für die Bildqualität entscheidend ist, dass zwischen nativer Akquisition und kontrastangehobener Akquisition keine Bewegung erfolgt, da dies Artefakte bei der Bildsubtraktion verursacht. Der zweite Faktor ist eine optimale zeitliche Erfassung des Kontrastmittelbolus in der Phase der arteriellen Füllung. Die arterielle Kontrastierungsphase kann ggf. auch einseitig verzögert sein, sodass venöser Rückstrom überlagert, und sie kann insbesondere an den Unterschenkeln zeitlich different sein bei vorgeschalteten flussbehindernden Läsionen. Für diese Situationen hat sich die zeitaufgelöste ceMRA in der klinischen Anwendung bewährt (112). Hierbei werden zahlreiche Messungen (meist 12 - 16 Phasen) nacheinander mit 3 - 5 sec Dauer akquiriert und damit die arterielle Kontrastierungsphase optimal erfasst. Dieses Verfahren ist besonders zur Darstellung der Unterschenkelarterien geeignet und lässt sich gut mit der üblichen ceMRA kombinieren (113).

Seit 2017 erschienen klinische Studien mit Darstellung peripherer BBA in den für die pAVK-Diagnostik erforderlichen langen Untersuchungsstrecken mittels **MRA-Techniken ohne Gabe von Kontrastmittel**. Insbesondere die **QUISS** (Quiescent-Interval Single-Shot) -Technik wurde in mehreren Studien im Vergleich zur DSA evaluiert (114, 115, 116, 117, 118). Für die Detektion von > 50%igen Stenosen wurden Sensitivitäten von 72 % - 89 % und Spezifitäten von 80 % - 97 % ermittelt.

Dabei zeigte sich in der QUISS-MRA kein Qualitätsunterschied zwischen aortoiliakalen, femoropoplitealen und infrapoplitealen Segmenten (114). Die QUISS-Technik wurde bereits 2010 beschrieben (119) und ist heute unter den kontrastmittelfreien MRA-Techniken die in Studien für die Diagnostik der BBA bevorzugte Methodik (120). Die Untersuchungszeit ist mit < 30 min der einer ceMRA vergleichbar (121). In der klinischen Routine wird die Methodik noch nicht umfassend genutzt.

Auch Darstellungen von Wandverkalkungen peripherer Arterien sind in der MRT möglich geworden. Hierzu ist die **PDIP-SOS** (Proton Density-weighted, InPhase Stack of Stars) -Technik evaluiert worden (118). Die Intensität von Wandverkalkungen wird verglichen zur CTA vermindert dargestellt. In Zusammenschau von QUISS- und PDIP-SOS-Darstellungen ließ sich die Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Stenosen erhöhen (118).

MRT-Techniken ohne Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel sind insbesondere für Personen mit chronischer Niereninsuffizienz Grad IV und V mit und ohne Dialysepflichtigkeit von Bedeutung, da in dieser Subpopulation ein erhöhtes Risiko für eine Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) besteht (siehe unten). Weitere Studien und schrittweiser klinischer Einsatz sind daher zu empfehlen.

Wenn Einschränkungen der Verträglichkeit jodhaltiger- und gadoliniumhaltiger Kontrastmittel bestehen, sollte die Möglichkeit der kontrastmittelfreien QUISS-MR-Angiografie als vergleichbar gute Alternative genutzt werden.

Wenn die Ergebnisse der Duplex-Sonografie für notwendige Therapieentscheidungen, insbesondere die Verfahrenswahl zur Revaskularisation nicht ausreichend sind, sollte vor invasiver Therapie ein zweites bildgebendes Verfahren zum Einsatz kommen. Dazu sind CTA und MRA geeignet. Bei kritischer Ischämie ist nach Ausschluss relevanter suprainguinaler Einstromhindernisse und Nachweis einer stenosefreien A. femoralis communis die antegrade Katheterangiografie in Interventionsbereitschaft ein effektives und zeitsparendes Vorgehen.

Die CTA ist limitiert bei Erkrankten mit erhöhtem Risiko für ein kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen (ANV), bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz Grad 2 oder höher, manifester Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus. Weitere Einschränkungen bestehen bei bekannter Kontrastmittelunverträglichkeit und im Falle jüngerer Betroffener infolge der Strahlenexposition.

Die Anwendbarkeit der **MRA** ist durch allgemeine und im Hinblick auf die Gefäßdiagnostik besondere Bedingungen limitiert. Personen mit implantierten Herzschrittmachern oder Defibrillatoren können nur untersucht werden, wenn diese MR-tauglich sind und definierte Rahmenbedingungen (siehe Empfehlungen der Fachgesellschaften DGK und DRG) eingehalten werden. Metallhaltige Implantate wie Cochleaimplantate, Stimulatoren und Pumpen müssen im Einzelfall auf MRT-Kompatibilität - auch im Hinblick auf die Feldstärke des MRT (1,5 T oder 3 T) - geprüft werden. Bei Klaustrophobie kann trotz Prämedikation eine Untersuchung unmöglich sein. Gelenkimplantate an unteren Extremitäten führen zu Signalauslöschungen der benachbarten Gefäße. Stentimplantate stellen zwar keine Kontraindikation dar, können aber hinsichtlich von in-Stent-Restenosen in der MRA nicht zuverlässig beurteilt werden. Hier ist die Duplexsonografie Methode der Wahl und die CTA ist ggf. gegenüber der MRA zu bevorzugen. Bei Personen mit mangelnder Kooperationsfähigkeit, insbesondere mit Bewegungsunruhe, z.B. beim restless legs-Syndrom, ist eine mangelhafte Bildqualität infolge von Artefakten nach Bildsubtraktion vorhersehbar und die CTA sollte der MRA vorgezogen werden. Das Risiko der Unverträglichkeit mit allergieähnlichen Nebeneffekten ist bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln etwa 6- bis 8-fach geringer als bei jodhaltigen Kontrastmitteln. Gadoliniumretentionen können bei hochgradig niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten zur nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) führen (s.u.); daher ist eine ceMRA bei Personen mit einer eGFR von  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  nur bei zwingender Indikation vertretbar und sollte mit einer zeitnahen Dialyse nach Kontrastmittelexposition einhergehen.

### **Nebeneffekte und Risiken jodhaltiger Kontrastmittel (KM)**

Nach Applikation jodhaltiger KM können als Nebeneffekte **allergoide und physiologische Reaktionen**, jodinduzierte Hyperthyreosen und ein akutes Nierenversagen (ANV) auftreten. Allergoide und physiologische Reaktionen treten nach Applikation niedrigosmotischer

nichtionischer KM mit geringer Häufigkeit von 0,2 % - 0,7 % auf (122, 123, 124). Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen sind in den Empfehlungen von Fachgesellschaften und Expertengremien im Detail beschrieben (125, 126).

Bei Betroffenen mit **latenter Hyperthyreose** dürfen jodhaltige KM nur mit strenger Indikationsstellung und mit entsprechender Prophylaxe appliziert werden. Bei **manifeste Hyperthyreose** ist die Gabe jodhaltiger Kontrastmittel nur in Notfällen aus vitaler Indikation gerechtfertigt. Zur Prophylaxe mit Natriumperchlorat und Thiamazol wird auf die einschlägige nuklearmedizinische und endokrinologische Fachliteratur verwiesen.

**Jodhaltige KM sind nephrotoxisch und können ein ANV verursachen.** Das ANV ist definiert als Anstieg des Serumkreatinin um 0,5 mg/dl oder um 25 % des Basiswertes und kann bis zu 7 Tage verzögert auftreten. Bei normaler Nierenfunktion und ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren beträgt die Häufigkeit des KM-induzierten ANV nach intravenöser oder intraarterieller Applikation 1 % - 3 %. Die Häufigkeit steigt bei Personen mit Risikofaktoren (vorbestehende chronische Niereninsuffizienz ab Stadium III mit eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, manifeste Herzinsuffizienz, Dehydratation, Diabetes mellitus, multiples Myelom). Weitere, nicht patientenbezogene Risikofaktoren sind große Menge KM, mehrfache Gabe von KM innerhalb von 48 h - 72 h, hochvisköses oder hochosmolares KM.

Als **Prophylaxe** wird bei Erkrankten mit reduzierter Nierenfunktion Stadium III oder höher eine Hydratation mit 10 ml/kg Körpergewicht 0,9%iger NaCl-Lösung empfohlen, ggf. im Volumen modifiziert bei manifester Herzinsuffizienz, beginnend 12 h vor KM-Gabe und bis 12 h danach (127). Hinsichtlich der Grenzwerte der eGFR für eine prophylaktische Hydratation sind die Empfehlungen nicht einheitlich; in den Guidelines der ESUR ist der Grenzwert mit 45 ml/min angegeben und vom ACR/der NKF mit 30 ml/min (126, 128). Zum Vergleich der i.v. Hydratation und der oralen Hydratation gibt es widersprüchliche Ergebnisse (127). Die Gabe von N-Acetylcystein hat sich nicht als wirksam erwiesen (129).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko des KM-induzierten ANV im Schrifttum überbewertet und klinisch überschätzt wurde. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass in früheren Analysen (130) adäquate Vergleichsgruppen ohne KM-Exposition nicht ausreichend berücksichtigt wurden. In umfangreichen retrospektiven Analysen von über 21.000 Teilnehmenden der Mayo-Klinik in Rochester mit KM-Applikationen im Rahmen von CT-Untersuchungen in den Jahren 2000 - 2014 wurden die Risiken der Applikation jodhaltiger KM reevaluiert (131, 132, 133, 134, 135). Im Unterschied zu früheren Studien wurde den Teilnehmenden mit KM-Exposition Gruppen risikoadjustierter Personen mit CT-Untersuchungen ohne KM-Exposition gegenübergestellt (propensity matched pairs). Die Analysen zeigten, dass die intravenöse Applikation jodhaltiger KM im Rahmen von CT-Untersuchungen kein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten des ANV, einer akuten Dialysepflichtigkeit oder einer erhöhten 30-Tages-Mortalität war. Auch Analysen unterschiedlicher Subpopulationen kamen zum gleichen Resultat: Personen mit unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz Stadium 1-5 (131), Personen mit den bekannten (o.g.) Risikofaktoren für ein ANV (132), Personen mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 4 und 5 (133), Personen der Intensivstationen (135). Diese Daten stammen alle aus der gleichen Datenbank und wurden retrospektiv erhoben. Es wurden alle bekannten Risikofaktoren in den Vergleichsgruppen adjustiert. Ein „Confounding“ durch nicht erfasste und damit auch nicht adjustierbare Risikofaktoren (Selektions-Bias) in den Vergleichsgruppen kann aber nicht ausgeschlossen werden. Für einen derartigen Selektions-Bias gibt es Hinweise (136). Es verbleibt also eine Restunsicherheit hinsichtlich des Risikos eines ANV bei Erkrankten mit Risikofaktoren, insbesondere wenn eine chronische Niereninsuffizienz vorbesteht, da anhand der vorliegenden Daten nicht genau zwischen kontrastmittelassoziertem und kontrastmittelinduziertem ANV unterschieden werden kann.

Diese Einschränkung trifft auch auf weitere Studiendaten zu: In einer retrospektiven überregionalen Registerstudie mit weiter differenzierter Risikoadjustierung zeigte die multivariate Analyse, dass die Applikation jodhaltiger KM kein unabhängiger Risikofaktor für ein

ANV war (137). Zu dem gleichen Resultat kam schließlich auch eine Meta-Analyse der Ergebnisse von 28 Studien mit 107.335 Personen (138). Eine vergleichende Analyse risikoadjustierter Patientengruppen mit intravenösen und intraarteriellen suprarenalen (cardialen) KM-Applikationen (134) zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des ANV (intravenös: 9,9 % versus intraarteriell: 11 %,  $p=0,12$ ). Bei aortoiliakalen Katheterangiografien und aortalen Interventionen sollte darauf geachtet werden, dass supraaortale Kontrastmittelinjektionen auf ein Minimum beschränkt werden, da nicht auszuschließen ist, dass bei direktem arteriellem Einstrom von Kontrastmittel über die Nierenarterien eine erhöhte Nephrotoxizität besteht.

Unter Berücksichtigung dieser Daten kommen radiologische und nephrologische Fachgesellschaften zum Schluss, dass das Risiko der intravenösen Applikation jodhaltiger KM im Hinblick auf ANV, akute Dialysepflichtigkeit und 30-Tages-Mortalität nicht so hoch wie bisher angenommen ist (125, 128).

### **Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (Gd-KM) in der MRT/MRA**

Gd-KM können allergoide Reaktionen hervorrufen und durch Einlagerung in Gewebe das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) induzieren. Auch Einlagerungen in Strukturen des ZNS sind bekannt.

Allergoide Reaktionen treten nach Gd-KM sehr selten auf. In einer retrospektiven Analyse von 281.945 Applikationen diverser Gd-KM bei 158.100 Personen traten 6 schwere allergoide Reaktionen auf (0,02 % pro Injektion; 0,04 % pro Patient), die eine stationäre Behandlung erforderlich machten (139).

Nach Applikation von Gd-KM kann sich Gadolinium aus dem Molekülverband lösen und in menschlichen Geweben über längere Zeiträume eingelagert werden. Die Mechanismen und chemischen Formen der Speicherung sowie damit verbundene biologische Aktivitäten sind bisher unzureichend bekannt. Ablagerungen von Gadolinium in Geweben können das Auftreten einer NSF induzieren. Hierbei kommt es zur Sklerosierung der Cutis, von Schleimhäuten und auch Bindegewebe innerer Organe. Die NSF ist seit 2000 bekannt (140) und seit 2006 ist die Assoziation mit der Applikation von Gd-KM bekannt (141). Die Erkrankung ist bisher nur bei Erkrankten mit hochgradiger akuter oder chronischer Einschränkung der Nierenfunktion, überwiegend mit Dialysepflichtigkeit beschrieben. Eine chronische Hepatopathie wird nicht mehr als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer NSF nach Exposition mit Gd-KM angesehen. Nur in wenigen dokumentierten Fällen einer NSF ist keine (bekannte) Exposition mit Gd-KM vorangegangen. Die Erkrankung verläuft klinisch sehr variabel und kann in 5 % der Fälle zum Tode führen. Es zeigte sich, dass verschiedene Gd-KM in Abhängigkeit von der chemischen Struktur (linearer oder makrozyklischer Molekülaufbau) unterschiedlich hohe Risiken der Induktion einer NSF haben. Die hierbei angenommene Hypothese geht von unterschiedlich starker Freisetzung der Gd-Moleküle aus linear und makrozyklisch aufgebauten Kontrastmittelmolekülen infolge unterschiedlich fester Bindung aus (Tabelle 3-9). Daher wurden die Gd-KM hinsichtlich dieses Risikos von Fachgesellschaften 3 Gruppen zugeordnet (Tabelle 3-9). Durch Empfehlungen von Fachgesellschaften und Aufsichtsbehörden wurde 2008 die Anwendung von Gd-KM der Gruppe I stark eingeschränkt. Im Register der Yale University New Haven CT, USA werden klinisch und bioptisch gesicherte Fälle von NSF dokumentiert und analysiert (142).

Nach einem ersten Review im Jahr 2011 mit 370 klinisch und bioptisch gesicherten Fällen (143) zeigte auch ein zweites systematisches Review 2019 mit 639 gesicherten Fällen, dass NSF weit überwiegend nur nach Gd-KM der Gruppe I mit hohem Risiko auftraten und dass infolge der regulativen restriktiven Maßnahmen für die Anwendung risikoreicher Gd-KM nach 2008 nur noch eine geringe Zahl von 7 Fällen auftraten (144). Von 639 gesicherten Fällen (549 Personen mit Geschlechtsangabe) mit NSF waren 295 Männer und 254 Frauen mit einem mittleren Alter von  $49 \pm 16$  Jahren (6 - 87 Jahre). Alle Personen hatten eine fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung;



86 % der Personen waren dialysepflichtig, etwa 80 % hatten ein chronisches und 20 % ein akutes Nierenversagen. Bei 529 Personen waren eine oder mehrere Applikationen von Gd-KM vorangegangen, dabei war nur für 2 von 529 Teilnehmenden die Applikation von makrozyklischen Gd-KM dokumentiert. Die Krankheitsverläufe waren sehr unterschiedlich; bei Personen mit ANV waren sie besser als bei Personen mit chronischem Nierenversagen. 341 Teilnehmende wurden nachbeobachtet, von denen 110 im Verlauf verstarben, davon 4 infolge der NSF.

In Anbetracht der Nutzung verschiedener Arten Gd-KM kalkulierte die Autoren Risiken für das Auftreten einer NSF von 1,52 Fällen pro 1 Million Anwendungen von Gd-KM der Gruppe I und von 0,008 Fällen pro 1 Million Anwendungen von Gd-KM der Gruppe II (Tabelle 3-9). Das Risiko nach Exposition mit linear aufgebauten Gd-KM (Gruppe I) wurde mit 1 % - 7 % angegeben (125). Da sicher nicht alle Fälle von NSF mitgeteilt und publiziert werden, dürfte die reale Zahl größer sein.

In einem systematischen Review von 2020 wurden die Daten von 4.931 Erkrankten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 4 und 5 aus 16 Studien einer Meta-Analyse unterzogen (145). Die Daten der Studie legen nahe, dass das Risiko einer NSF nach Gabe von Gd-KM der Gruppe II (Tabelle 3-9) unter 0,07 % liegt.

Bei Betroffenen mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz Stadium 4 und 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ist auch die Anwendung makrozyklischer Gd-KM restriktiv zu handhaben. Nach den bisher vorliegenden Daten klinisch und bioptisch gesicherter Fälle ist das Risiko einer schwer verlaufenden NSF nicht so hoch, dass bei dringlicher und alternativloser Indikation für MRT-Untersuchungen mit Gd-KM diese immer unterlassen werden muss. In diesen Fällen sind makrozyklische KM der Gruppe II zu verwenden. Eine kritische Abwägung von Risiko und Nutzen ist erforderlich.

Die Mechanismen, biologischen Aktivitäten und die klinische Bedeutung der seit 2014 bekannten Ablagerungen von Gadolinium im ZNS nach Exposition(en) mit Gd-KM sind bisher nicht ausreichend bekannt (146). Mehrfache Applikationen linearer Gd-KM führen im Unterschied zu makrozyklischen Gd-KM zu intensivierten Ablagerungen des Gadoliniums in den typischen Lokalisationen im Nucleus dentatus des Kleinhirns und im Globus pallidus (147).

### **Definitionen der ACR (American College of Radiology) - Gruppen (125):**

#### **Gruppe I**

mit hoher Zahl gesicherter NSF-Fälle assoziiert, Nierenfunktionstestung obligat, kontraindiziert bei akuter Nierenschädigung und bei eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

#### **Gruppe II**

wenn überhaupt, mit geringer Zahl gesicherter NSF-Fällen assoziiert, Nierenfunktionstestung fakultativ, aber empfohlen, strenge Indikationsstellung bei eGFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>

#### **Gruppe III**

limitierte Daten zum NSF-Risiko

Nierenfunktionstestung empfohlen

kontraindiziert bei akuter Nierenschädigung und bei eGFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>

**Tabelle 3-9: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (Gd-KM) in der MRT/MRA und Graduierung ihrer Risiken.**

Gd-KM	Handelsname	Struktur	Stabilität	NSF-Risiko*	ACR-Gruppe
Gadopentetat-Dimeglumin	Magnevist®	linear	mittel	hoch	I
Gadodiamid	Omniscan®	linear	niedrig	hoch	I
Gadoversetamid	Optimark®	linear	niedrig	hoch	I
Gadobenat-Dimeglumin	MultiHance®	linear	mittel	mittel	II
Gadoxetsäure Dinatrium	Primovist®	linear	mittel	mittel	III
	Eovist®	linear	mittel	mittel	III
Gadoterat-Meglumin	Dotarem®	makrozyklisch	hoch	niedrig	II
	Clariscan®	makrozyklisch	hoch	niedrig	II
Gadoteridol	ProHance®	makrozyklisch	hoch	niedrig	II
Gadobutrol	Gadovist®	makrozyklisch	hoch	niedrig	II

\*nach den Angaben der ESUR (126)

### 3.8 Intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie (DSA)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
3.16	Eine invasive Angiografie sollte dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung eine endovaskuläre Therapie geplant ist. Die rein diagnostische Angiografie sollte Einzelfällen vorbehalten sein.	KE		(102)	Starker Konsens
3.17	Bei uneindeutigen Befunden der Duplexsonografie soll vor invasiven Maßnahmen ein zweites bildgebendes Verfahren (MRA, CTA) durchgeführt werden. Bei der Wahl des Verfahrens zur weiterführenden angiografischen Diagnostik ist das individuelle Risikoprofil zu berücksichtigen.	A	1	(101)	Starker Konsens
3.18	Vor einer therapeutischen Entscheidung sollen die Ergebnisse der bildgebenden Gefäßdarstellung mit den funktionellen Untersuchungsergebnissen korreliert werden	KE		(101)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die DSA ist aufgrund der hohen Detailgenauigkeit der Gefäßdarstellungen (Ortsauflösung 0,1mm), der zeitlichen Auflösung der Flussqualitäten und der übersichtlichen Dokumentation das Referenzverfahren in der Gefäßdiagnostik der Erkrankten mit pAVK. Nachteile sind die Invasivität, die Notwendigkeit der Applikation jodhaltiger KM und die Exposition mit ionisierender Strahlung.

Insbesondere bei Personen mit kritischer Ischämie ist vor Revaskularisation eine detaillierte Darstellung der cruropedalen Arterien erforderlich. Hierfür ist die DSA die derzeit genaueste Methode (Gold-Standard). Sie sollte im Becken und am Fuß in mindestens 2 Projektionsebenen erfolgen. Als weiterer Vorteil der Katheterangiografie ist zu nennen, dass sich an die diagnostische Darstellung unmittelbar die endovaskuläre Revaskularisation anschließen kann.

Bei Erkrankten mit Niereninsuffizienz kann die CO<sub>2</sub>-Angiografie eine Alternative zur intraarteriellen Angiografie mit nephrotoxischen Kontrastmitteln sein. Unter Nutzung der verbesserten Untersuchungsmethoden (standardisierte CO<sub>2</sub>-Applikation, ausreichende Analgesie, Bildaddition in der DSA-Nachbearbeitung) ist eine ausreichende Darstellung der Becken- und Oberschenkelstrombahn bis zur A. poplitea und den proximalen Unterschenkelarterien möglich. Bei Darstellung der Unterschenkelgefäße mit wenigen Milliliter Kontrastmittel ist auch eine endovaskuläre Behandlung mit zuverlässiger Dokumentation möglich.

## 4 Konservative Therapie der pAVK

H. Lawall, E. Baum, H. P. Lorenzen, K. Rittig, R. Ahmadi, M. Jünger, C. Espinola-Klein; M. Pfeiffer, O.J. Müller, H. Böhner, C.-A. Behrendt, U. Rother, G. Dörr, A. Schmidt-Trucksäss

### 4.1 Grundzüge der Therapie der pAVK

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.1	<p>Die Behandlungsziele einer Therapie der pAVK sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Hemmung der Progression der pAVK</li> <li>- die Risikoreduktion peripherer vaskulärer Ereignisse (inklusive Amputationen)</li> <li>- Reduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse</li> <li>- Reduktion von Schmerzen</li> <li>- die Verbesserung von Belastbarkeit, Gehleistung und Lebensqualität.</li> </ul>	KE			Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Aufgrund der Überalterung der Gesellschaft und der Zunahme von atherogenen Risikofaktoren wie des Diabetes mellitus, der arteriellen Hypertonie und Hyper-/Dyslipidämie ist zu erwarten, dass die Prävalenz der pAVK zunehmen wird.

Die Säulen der Behandlung der pAVK sind die Wiederherstellung und Erhaltung der arteriellen Perfusion der Extremitäten sowie die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Begleiterkrankungen. Hierzu dient primär die konservative Therapie.

Die Basisbehandlung umfasst das Gehtraining, die Gewichtsreduktion bei Übergewicht, die Nikotinkarenz bei Rauchern sowie die Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus (6, 16, 54, 55, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154).

Auch aufgrund fehlender Kenntnis und Fehleinschätzung ist die Therapieadhärenz (Compliance) von Personen mit pAVK oft gering. Dies erschwert besonders die konservative Behandlung. Gefäßtraining als anerkannte Grundlage der Gefäßtherapie wird nur von einer geringen Patientenzahl angenommen und wirksam regelhaft durchgeführt (155). Warnsignale hinsichtlich einer symptomatischen Verschlechterung der pAVK werden oft fehlgedeutet oder negiert.

#### 4.1.1 Stadienadaptiertes Vorgehen

In Abhängigkeit vom klinischen Stadium der Erkrankung stehen dabei die Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen (in allen Stadien nach Fontaine), die symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität (Stadium IIa und IIb nach Fontaine) oder der Gliedmaßenhaltung (Stadium III und IV nach Fontaine, CLTI) im Vordergrund (46, 66, 84, 156, 157).

Das stadienadaptierte Vorgehen bei der Behandlung der pAVK ist in der Tabelle 4-1 zusammengefasst.

**Tabelle 4-1: Stadiumadaptierte Behandlung der pAVK in Abhängigkeit vom Stadium nach Fontaine (I - IV)**

Maßnahme	Fontaine-Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: <i>Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung</i>	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: <i>ASS oder Clopidogrel</i>		+	+	+
Bewegungstherapie: <i>strukturiertes Gehtraining</i>	+	+		
Medikamentöse Therapie: <i>Cilostazol oder Naftidrofuryl</i>		(+)		
Strukturierte Wundbehandlung				+
Endovaskuläre Therapie		+*	+	+
Offen-chirurgische Therapie		+*	+	+

+ Empfehlung

\* bei fehlender Besserung unter konservativer Therapie, hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie

#### 4.1.2 Vorgehen bei kritischer Extremitätenischämie

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.2	Grundsätzlich soll bei kritischer Ischämie schnellstmöglich die interdisziplinäre Entscheidung zur Revaskularisation getroffen werden.		KE		Starker Konsens
4.3	Bei kritischer Extremitätenischämie soll ein multidisziplinärer Behandlungsansatz zur Kontrolle der Schmerzen, der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Komorbidität verfolgt werden.	A	2		Starker Konsens

KE: Konsensusempfehlung

Primäre Behandlungsziele bei chronischen Extremitäten-bedrohenden Ischämie (CLTI) sind die Schmerzlinderung, die Abheilung von trophischen Störungen und Ulzerationen, Vermeidung einer hohen Amputationsrate, Verbesserung von Extremitätenfunktion und Wiederherstellung von Gehfähigkeit, Verbesserung der Lebensqualität und mittelfristig ein verlängertes Überleben.

Weitere Therapieansätze sind die Gabe von Analgetika, Infektionsbehandlung und Optimierung der kardialen und pulmonalen Funktionen soweit erforderlich. Die Kontrolle und Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei Betroffenen mit CLTI ebenso erforderlich wie bei allen

anderen Personen mit pAVK (84).

Bei nicht revascularisierbaren Personen, stabiler Beinsituation und starken Schmerzen ist im Einzelfall eine spinale Rückenmarkstimulation in Erwägung zu ziehen (158). Dieses aufwändige und teure Verfahren bedarf bei Erkrankten mit pAVK noch weiterer evidenzbasierter Studien.

Zusätzlich zu der Behandlung vaskulärer Risikofaktoren, der Durchführung gefäßspezifischer Bewegungstherapie (z.B. Armergometer, Atemgymnastik, siehe Kapitel 4.6 Gefäßspezifisches Bewegungstraining / REHA-Sport bei pAVK) und der analgetischen Behandlung kann eine konservative Therapie für die spezifische medikamentöse Behandlung (z.B. Prostanoiden) im Stadium der CLTI hilfreich sein.

## 4.2 Behandlungsziele der konservativen Therapie der pAVK

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.4	Das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren soll bei Patientinnen und Patienten mit pAVK konsequent verfolgt werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die Behandlungsziele bei pAVK sind im Stadium I - IV Risikoreduktion aller vaskulärer Komplikationen, im Stadium II Besserung der Gehleistung, der Mobilität und der Lebensqualität, und im Stadium III und IV Extremitätenerhalt, Schmerzreduktion und Erhalt der Lebensqualität.

Von zunehmender Bedeutung ist das Vorliegen einer begleitenden Depression bei Personen mit pAVK (159). Das Auftreten einer Depression scheint die Lebensqualität und Gehfähigkeit im Stadium der Claudicatio signifikant einzuschränken. Umgekehrt wirkt möglicherweise auch die reduzierte Gehleistung begünstigend auf die Entwicklung depressiver Zustände. Daten zu Interventionsstudien mit Antidepressiva oder psychiatrischer Behandlung bei Betroffenen mit pAVK liegen allerdings nicht vor.

## 4.3 Grundzüge der konservativen Therapie der pAVK

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.5	Bei Fehlernährung und/oder Bewegungsmangel wird eine Lebensstiländerung empfohlen.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die konservative Basisbehandlung umfasst die Kontrolle und Behandlung der wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren für Atherothrombose. Dies beinhaltet einen gesunden Lebensstil mit ausgewogener Ernährung, die regelmäßige körperliche Aktivität bei Bewegungsmangel, die Gewichtsreduktion bei Übergewicht, die Nikotinkarenz bei Rauchern sowie die Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus (6, 55, 154, 160, 161, 162).

### 4.3.1 Rauchen

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.6	Patientinnen und Patienten mit pAVK sollen das Tabakrauchen (in jeglicher Form) einstellen.	A	1	(163)	Starker Konsens
4.7	Raucherinnen und Rauchern soll ein Programm aus ärztlicher Betreuung, Gruppentherapie, Nikotinersatz sowie evidenz-basierten Rauchentwöhnungspräparaten (Varenicline, Bupropion) angeboten werden.	A	1	(7, 83, 161, 164, 165, 166)	Starker Konsens

Tabakrauchen ist gesundheitsschädlich und gehört zu den häufigsten vermeidbaren Todesursachen weltweit (Institute for Health Metrics). Rauchen ist neben dem Diabetes mellitus der wichtigste Risikofaktor der pAVK. Die entsprechende Exposition (Anzahl der pack years) ist mit dem Schweregrad der pAVK, einer erhöhten Amputationsrate, dem peripheren Prothesenbypassverschluss und der Mortalität assoziiert (167, 168, 169).

Die peri- und postprozedurale Komplikationsrate ist bei Rauchern im Vergleich zu Nie- oder Ex-Rauchern nach endovaskulären, chirurgischen und Hybrideingriffen deutlich erhöht (170). Personen mit pAVK, die erfolgreich den Nikotinkonsum einstellen, haben im Verlauf von 5 Jahren eine niedrigere Mortalität (14 % vs. 31 %; HR 0,40; 95 % KI 0,18-0,90,  $p < 0,01$ ) und ein höheres amputationsfreies Überleben (81 % vs. 60 %, HR 0,43; 95 % KI 0,22-0,86,  $p < 0,01$ ) im Vergleich zu Rauchern (163). Die Aufgabe des Rauchens beeinflusst nachweislich sogar die Progredienz der pAVK (171, 172), wobei die Bedeutung für die Gehleistung bei Claudicatio unzureichend untersucht ist.

Es gehört zum Standard jeder Anamnese bei Erkrankten mit bekannter oder vermuteter pAVK, das Rauchverhalten zu erfragen und auf die Dringlichkeit und Notwendigkeit der Nikotinabstinenz hinzuweisen. Bereitstellung von Informationsmaterial zu Raucherentwöhnungsprogrammen und entsprechende Kontaktstellen können hilfreich sein und Raucherinnen den Ausstieg erleichtern.

Die ärztliche Betreuung ist die Basis einer Raucherentwöhnung, allein oder in Gruppen.

Mit Nikotinersatzpräparaten, formellen Entwöhnungsprogrammen, pharmakologischen Substanzen wie Bupropion und Varenicline, kann die Höhe der Abstinenzrate nachweislich gesteigert werden (173, 174, 175), wobei sich Varenicline in Studien als das potenteste Hilfsmittel zur Nikotinabstinez erwiesen hat (164, 165, 166).

Der Stellenwert von elektronischen Zigaretten (E-Zigaretten) und Verdampfungssystemen ist zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Aufgrund der unzureichenden Evidenz bezüglich der Wirksamkeit zur Nikotinentwöhnung und möglicher Gesundheitsschäden werden E-Zigaretten aktuell in der nationalen S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit (161), in der nationalen Versorgungsleitlinie COPD (176), im Positionspapier der DGA/ESVM zu Auswirkungen der E-Zigaretten auf die Gesundheit und ihr Stellenwert zur Rauchentwöhnung (177) und von der WHO (178) nicht zur Tabakentwöhnung empfohlen.

### 4.3.2 Hyperlipidämie

#### Schlüsselfrage 4:

**Ist bei Patientinnen und Patienten mit pAVK eine Therapie mit High-Intensity-Lipidsenkern im Vergleich zu Low-Intensity-Lipidsenkern mit einer besseren Kurz- und Langzeitprognose hinsichtlich Herzinfarkte, Schlaganfälle, Amputation, Reintervention und Gesamtsterblichkeit assoziiert?**

Stand der Bewertung der Evidenz:

Hohe LDL-Spiegel sind mit erhöhter Inzidenz und Progression von kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet (179). Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels und dem ABI-Wert bei Personen mit neu diagnostizierter pAVK (180). Der Nutzen einer Therapie mit Statinen bei manifester Atherosklerose allgemein ist unbestritten und wird in allen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (6, 7, 46). Der Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2023 (181) hat die Evidenz zu diesem Thema systematisch aufgearbeitet.

In der Heart Protection Study (HPS) konnte Simvastatin bei Erkrankten mit pAVK die Gesamtmortalität und die vaskuläre und kardiale Ereignisrate signifikant senken, unabhängig vom Vorliegen einer KHK bei Studienbeginn (182, 183, 184). Dies galt auch für Personen mit normalen Cholesterinwerten. Es ließ sich kein Cholesterinschwellenwert nachweisen, unterhalb dessen kein Nutzen mehr nachweisbar war. Eine Metanalyse aus 5 RCTs zeigte eine 24 % Reduktion (HR 0,76; 95 % KI 0,66-0,87) der MALE-Rate durch eine Statintherapie bei Betroffenen mit pAVK (185).

Neuere Statine wie Atorvastatin und Rosuvastatin (Hoch-Intensität-Statine) führen nachweislich zu einer stärkeren Senkung der LDL-Spiegel als z.B. Simvastatin (186).

In einer systematischen Übersicht mit Metaanalyse aus 39 Studien mit insgesamt 275.670 Personen mit pAVK zeigte eine Therapie mit High-Intensity-Statinen im Vergleich zu Low-Intensity-Statinen eine um 36 % höhere Senkung der Mortalität (HR 0,64; 95 % KI 0,54–0,74, p<0,01) im Verlauf von 49,5 Monaten (187).

In der ESC/EAS-Leitlinie zur Behandlung der Dyslipidämie wird zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Personen mit pAVK ein High-Intensity-Statin in tolerierbarer Dosierung empfohlen (6).

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.8	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK soll eine lipidsenkende Therapie durchgeführt werden. Dabei soll ein High-Intensity-Statin angewandt werden.†	A	1	(7, 46, 185, 186, 188)	Starker Konsens
4.9	Der LDL-Zielwert sollte# kleiner 55 mg/dl bzw. kleiner 1,4 mmol/l und ≥ 50 % Senkung des Ausgangswertes bei Erkrankten mit pAVK betragen.†	KE		(6, 7)	Starker Konsens



<b>4.10</b>	Die Wahl der Statindosis soll im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung erfolgen, wobei der etwas höheren Effektivitätsrate einer Hochdosistherapie etwas erhöhte Raten an unerwünschten Nebenwirkungen gegenüberstehen.	KE		Starker Konsens
<b>4.11</b>	Bei Statinunverträglichkeit sollte in erster Linie ein Wechsel des Präparates und eine Dosisreduktion erfolgen. Sollte dies keine Besserung ergeben, kann ein Umsetzen auf Bempedoinsäure erfolgen, in der Regel in Kombination mit Ezetimib.	KE		Starker Konsens

KE: Konsensusempfehlung

†: siehe Sondervotum DEGAM

#: Mehrheitsentscheidung für „sollte“ (>95 %); DEGAM-Vertreterin besteht auf „kann“, da fehlende Evidenz für spezifische Personen mit pAVK.

Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der pAVK sind erhöhte Gesamtcholesterinkonzentrationen, erhöhte LDL-Cholesterinspiegel, Erhöhung der Triglyzeride und Lipoprotein(a) sowie erniedrigte HDL-Spiegel. Insbesondere hohe LDL-Spiegel sind mit erhöhter Inzidenz und Progression von kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet (179, 182, 183, 184). Eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels und dem ABI bei Personen mit neu diagnostizierter pAVK wurde nachgewiesen (180).

Bei Betroffenen mit Claudicatio ergaben Studien mit unterschiedlichen Dosierungen von Atorvastatin bzw. Simvastatin eine signifikant verbesserte schmerzfreie oder absolute Gehstrecke im Vergleich zu Placebo nach 3, 6 oder 12 Monaten. Die Studien untersuchten zwar zum Teil nur kleine Patientenkollektive, zeigen aber einen homogenen, reproduzierbaren Effekt unabhängig von der Beobachtungsdauer für beide Substanzen (189, 190, 191).

Eine Metanalyse aus 5 RCTs zeigte eine 24 % Reduktion (HR 0,76; 95 % KI 0,66–0,87) der MALE-Rate durch eine Statintherapie bei Erkrankten mit pAVK (185).

In einer systematischen Übersichtsarbeit (188) aus insgesamt 51 Studien (darunter 2 RCTs, 20 prospektive und 29 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 138.060 Personen) mit pAVK aller Stadien konnte eine Statintherapie die Inzidenz von MALE um 30 % (HR 0,702; 95 % KI 0,605–0,815), von Amputation um 35 % (HR 0,654; 95 % KI 0,522–0,819), von ischämischen Schlaganfällen um 28 % (HR 0,718; 95 % KI 0,620–0,831), von Tod jeglicher Ursache um 39 % (HR 0,608, 95 % KI 0,543–0,680) als auch von kardiovaskulärem Tod um 41 % (HR 0,594; 95 % KI 0,455–0,777) signifikant reduzieren. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit in ausschließlich Erkrankten mit CLTI aus insgesamt 19 Studien (darunter 4 prospektive und 15 retrospektive Studien mit insgesamt 26.985 Personen) konnte zeigen, dass selbst in dieser Hochrisikogruppe eine Statintherapie das Risiko für eine Amputation um 25 % (HR 0,75; 95 % KI 0,59–0,95) und für den kardiovaskulären Tod um 38 % (HR 0,62; 95 % KI 0,52–0,75) reduzierte (192). In dieser Kohorte war eine Statintherapie mit einer besseren Offenheitsrate nach einer peripheren Intervention assoziiert. In der PREVENT III Studie zeigte eine Statintherapie bei Erkrankten mit CLTI nach Venenbypass-OP ein signifikant verbessertes Überleben nach einem Jahr im Vergleich zu Personen ohne eine Statintherapie (193).

Auf der Datenbasis nicht zuletzt dieser Studien wird in internationalen Leitlinien die Gabe von CSE-Hemmern zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Erkrankten mit pAVK empfohlen (6, 7). Während bisher ein Zielwert von unter 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) für das

LDL-Cholesterin definiert war, wurde in aktuellen Leitlinien ein Wert unter 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) vorgeschlagen (6, 7). Hintergrund hierfür sind Ergebnisse von zwei großen randomisierten Studien, die untersuchten, ob die Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Typ 9 (PCSK9)-Hemmer Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES) und Evolocumab (FOURIER) kardiovaskuläre Ereignisse verhindern, wenn sie zusätzlich zu einer moderat oder hoch dosierten Statintherapie gegeben werden (194, 195). Die FOURIER-Studie zeigte für die Gruppe der Betroffenen mit pAVK einen stärkeren Effekt auf MACE und MALE Ereignisse als in Personen ohne pAVK. Die Analyse des Datensatzes der ODYSSEY OUTCOMES-Studie zeigte, dass die Behandlung mit Alirocumab nach einem akuten Koronarsyndrom insbesondere in der Gruppe mit hohem Lipoprotein(a) MALE-Ereignisse reduzieren konnte (194). Die beiden Studien zu PCSK9-Hemmern schlossen Erkrankte mit koronarer Herzerkrankung ein. Die Ergänzung einer Statinmedikation (Simvastatin) mit Ezetimib wurde ebenfalls in einem Hochrisikokollektiv nach akutem Koronarsyndrom untersucht und führte zu einer geringen, jedoch signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (196). Es ist jedoch nicht belegt, dass die Hinzunahme von Ezetimib oder PCSK9-Hemmern die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit reduzieren (181). Es liegen ebenfalls keine ausreichenden Daten zur Monotherapie mit Ezetimib oder PCSK9-Hemmern, beispielsweise bei Statinintoleranz, vor. Unklar ist bisher auch, ob Personen von PCSK9-Hemmern profitieren, wenn sie bereits eine Kombination aus Statinen und Ezetimib erhalten (181). Eine die PCSK9-Expression in der Leber inhibierende siRNA (Inclisiran) kann ebenfalls stark LDL senken, prospektive Daten zu klinischen Endpunkten stehen jedoch aus (197). Somit ist die Rolle von Inclisiran in der Lipidtherapie bei pAVK noch zu klären.

In der Leitlinienkommission bestanden differente Auffassungen zwischen einzelnen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften zum Nutzen der LDL-Bestimmung und den daraus resultierenden Schlussfolgerungen und Therapieempfehlungen, insbesondere was die LDL-Zielwerte angeht. Aufgrund des sehr wahrscheinlichen Nutzens einer stärkeren LDL-Senkung bei Erkrankten mit pAVK gab es eine Mehrheitsentscheidung in Übereinstimmung mit den rezenten Leitlinien (6, 7), den Ziel-LDL-Wert auf  $\leq 55$  mg/dl (1,4 mmol/l) zu senken.

Dagegen weist die DEGAM auf die unzureichende Evidenz für eine Zielwertstrategie hin und gibt zu bedenken, dass diese einen wesentlich höheren Aufwand und Kosten bei unklarem Nutzen bedeutet. Dies trifft insbesondere auf die zunehmend niedriger angegebenen Zielwerte zu (siehe unten Begründung des Sondervotums).

Bei Statinunverträglichkeit sollte in erster Linie ein Wechsel des Präparates und eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Sollte dies keine Besserung ergeben, kann ein Umsetzen auf Bempedoinsäure erfolgen. Hintergrund hierfür ist die randomisierte Studie CLEAR Outcomes, die untersuchte, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn eine Begleittherapie mit Statinen nicht oder nur in sehr niedriger Dosis erfolgt bei Statinintoleranz, auch wenn der Begriff in dieser Studie nicht der üblichen Definition entspricht (198). Es wurden sowohl Personen mit als auch ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen. Bempedoinsäure hatte keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität. Kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation) traten unter Bempedoinsäure signifikant seltener auf. Die absolute Risikoreduktion war mit 1,6 % über 3,4 Jahre gering (NNT 63). Bei kardiovaskulär vorerkrankten Personen hatte Bempedoinsäure allerdings keinen signifikanten Einfluss auf erneute Gefäßereignisse (181).

Zusammenfassend gelten Erkrankte mit pAVK als Hochrisiko-Kollektiv und sollen daher mit einer High-Intensity-Statintherapie (Sondervotum der DEGAM: mindestens Statintherapie in moderater Potenz) behandelt werden mit dem Ziel, das vaskuläre Risiko effektiv und verträglich zu senken. Neuere Statine wie Atorvastatin und Rosuvastatin (High-Intensity-Statine) führen nachweislich zu einer stärkeren Senkung der LDL-Spiegel als z.B. Simvastatin (186).

### **Begründung für das Sondervotum der DEGAM zur Lipidtherapie:**

Eine Metaanalyse ausschließlich über RCTs im Vergleich Hochdosis versus moderate Statindosis liegt für pAVK nicht vor. Bei Personen mit manifester koronarer Herzkrankheit verringerte die Hochdosistherapie im Vergleich zu einer moderat oder gering dosierten Statintherapie die Häufigkeit von nichttödlichen Myokardinfarkten. Der Behandlungsunterschied war jedoch gering: 100 Personen mussten durchschnittlich fünf Jahre behandelt werden, um einen Myokardinfarkt zu verhindern. Die Dosissteigerung beeinflusste weder die kardiovaskuläre Sterblichkeit noch die Gesamtsterblichkeit. Dem gegenüber stand eine signifikant erhöhte Rate von Myalgien, neu diagnostiziertem Diabetes mellitus und Leberfunktionsstörungen unter der Hochdosistherapie (siehe Referenz (181), Tabellen 4 und 5). Daher ist eine Soll-Empfehlung für die primäre Hochintensitäts-Statintherapie umstritten.

Weder bei pAVK noch in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt oder in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse gibt es einen klaren Nachweis, ob Zielwertstrategie oder Strategie der fixen Dosis überlegen ist. Die Mehrzahl der randomisierten Studien erfolgte mit fixer Dosis und nicht mit Titration auf einen LDL-Zielwert. Da die fixe Dosis wesentlich einfacher umzusetzen und in der Regel bei den inzwischen genannten Zielwerten deutlich kostengünstiger ist, sollte diese Strategie bevorzugt werden. Die Evidenz für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure oder Ezetimib zusätzlich zu einer mindestens moderat potenten Statintherapie ist unzureichend. Ausführliche Aufarbeitung der Evidenz unter: „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (181).

Eine höhere Dosierung der Statine geht mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen einher. Daher ist es pragmatisch, vor einer Maximaldosierung das Statin in mittlerer Dosierung mit Ezetimib zu kombinieren. Die Betreuung sollte sich auf die Sicherstellung der Einnahme von Statinen fokussieren, da Non-Adhärenz in beträchtlichem Ausmaß ein Problem in der täglichen Praxis ist. So zeigen Daten aus der Versorgungsforschung, dass in Deutschland weniger als 50 % der Betroffenen mit einer pAVK eine Statintherapie erhalten, die Rate bei Frauen noch niedriger als bei Männern ist und bei Betroffenen mit CLTI niedriger als bei Personen mit Claudicatio (199, 200).

Zur Therapie erhöhter Triglyzeridspiegel und erniedrigter HDL-Cholesterinwerte liegen keine Daten zum Nachweis einer reduzierten Morbidität und Mortalität vor. Nikotinsäure reduziert die femorale Atherothrombose und verzögert die koronare Atherothrombose bei Betroffenen mit pAVK (201), hat aber keinen zusätzlichen Nutzen zu Statinen bezüglich der Reduktion klinischer Endpunkte nachweisen können (202).

Omega-3-Fettsäuren hatten keinen Effekt auf Plättchenaktivierung oder Entzündungsparameter bei Erkrankten mit pAVK, obwohl für andere Risikopopulationen positive Daten existieren (203, 204, 205). Positive Endpunktstudien liegen für Personen mit pAVK nicht vor (206). Das Omega-3-Fettsäurederivat Icosapent-Ethyl zeigte im Rahmen der REDUCE-IT-Studie in 8.179 Teilnehmenden mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyzeridwerten signifikante Vorteile (207), wurde zwischenzeitlich aber vom deutschen Markt genommen, da im Zuge der Nutzenbewertung der Gemeinsame Bundesausschuss keinen Zusatznutzen erkennen konnte, nicht zuletzt aufgrund von Einschränkungen im Studiendesign wie der Wahl von Mineralöl als Plazebo (208, 209).

### 4.3.3 Diabetes mellitus

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.12	Die Blutzuckerstoffwechsellage soll bei Patientinnen und Patienten mit pAVK kontrolliert und die Behandlung an Alter, Komorbiditäten und Hypoglykämierisiko angepasst werden, analog den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes.		KE	(55, 210)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Der Stellenwert der Hyperglykämie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf die Entwicklung der pAVK ist bekannt. Diabetes erhöht das pAVK-Risiko um den Faktor 3-4 und das Claudicatio-Risiko um den Faktor 2. Jede HbA<sub>1c</sub>-Erhöhung um 1 % geht mit einer 28%igen relativen Risikosteigerung für eine manifeste pAVK einher (211).

Es ist belegt, dass Personen mit pAVK und Diabetes im Vergleich zu Betroffenen ohne Diabetes eine signifikant reduzierte Gehleistung und Mobilität der unteren Extremitäten aufweisen (212). Neben dem Rauchen ist die diabetische Stoffwechselstörung der wichtigste Risikofaktor für die Progression der pAVK.

Betroffene mit Diabetes machen einen Großteil der Personen mit fortgeschrittener Gefäßerkrankung und CLTI aus. Menschen mit Diabetes und CLTI haben häufig einen Mehretagenprozess und sehr oft einen komplexen und diffusen Befall der Unterschenkelarterien mit häufig langstreckigen, verkalkten Verschlüssen, die mit einer schlechten Langzeit-Offenheitsrate assoziiert sind (210).

Eine leitliniengerechte Therapie des Diabetes wiederum reduziert die Folgeerkrankungen sowie kardiovaskulären Ereignisse inklusiver Amputationen. Daten der Subgruppenanalyse der United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS 35 (Kohortenstudie) bei 3.884 Teilnehmenden zeigten eine geringere Amputationsrate bei gut eingestelltem HbA<sub>1c</sub> bzw. geringerer chronischer Hyperglykämie (211).

In der STENO-2-Studie konnte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes unter intensivierter Behandlung (Diabeteseinstellung, Gabe von CSE-Hemmer und Thrombozytenfunktionshemmer, Blutdruckkontrolle) eine relative Risikoreduktion der Amputationsrate um 25 % und eine Verminderung der Anzahl vaskulären Eingriffe um 10 % über den Zeitraum von 7 Jahren beobachtet werden (213). Es wurde nicht untersucht, wie groß der Anteil der einzelnen medikamentösen Interventionen an der Reduktion der Amputationsrate und der Verminderung der peripheren Gefäßeingriffe in der intensiviert behandelnden Patientengruppe war.

Personen mit Typ-1-Diabetes profitieren ebenso wie die mit Typ-2-Diabetes von einer verbesserten Blutzuckereinstellung hinsichtlich der Progressionshemmung der pAVK. Offen ist die Art der Diabetestherapie zur Reduktion peripher vaskulärer Ereignisse bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Die Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes sowie die amerikanischen (ADA) und europäische Gesellschaften (EASD, ESC) empfehlen in den aktuell gültigen Leitlinien die Vereinbarung individualisierter Therapieziele für HbA<sub>1c</sub> mit der Patientin bzw. dem Patienten unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität, Hypoglykämierisiko und der Patientenpräferenz nach Aufklärung (54, 55, 214).

Die nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus empfiehlt – in Abhängigkeit von individuellen

Faktoren, Risiken, Komorbiditäten und Bedürfnissen – einen HbA<sub>1c</sub>-Korridor von 6,5 % bis 8,5 % (55).

Grund für die therapeutische Abkehr von möglichst niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerten hin zu einer stärker individualisierten Therapiestrategie ist die widersprüchliche Datenbasis zu Vorteilen einer normnahen HbA<sub>1c</sub>-Einstellung. Während aus 10 Jahres-Nachbeobachtungsdaten der UKPDS eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit bekannt ist, ließ sich in anderen Studien (215, 216, 217, 218) durch Annäherung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes auf Normwerte durch eine intensiviertere Diabetestherapie keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität nachweisen.

Allerdings zeigt eine Nachbeobachtung (Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT) dieser aggressiven Diabetestherapie nach etwa 10 Jahren eine 17%ige relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht gesenkt (219).

Diese Beobachtung steht im Einklang zu Studien, die ebenfalls eine Reduktion vaskulärer Ereignisse bei Menschen mit Diabetes unter intensivierter Therapie (220) und eine Assoziation der Majoramputationsrate (221) bzw. kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität (56) zu erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Werten feststellen konnten.

Eine Metanalyse aus Studien zur intensivierten Diabetestherapie konnte eine signifikante Reduktion der Majoramputationsrate bei den intensiviert behandelten Erkrankten mit Diabetes nachweisen (222). Die methodischen Mängel dieser Metaanalyse sind jedoch beträchtlich.

Die Betreuung der Personen mit Gefäßerkrankung und diabetischer Stoffwechselstörung setzt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit insbesondere zwischen Gefäßmedizinern, Diabetologen und Hausärzten voraus.

Der wichtigste Aspekt der antihyperglykämischen Therapie ist die individuelle Festlegung des Therapieziels, gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert und der Vermeidung von Hypoglykämien. Lebensstilinterventionen und die Behandlung der Komorbidität sind im Einzelfall anzuwenden.

Konsequente Blutdruckkontrolle und Therapie (Ziel < 140/90 mmHg) sowie die Gabe von Statinen sind Basisbausteine der Behandlung von Menschen mit Diabetes in Kombination mit arterieller Verschlusskrankheit.

Aufgrund der engen Assoziation von Diabetes und pAVK erscheint ein Diabetes-Screening bei Betroffenen mit pAVK in Analogie zu den kardiologischen Empfehlungen sinnvoll.

Die fehlende Schmerzwahrnehmung bei diabetischer Polyneuropathie maskiert häufig die fortgeschrittene pAVK und gerade hier ist das Risiko für Entstehung eines neuroischämischen Fußsyndroms groß.

#### **4.3.3.1 Antidiabetische medikamentöse Therapie bei pAVK**

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach den aktuellen Therapieempfehlungen zu Behandlung der Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus (55, 223).

Neben Schulung, Ernährungsempfehlungen und Empfehlungen zur körperlichen Aktivität werden medikamentöse Antidiabetika aufgeführt.

Bei der medikamentösen Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes wird auf die DDG-Praxisempfehlung Antidiabetika bei pAVK hingewiesen (210) sowie die Anwenderversion der DEGAM zur Therapie des Diabetes Typ 2 (224).

Metformin ist bei Menschen mit Diabetes Typ 2 und pAVK das orale Antidiabetikum der ersten Wahl. Belegt ist eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität nach peripherer Revaskularisation, allerdings ist die Amputationsrate und Offenheitsrate nach Revaskularisation unverändert (225).

GLP-1-Agonisten (Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid) zeigen in Endpunktstudien einen positiven

Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo. Ein aktueller systematischer Review mit Metanalyse untersuchte den kardiovaskulären und renalen Nutzen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (226).

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der MACE-Ereignisrate, der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der renalen Endpunkte. Der Nutzen war umso größer, je höher das kardiovaskuläre Risiko der Erkrankten mit Diabetes war.

Hinsichtlich der pAVK liegen für diese Medikamente noch keine Endpunktdaten vor, doch erscheint es plausibel, dass aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos von Erkrankten mit pAVK diese besonders von GLP-1-Agonisten profitieren.

Für die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin liegen in großen Endpunktstudien Daten für die Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt und Schlaganfall vor. Zudem wird die Rate an Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant reduziert, die Verschlechterung der Nierenfunktion verzögert. Empagliflozin und Dapagliflozin beeinflussen die Amputationsrate nicht, für Canagliflozin konnte in einer Studie (CANVAS-Studie (227)) eine erhöhte Minoramputationsrate beobachtet werden. Der Einsatz von Canagliflozin bei Personen mit Typ-2-Diabetes und pAVK ist deshalb nicht zu empfehlen.

Für Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren und Basalinsulin konnte keine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nachgewiesen werden. Endpunktstudien für Personen mit pAVK liegen nicht vor.

Zusammenfassend sind bei Menschen mit Diabetes Typ 2 und Erfordernis einer medikamentösen Therapie nach Gabe von Metformin SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1 Agonisten bei pAVK zu bevorzugen. Die signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei diesem Hochrisikokollektiv für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität ist ein klinisch relevanter Nutzen. Die Anwendung ist aufgrund vorliegender Daten sicher (228).

#### 4.3.4 Arterielle Hypertonie

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.13	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK und arterieller Hypertonie soll der Blutdruck zur Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse behandelt werden.	A	1	(152, 229)	Starker Konsens

Erhöhte Blutdruckwerte gehen mit einem verdoppelten Risiko für das Auftreten einer pAVK einher und sind mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (46). Daher sollte der Blutdruck bei Personen mit pAVK medikamentös eingestellt werden, wenn Lebensstiländerung sowie regelmässige Bewegung unzureichend sind (152, 162).

Patientinnen und Patienten mit pAVK und einer arteriellen Hypertonie profitieren von einer Blutdrucksenkung. Insbesondere wird dadurch deren kardiovaskuläre Prognose verbessert. Bei Betroffenen mit pAVK kommt es bei einem Blutdruck von < 120 mmHg und > 160 mmHg allerdings zu mehr Beinereignissen (230). Daher sollte der Blutdruck bei Personen mit pAVK nicht zu niedrig eingestellt werden. Eine Cochrane Metaanalyse von Saiz et al. (231, 232) auf Basis von 7 randomisiert kontrollierten Studien mit insgesamt 9.484 Personen mit Bluthochdruck unterstützt diese Empfehlung nun durch die Erkenntnis, dass eine Blutdrucksenkung unter 135/85 mmHg bei Erkrankten mit pAVK keine signifikante Verbesserung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität erzielen konnte. Inwieweit dies auch für Betroffene mit pAVK und Diabetes gilt, lässt sich aus der Studie nicht folgern.

Randomisierte Studien und eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Betroffenen mit Claudicatio konnten eine signifikante Verbesserung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke sowie des ABI aus den verfügbaren RCTs mit ACE-Hemmern nachweisen (233, 234, 235).

Eine kleine proof-of-concept-RCT zeigte für Personen mit Hypertonie 6 Monate nach Stent-PTA der A. femoralis superficialis eine geringere angiografische/klinisch relevante Restenoserate unter Candesartan (34 % / 27 %) im Vergleich zu Quinapril (71 % / 64 %) (236). Eine Bestätigung der Daten an einem großen Patientenkollektiv steht jedoch aus.

Betablocker sind nicht kontraindiziert bei pAVK, sondern reduzieren die kardiale Ereignisrate bei gefäßchirurgischen Eingriffen (237, 238, 239).

Bei Erkrankten mit pAVK, bei denen ein offen-chirurgischer Gefäßeingriff geplant oder durchgeführt wird, sinkt das peri- und postoperative Mortalitätsrisiko unter Einnahme von Betablockern.

Die perioperative Behandlung von gefäßchirurgischen Personen mit Betablockern reduziert die 1-Jahres-Mortalität signifikant (240). Eine randomisierte kontrollierte Studie (POISE-Trial) zeigte zwar eine niedrigere Rate an Myokardinfarkten, jedoch eine erhöhte Schlaganfall- und Gesamtmortalitätsrate bei Personen, die zum Zeitpunkt der Operation neu mit Betablockern behandelt wurden (241).

Zu Details hinsichtlich der optimalen Blutdruckeinstellung in Abhängigkeit von Komorbiditäten sowie Risikokonstellation sowie zur Wahl der einzelnen Antihypertensiva und deren Kombination wird auf die spezifischen nationalen und internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie verwiesen (152, 162, 229).

#### **4.3.5 Antithrombotische Therapie**

##### **Schlüsselfrage 3**

**Ist eine postinterventionelle, intensivierete antithrombotische Therapie**

- a) duale Plättchenhemmung vs. Mono-Plättchenhemmung**
- b) Dual-Pathway-Inhibition (=Low-Dose Rivaroxaban+Mono-Plättchenhemmung) vs. Mono-Plättchenhemmung**

**überlegen hinsichtlich Langzeitoffenheitsrate, Reinterventionen, Amputation und Gesamtsterblichkeit?**

Stand der Bewertung der Evidenz

Die medikamentöse Therapie der symptomatischen pAVK basiert u.a. wesentlich auf der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern. Unstrittig ist die Indikation zur Verordnung bei Personen mit Claudicatio und chronischer extremitätengefährdender Ischämie.

Ein neues systematisches Review hat 28 Metaanalysen mit 72.181 Personen bewertet (242). Eine ausreichende Evidenzbasis liegt für die Reduktion der Rate nicht tödlicher Schlaganfälle vor. Bei symptomatischen Personen wird die kardiovaskuläre Mortalität reduziert, jedoch zu Lasten eines erhöhten Blutungsrisikos.

**Tabelle 4-2: Klinische Effekte der Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmern vs. Placebo (242).**

	Zahl der Pat.	Anzahl der Studien	Ereignisse pro 1000 SAPT	Ereignisse pro 1000 keine TAH	Risiko-reduktion	p	Evidenz-stärke
Nichttödlicher Schlaganfall	23.559	46	14	17	0,79 (0,64-0,96)	0,019	stark
Kardiovask. Tod	10.042	43	26	34	0,78 (0,63-0,96)	0,02	stark
Kardiovask. MACE bei sympt. Pat.	10.151	45	57	66	0,87 (0,76-1,00)	n.s.	mäßig
MACE	24.428	55	54	60	0,91 (0,82-1,00)	n.s.	mäßig
Kardiovask. Tod nach Bypass	2.437	11	27	41	0,67 (0,44-1,01)	n.s.	mäßig
Nichttödlicher Schlaganfall bei asymt. Pat.	13.542	4	14	19	0,77 (0,60-1,01)	n.s.	mäßig
MACE bei Claudicatio	6.288	26	65	76	0,86 (0,73-1,02)	n.s.	mäßig
Kardiovask. Tod bei Claudicatio	6.288	26	27	34	0,79 (0,60-1,03)	n.s.	mäßig

Asymt.: asymptomatisch; kardiovask.: kardiovaskulär; n.s.: nicht signifikant; Pat.: Patientinnen und Patienten; SAPT: single antiplatelet therapy (Mono-Plättchenhemmung); sympt.: symptomatisch; TAH: Thrombozytenaggregationshemmung

Das Majorblutungsrisiko ist bei asymptomatischen (HR 1,35; 95 % KI 1,08-1,69) und symptomatischen Personen signifikant erhöht (HR 1,73; 95 % KI 1,22-2,45).

Bezüglich der Beinereignisrate liegen folgende Daten vor:

Die Bypassoffenheitsrate ist bei Plättchenhemmergabe signifikant erhöht (Prothese: 0,36 (0,24-0,55); Vene: 0,65 (0,47-0,91)). Die Amputationsrate ist in beiden Gruppen gleich. Die Gehstrecke ist nach Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern signifikant länger (45 m (25-64 m),  $p < 0,001$ ).

Bei dem Vergleich von Monotherapie und dualer antithrombozytärer Therapie fällt eine signifikant erhöhte Majorblutungsrate auf (37 pro 1.000 Personen;  $p = 0,005$ ). Die MACE-Rate, Bypassoffenheitsrate und Anzahl von Amputationen sind in beiden Kollektiven gleich.

Für die Endpunkte amputationsfreies Überleben und Lebensqualität liegen in allen Studien keine belastbaren Daten vor.



Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.14	Patientinnen und Patienten mit symptomatischer pAVK sollen mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden.	A	1	(242, 243, 244)	Starker Konsens
4.15	Dabei sollte Clopidogrel 75 mg/d gegenüber ASS 100 mg/d bevorzugt werden.	B	2	(33, 245)	Starker Konsens
4.16	Nach interventioneller Therapie kann unter Beachtung möglicher Blutungsrisiken kurzfristig (bis längstens 6 Monate) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden.	KE		(246)	Starker Konsens
4.17	Bei vaskulären Hochrisikopatientinnen und -patienten sollte <sup>#</sup> unter Beachtung von Blutungsrisiken eine kombinierte antithrombotische Therapie (Dual-Pathway Inhibition) mit ASS 100 mg/d und Rivaroxaban 2x 2,5 mg/d erwogen werden. <sup>†</sup>	B	1	(247, 248)	Konsens
4.18	Bei frisch operierten Gefäßpatientinnen und -patienten mit pAVK sollte unter Beachtung von Blutungsrisiken eine kombinierte antithrombotische Therapie (mit ASS 100 mg/d und Rivaroxaban 2x 2,5 mg/d) erwogen werden.	KE		(249, 250, 251)	Starker Konsens
4.19	Patientinnen und Patienten sollen alleine wegen einer pAVK aus präventiven Gründen nicht mit oralen Antikoagulantien behandelt werden.	KE			Starker Konsens
4.20	Bei pAVK und zusätzlicher kardialer bzw. vaskulärer Indikation für eine volltherapeutische orale Antikoagulation sollte keine routinemäßige zusätzliche Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers erfolgen.	A	1	(7, 244, 252, 253)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

<sup>†</sup>: siehe Sondervotum DEGAM (unter 4.3.5.6)

<sup>#</sup>: Gemäß dem Sondervotum der DEGAM Abschwächung des Empfehlungsgrades von „sollte“ zu „kann“.

#### **4.3.5.1 Thrombozytenfunktionshemmung in der Primärprävention und bei asymptomatischer pAVK**

Während zur Sekundärprävention kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse überzeugende Studienergebnisse bei Personen mit pAVK vorliegen, ist die Datenbasis zur Primärprävention peripher vaskulärer Ereignisse unzureichend und teilweise widersprüchlich (254, 255).

Randomisierte Studien (256, 257) und ein Umbrella-Review (242) konnten keinen Nutzen einer Plättchenhemmung im Vergleich zu Placebo bei asymptomatischen Personen mit pAVK zeigen. Daher wird aufgrund der fehlenden Evidenz für den Nutzen eine Plättchenhemmung bei alleiniger, asymptomatischer pAVK nicht mehr empfohlen.

Menschen mit Diabetes und asymptomatischer pAVK zeigten bei täglicher ASS-Gabe (100 mg) gegenüber Placebo weder reduzierte kardiovaskuläre Ereignisraten (tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität) noch eine Senkung der Rate an Majoramputationen (255, 256).

Eine großangelegte doppel-blinde randomisierte Bevölkerungsstudie, die an insgesamt 28.980 schottischen Personen durchgeführt wurde, fand bei 3.500 Menschen mit einem erniedrigten ABI  $\leq 0,95$  keine klinisch auffällige kardiovaskuläre Erkrankung. Nach einer mittleren Therapie- und Beobachtungszeit von 8,2 Jahren hatte die Gabe von ASS 100 mg keinen Unterschied in der kardiovaskulären Ereignisrate im Vergleich zu Placebo ergeben (257).

Allerdings ist bei Nachweis von einer KHK oder manifesten symptomatischen zerebrovaskulären Gefäßläsionen der dauerhafte Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern auch bei Patient\*innen mit asymptomatischer pAVK indiziert (12, 16, 33). Die Indikation zur Therapie mit Plättchenhemmern in dem Falle ergibt sich dann aus kardialer oder zerebrovaskulärer Ursache.

#### **4.3.5.2 Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention und bei symptomatischer pAVK**

Der Nutzen der Thrombozytenfunktionshemmung zur Reduktion kardiovaskulärer und peripher vaskulärer Ereignisse ist für Betroffene mit symptomatischer pAVK und nach invasiver Therapie gut belegt (244, 258, 259, 260).

Eine zusammenfassende Bewertung unter Einbeziehung sämtlicher Thrombozytenfunktionshemmer (ASS, Clopidogrel, Ticlopidin, Dipyridamol, Picotamid) konnte bei Personen mit pAVK eine relative Risikoreduktion ischämischer Ereignisse um 23 % zeigen (261).

Aufgrund der Datenlage ergibt sich, dass symptomatische Personen mit pAVK sowie alle Erkrankte in der Nachsorge nach einer Gefäßintervention dauerhaft mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden sollen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (254, 258, 262) oder eine volltherapeutische orale Antikoagulation aus anderer Indikation erfolgt (s. Kapitel 4.3.5.5).

#### **4.3.5.3 Die Wahl des Thrombozytenfunktionshemmers**

ASS ist zur Prävention der pAVK eigentlich nicht zugelassen, wogegen Clopidogrel auf der Datenbasis der CAPRIE-Studie eine Zulassung zur präventiven Behandlung atherothrombotischer Gefäßerkrankungen einschließlich der pAVK hat.

Clopidogrel wurde in der CAPRIE-Studie untersucht, in der es sich bei Erkrankten mit pAVK als wirksam in der Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulären Todesursachen erwiesen hat. Der Gesamtnutzen in der pAVK-Gruppe gegenüber ASS lag in einer 24%igen relativen Risikoreduktion (33). Dies entspricht einer Number-needed-to-treat (NNT) mit Clopidogrel über drei Jahre von 87 Personen im Vergleich zu ASS, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu vermeiden. Daraus ergibt sich eine präferentielle Empfehlung von Clopidogrel gegenüber ASS.

Da diese Empfehlung auf einer präspezifizierten Subgruppenanalyse basiert, wird die Empfehlungsstärke mit sollte angegeben (33).

In einer systematischen Übersicht auf Grundlage von 9 RCTs (42.108 Personen, darunter 6.452 mit einer pAVK) zum Therapievergleich von einer P2Y12-Inhibitoren-Monotherapie mit einer ASS-Monotherapie zur Sekundärprävention bei Arteriosklerose zeigte sich ein Vorteil für die P2Y12-Inhibitoren hinsichtlich Reduktion von Myokardinfarkten. Hinsichtlich Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod gab es keine Unterschiede (245). Die Gesamtzahl der Erkrankten, die behandelt werden müssen, um einen Myokardinfarkt zu vermeiden (NNT), war mit 244 relativ hoch (zum Vergleich: in der CAPRIE-Studie war die NNT = 87).

Die Tagesdosis für ASS beträgt 75-325 mg, wobei höhere Dosen nachweislich bei gleicher Wirksamkeit mit deutlich mehr Nebenwirkungen einhergehen. Die in der Bundesrepublik etablierte und empfohlene Dosis liegt bei 100 mg ASS pro Tag. Die Tagesdosis für Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe beträgt 75 mg pro Tag.

Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu Ticagrelor wurde in der EUCLID Studie (Examining Use of ticagrelor in pAD) untersucht (263). Bei 13.885 Teilnehmenden mit pAVK erhielten 6.955 Clopidogrel und 6.930 Ticagrelor. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,5 Jahren erreichten den primären Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall) 10,6 % in der Clopidogrel- und 10,8 % in der Ticagrelor-Gruppe (HR 1,02; 95 % KI 0,92-1,13). Der primäre Sicherheitsendpunkt (Majorblutung) war mit 1,6 % in beiden Gruppen identisch.

#### **4.3.5.4 Monotherapie vs. Duale Plättchenhemmung**

Die Kombination von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprävention bei Hochrisikopatientinnen und -patienten mit mehreren Risikofaktoren und atherothrombotischen Manifestationen (einschließlich pAVK) sowie bei Betroffenen mit Risikofaktoren, aber ohne gesicherte kardiovaskuläre Erkrankung, ergab bei erhöhtem Blutungsrisiko keinen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapie (262). Eine Metaanalyse aus randomisierten kontrollierten Studien zur dualen Plättchenhemmung vs. Monotherapie zeigte zwar einen Vorteil bezüglich Reduktion von Herzinfarkten und Schlaganfällen für die duale Plättchenhemmung bei Erkrankten mit vorherigem Herzinfarkten und Schlaganfällen, nicht jedoch bei Personen mit pAVK (264).

Eine langfristige duale Plättchenhemmung in der Sekundärprävention zeigt keine statistisch signifikante Risikoreduktion von Herzinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulärem Tod. Aus diesem Grund kann eine Kombinationstherapie in der Sekundärprävention bei Personen mit pAVK nicht allgemein empfohlen werden.

Eine zeitlich begrenzte Kombinationstherapie (1-6 Monate) mit ASS und einem P2Y12 Rezeptor-Blocker, hauptsächlich Clopidogrel, hat einen Stellenwert in der unmittelbaren Nachsorge nach einer endovaskulären Gefäßintervention. In einem systematischen Review mit 14 Studien, darunter 10 RCTs, wurde untersucht, ob nach einer peripheren Revaskularisation eine duale Plättchenhemmung im Vergleich zu Monotherapie zu einer Reduktion von kardiovaskulären und Beinereignisraten sowie Mortalität führt (246). Es zeigte sich, dass die duale Plättchenhemmung im Vergleich zu Monotherapie zu einer Reduktion der kardialen Ereignisse (RR 0,79; 95 % KI 0,68-0,91; p=0,002) sowie der Kombination aus kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen und Mortalität führt (RR 0,57; 95 % KI 0,45-0,72; p<0,00001). Auch die Beinereignisse wie Major Adverse Limb Events (MALE) und die Zielläsion-Revaskularisation waren reduziert, wenn auch nicht signifikant (RR 0,70; 95 % KI 0,49-1,01; p=0,06).

Hinsichtlich der optimalen Dauer einer dualen Plättchenhemmung gibt es jedoch bisher keine Daten auf der Grundlage einer randomisierten-kontrollierten Studie. Etwaige Studien zur Klärung der optimalen Dauer einer dualen Plättchenhemmung nach einer peripheren Revaskularisation,

sei es chirurgisch oder endovaskulär, sind aber vom höchsten Interesse und dringlich erforderlich.

#### 4.3.5.5 Orale Antikoagulation und Plättchenhemmung

Bei Personen mit pAVK besteht aus peripher vaskulärer Sicht keine Indikation zur oralen Antikoagulation, weder in der Sekundärprävention noch nach einem peripheren Gefäßeingriff, sofern kein akutes embolisches Ereignis oder eine anderweitige kardiale Indikation (z.B. Vorhofflimmern) vorliegen.

Eine Kombinationstherapie aus einem Vitamin K-Antagonisten und einem Plättchenhemmer im Vergleich zu einem Plättchenhemmer allein bringt keinen Vorteil bezüglich Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität, erhöht jedoch das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen um das 3,4-fache (265). Daher sollte zur Sekundärprävention bei stabilen Personen mit pAVK mit Indikation zur oralen Antikoagulation keine zusätzliche Gabe von Plättchenhemmern erfolgen.

In einem Cochrane Review (252) wurde die Wirksamkeit von unterschiedlichen Antikoagulantien bei Erkrankten mit Claudicatio analysiert. Es zeigte sich dabei kein Vorteil für die Antikoagulantien in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Tod. Jedoch war die Rate an Major- und Minor-Blutungen in der Gruppe mit oralen Antikoagulantien signifikant erhöht.

#### 4.3.5.6 Kombination aus direkten oralen Antikogulantien und Plättchenhemmern (Dual-Pathway-Inhibition)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von einer Kombinationstherapie aus einem direkten oralen Antikoagulans (DOAC) und ASS wurde in 2 großen RCTs untersucht.

In der COMPASS-Studie (266) mit insgesamt 27.395 Teilnehmenden mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen zeigte die Kombination mit Rivaroxaban in niedriger Dosierung (2x 2,5 mg/Tag) + ASS 100 mg/Tag eine signifikante Reduktion von einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt im Vergleich zu ASS 100 1x täglich (RR 0,76; 95 % KI 0,66-0,86; p<0,001). Eine Subgruppenanalyse (248) der COMPASS-Studie mit 7.470 Teilnehmenden mit pAVK und cAVK zeigte, dass die Kombinationstherapie mit Rivaroxaban + ASS im Vergleich zu ASS allein mit einer 43 % Reduktion der Beinereignisse (akute Beinischämie, Notwendigkeit einer Gefäßintervention, Amputation) assoziiert ist.

Daher kann Kombinationstherapie von ASS 100 mg und Rivaroxaban 2x 2,5 mg bei stabilen Personen mit pAVK empfohlen werden.

**Tabelle 4-3: Klinische Ergebnisse der kombinierten Therapie von ASS und Rivaroxaban nach Revaskularisation im Verlauf von 3 Jahren (250)**

	Rivaroxaban + ASS n = 3.286	ASS-Mono n = 3.278	HR (95 % KI)
Prim. Endpunkt	508 (13,3 %)	584 (19,9 %)	0,85 (0,76-0,96); p=0,009
TIMI-Blutung	62 (2,7 %)	44 (1,9 %)	n.s.
ISTH-Majorblutung	140 (5,9 %)	100 (4,1 %)	1,42 (1,1-1,84); p=0,007

In der VOYAGER-Studie (250) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der dualen antithrombotischen Therapie in 6.564 Teilnehmenden mit pAVK nach einer peripheren Gefäß-Revaskularisation untersucht. Im Verlauf von 3 Jahren war der kombinierte Endpunkt (akute Beinischämie, Majoramputation, Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) mit 13,3 % in der Rivaroxaban + ASS-Gruppe signifikant niedriger als in der ASS-Monotherapie-Gruppe mit 19,9 % (RR 0,85; 95 % KI 0,76-0,96; p=0,009). Allerdings war die Rate an ISTH-Majorblutungen mit 5,9 % in der Rivaroxaban + ASS-Gruppe höher als in der ASS-Monotherapie-Gruppe (4,1 %;

RR:1,42; 95 % KI 1,1-1,84; p=0,007). Die Häufigkeit einer Reintervention bzw. einer akuten Beinischämie (sek. Endpunkte) war in der Rivaroxabangruppe signifikant niedriger. Die Gesamtmortalität war jedoch in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

In zwei Subgruppenanalysen wurden die operativ behandelten Erkrankten (n = 2.185) (249) und die interventionell behandelten Personen (n = 4.379) (251) getrennt untersucht.

Während bei den operativ behandelten Personen der primäre kombinierte Endpunkt und die Mortalität für die Kombinationstherapie sprachen, zeigte sich bei den interventionell behandelten Erkrankten zwar der primäre kombinierte Endpunkt signifikant erniedrigt, die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität waren aber in der Gruppe mit der Kombinationstherapie signifikant erhöht (p = 0,03 für Gesamtmortalität, p = 0,004 für kardiovaskuläre Mortalität). Die Ursachen für diesen Befund könnten in einer regional erhöhten Mortalität in einer spezifischen Studienregion liegen (251), genauere Analysen zu den möglichen Ursachen finden sich nicht.

Daher kann für Personen mit symptomatischer pAVK nach operativer Revaskularisation und hohem Risiko für ischämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos eine kombinierte Therapie mit Rivaroxaban und ASS erwogen werden.

Für Betroffene mit interventioneller Therapie muss zwischen den geringeren MACE und MALE bei erhöhter Letalität und erhöhtem Blutungsrisiko abgewogen werden.

Daten zum direkten Vergleich von Rivaroxaban + ASS vs. Clopidogrel liegen bisher nicht vor. Jedoch legen die Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse (267) nahe, dass Rivaroxaban + ASS im Vergleich zu Clopidogrel keinen Zusatznutzen hat hinsichtlich kardiovaskulärer und Beinereignisse.

#### **Begründung für das Sondervotum der DEGAM:**

Die zugrundeliegenden Studien ohne vorausgegangenen Gefäßeingriff verwendeten ASS als Vergleichssubstanz. Diese ist weniger effektiv als Clopidogrel, so dass ein Nutzen gegenüber der in dieser Situation zu präferierenden Clopidogrel-Therapie nicht nachgewiesen und anhand der bereits zitierten Netzwerk-Metaanalyse auch nicht zu erwarten ist. Clopidogrel hat auch kein höheres Blutungsrisiko als ASS, so dass bei kombinierter Therapie von einem höheren Schadenspotential als unter Clopidogrel auszugehen ist. Angesichts dieser Unsicherheit im Nutzen-Risikoverhältnis ist allenfalls eine kann-Empfehlung bei einer relativ kleinen Subgruppe mit sehr hohem Risiko einer Progredienz und geringem Blutungsrisiko unter kombinierter Therapie gerechtfertigt (33, 247, 267).

#### **4.3.5.7 Anitagggregation und Antikoagulation nach infrainguinalem Bypass (Tertiärprävention)**

##### **ASS oder Vitamin K-Antagonisten beim infrainguinalen Bypass**

Die Frage, ob orale Vitamin K-Antagonisten oder ASS besser zur Prävention des Verschlusses nach infrainguinalem Bypass geeignet sind, untersuchte die BOA-Studie (268). 2.690 Teilnehmende wurden randomisiert und erhielten Vitamin K-Antagonisten (Ziel-INR 3-4,5) oder 80 mg ASS/d. Primärer Endpunkt war der Bypassverschluss. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 21 Monate. Weitere Endpunkte waren Blutungen sowie ein kombinierter Endpunkt aus vaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Amputation. Die Bypassverschlussrate war in beiden Gruppen gleich (Vitamin K-Antagonist vs. ASS: 308 vs. 322). Die klinisch relevanten Blutungen waren unter Vitamin K-Antagonisten signifikant erhöht (108 vs. 56). Der primäre Kombinationsendpunkt wurde in der Gruppe mit Vitamin K-Antagonisten weniger häufig erreicht (248 vs. 275, HR 0,89). In Subgruppenanalysen nach Bypassgraftmaterialien profitierten Teilnehmende mit Venenbypassen von einer Vitamin K-Antagonistherapie (HR für Bypass-

Verschluss 0,69), während Personen mit Kunststoffbypässen darunter überdurchschnittliche Bypassverschlussraten zeigten (HR für BP-Verschluss 1,26).

Nach diesen Daten scheinen Venenbypässe von oralen Vitamin K-Antagonisten trotz des erhöhten Blutungsrisikos zu profitieren, allerdings ist nicht klar, ob dies auch für die aktuell gebräuchlichen INR-Zielwerte von 2-3 gilt. Personen mit Kunststoffbypässen profitieren von ASS.

### **Vitamin K-Antagonisten plus ASS oder nur ASS nach infrainguinalem Bypass**

Die Frage, ob Vitamin K-Antagonisten (Ziel INR 1,4-2,8) plus ASS (325 mg) bei Betroffenen nach infrainguinalem Bypass der Monotherapie mit ASS (325 mg) überlegen ist, ist Gegenstand einer prospektiv-randomisierten Studie (269). 831 Personen wurden in die Studie eingeschlossen (373 Prothesen-Bypässe, mittlere Nachbeobachtungszeit 36 Monate, 458 Venenbypässe, mittlere Nachbeobachtungszeit 39 Monate). In der Venenbypassgruppe gab es hinsichtlich der Verschlussrate keine Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Gruppe der Prothesen-Bypässe waren diejenigen Bypässe mit 6 mm Durchmesser unter der Kombinationstherapie häufiger offen (71 % vs 58 %), bei 8 mm Bypässen gab es keinen Unterschied.

Blutungen traten in der Kombinationsgruppe signifikant häufiger auf (35 vs 15), ebenso war eine signifikant höhere Letalität in der Kombinationsgruppe zu verzeichnen (31,8 % vs 23 %).

### **ASS oder ASS plus Clopidogrel bei infrainguinalem Bypass**

Im Rahmen einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie untersuchten Belch et al. (270), ob eine Monoplättchenhemmung mit ASS oder eine Doppelplättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel bei infrainguinalen Bypässen mit infragenualer distaler Anastomose hinsichtlich der Bypassoffenheit vorteilhaft ist. Obwohl der primäre Endpunkt (Bypassverschluss oder Re-Operation ipsilateral, Majoramputation ipsilateral oder Tod) in beiden Gruppen gleich häufig auftrat, zeigten sich bei der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom verwendeten Graftmaterial signifikante Unterschiede. Während die Verschlussrate von Venenbypässen unter Doppelplättchenhemmung im Verlauf höher war als unter Monoplättchenhemmung (RR = 1,45), war die Verschlussrate bei Kunststoffbypässen unter Doppelplättchenhemmung niedriger als unter Monoplättchenhemmung (RR = 0,63). Die Sterblichkeit war in beiden Gruppen bei Doppelplättchenhemmung erhöht (RR = 1,43 bei Venenbypass und 1,51 bei Kunststoffbypass).

Aus den Ergebnissen der CASPAR-Studie (270) scheint die duale Plättchenhemmung in der Subgruppenanalyse von Personen mit Anlage von infraguinalen Prothesenbypässen **mit infragenualer distaler Anastomose** die Offenheitsrate gegenüber der ASS-Monotherapie zu verbessern. **Dabei muss aber auf die erhöhte Sterblichkeit unter dualer Plättchenhemmung hingewiesen werden.**

**Ob diese Daten auch für Prothesenbypässe gelten, deren distale Anastomose oberhalb des Knies liegt, ist bisher nicht untersucht.**

#### 4.4 Vorgehen bei Claudicatio

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.21	Patientinnen und Patienten mit Claudicatio sollen primär konservativ behandelt werden. Dazu zählen leitliniengerechte medikamentöse Therapie der vaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen sowie 3-6-monatiges strukturiertes Gefäßtraining.	A	1		Starker Konsens

Bei Claudicatio sind die Kriterien zur Gefäßoperation und Angioplastie enger zu stellen als bei CLTI, da im Langzeitverlauf die primären Behandlungsergebnisse im Vergleich zur rein konservativen Behandlung nicht besser sind.

Mortalität und Beinerhalt bzw. Durchgängigkeit der Beinarterien werden in der Langzeitbeobachtung durch invasive Verfahren nicht positiv beeinflusst (271). Das Hauptkriterium stellt bei Claudicatio die Lebensqualität der Betroffenen dar.

Die Indikation zur Revaskularisierung (endovaskulär, offen-chirurgisch) kann im Einzelfall gestellt werden. In jedem Fall soll begleitend ein strukturiertes Gefäßtraining angeboten werden.

#### 4.5 Konservative Therapie der chronischen kritischen Extremitätenischämie

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.22	Als medikamentöse Behandlungsmethode bei Patientinnen und Patienten mit chronischer kritischer Extremitätenischämie, die nicht für eine Revaskularisation geeignet sind, können Prostanoiden zur Schmerzreduktion eingesetzt werden.	0	2a	(272)	Starker Konsens

Primäre Behandlungsziele bei CLTI sind die Schmerzlinderung, die Abheilung von trophischen Störungen und Ulzerationen, Vermeidung einer hohen Amputation, Verbesserung von Extremitätenfunktion und Wiederherstellung von Gehfähigkeit, Verbesserung der Lebensqualität und mittelfristig ein verlängertes Überleben.

Grundsätzlich soll bei kritischer Ischämie schnellstmöglich die interdisziplinäre Entscheidung zur Revaskularisation getroffen werden. Primäre Behandlungsoption ist der Versuch der Revaskularisation.

Medikamentöse Therapieansätze bei CLTI sind die Gabe von Analgetika, Infektionsbehandlung und Optimierung der kardialen und pulmonalen Funktionen soweit erforderlich.

Die Kontrolle und Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei Personen mit CLTI ebenso notwendig wie bei allen anderen Betroffenen mit pAVK (46, 71).

Bei nicht revaskularisierbaren Personen, stabiler Beinsituation und starken Schmerzen ist im

Einzelfall eine spinale Rückenmarkstimulation zur Schmerzreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe auch (158) und (273)). Dieses aufwändige und teure Verfahren bedarf hierbei noch weiterer evidenzbasierter Studien, um geeignete Personen und einen möglichen Nutzen zu definieren. Randomisierte Studien zur Reduktion der Amputationsrate bei Menschen mit CLTI liegen nicht vor.

Bei der Behandlung von Ulzerationen und trophischen Hautläsionen wird auf die aktuelle S3 – Leitlinie zur Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz verwiesen (274).

Die pAVK ist keine absolute Kontraindikation für eine Kompressionstherapie. Patienten mit einem Ulcus cruris venosum und einer begleitenden pAVK können von einer Kompressionstherapie profitieren. Bezüglich Indikationen und Kontraindikationen für eine Kompressionsbehandlung verweisen wir auf die aktuellen Leitlinien zur „Medizinische Kompressionstherapie der Extremitäten mit Medizinischem Kompressionsstrumpf (MKS), Phlebologischem Kompressionsverband (PKV) und Medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK)“ sowie zur „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“ (275, 276).

Bei klinischen Zeichen einer Infektion ist eine systemische antibiotische Therapie einzuleiten (277).

Nicht revascularisierbare Gefäßläsionen und nicht beherrschbare Infektion sind die Hauptprädiktoren der Majoramputation.

Die spezifische medikamentöse Therapie der CLTI ist die Gabe von Prostanoiden. Sie werden dann eingesetzt, wenn revascularisierende Verfahren nicht angewandt werden können, erfolglos waren oder lokale ischämische Schmerzen persistieren.

In älteren Untersuchungen konnte für Iloprost und PGE1 eine Reduktion der Wundgröße und eine Schmerzreduktion beobachtet werden (278, 279). Die Qualität der Studien entspricht allerdings nicht den heutigen Anforderungen.

Die Cochrane Analyse zur Wirksamkeit von Prostanoiden bei Personen mit CLTI zeigte positive Effekte hinsichtlich Ulcusheilung (RR 1,54; 95 % KI 1,22-1,96), Schmerzreduktion (RR 1,32; 95 % KI 1,1-1,57) und Reduktion der Amputationsrate (RR 0,69; 95 % KI 0,52-0,93) im Vergleich zu Placebo oder aktiven Kontrolltherapien in 20 untersuchten alten RCT's, wobei einschränkend die Studienqualität schlecht war. Ein Langzeitnutzen oder eine Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit war allerdings in dieser Cochrane Analyse nicht nachweisbar (280).

Die Ergebnisse einer jüngeren prospektiven RCT an über 800 Teilnehmenden mit CLTI zeigte keinen Effekt von Alprostadil gegenüber Placebo. Weder gab es signifikante Unterschiede in der Amputationsrate noch in der Mortalität (281).

Weitere medikamentöse Behandlungsverfahren mit vasoaktiven Substanzen (Naftidrofuryl, Buflomedil, Pentoxifyllin), Heparin, Fibrinolytika oder Antikoagulantien haben keinen Nutzen in der Reduktion der Amputationen und der Wundheilung gezeigt (282).

Seit der letzten Leitlinienerstellung ergab sich hier keine neue Evidenz.

Der Stellenwert der zellbasierten Therapie mit endothelialen Vorläuferzellen („autologe Stammzelltherapie“, FGF, placenta-derived GF u.a.) ist weiter unklar.

In einer 3-Jahres-Verlaufsbeobachtung nach autologer intramuskulärer Stammzelltransplantation bei Personen mit CLTI wurde ein amputationsfreies Überleben von 60 % bei Betroffenen mit pAVK und 91 % bei Betroffenen mit Thrombangiitis obliterans berichtet (283).



2011 wurden die Ergebnisse einer intraarteriellen Gabe von Stammzellen veröffentlicht (284). Es konnte in diesem RCT hinsichtlich Beinerhaltungsrates und Sterblichkeit kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo beobachtet werden.

Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an 160 Teilnehmenden zur intraarteriellen autologen Stammzellinfusion erbrachte nach 6 Monaten keinen Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf Überleben oder Amputationsraten. Sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität, Ruheschmerz, ABI und tcPO<sub>2</sub> verbesserten sich, allerdings ohne relevante Unterschiede zwischen den Gruppen (285).

Die bisher negativ verlaufenen Studien zur intraarteriellen Gabe schließen die Effekte einer intramuskulären Applikation von endothelialen Vorläuferzellen nicht aus.

Große randomisierte Studien zur intramuskulären Applikation bei Erkrankten mit kritischer Ischämie liegen bislang allerdings nicht vor.

Weiterhin offen sind die wirkungsvollste Substanz / Zellpopulation und die Art der Separation, die notwendige effektive Dosis und der Nutzen einer repetitiven Anwendung.

Zusammenfassend liegen ausreichende wissenschaftliche Belege über die Therapie mit endothelialen Vorläuferzellen /Stammzellen zurzeit nicht vor.

Es ist auch unklar, ob ältere Patientinnen und Patienten (z.B. Menschen mit Diabetes) in gleichem Maße wie jüngere Betroffene (z.B. mit Thrombangiitis obliterans) von der zellbasierten Therapie profitieren. Gerade in den asiatischen Untersuchungen wurde eine klare Trennung der verschiedenen Patientenkollektive nicht immer konsequent durchgeführt.

Die Behandlung ist keine Alternative zur Revaskularisation.

Unter Berücksichtigung der Cochrane Analyse zur Wirksamkeit von Prostanoiden zur Schmerzreduktion und den Ergebnissen der ESPECIAL-Studie erfolgte die Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad 0.

Daten aus den älteren Studien zeigen, dass nicht alle Personen auf die Behandlung mit Prostanoiden ansprechen. Es gibt keine prädiktiven Parameter für den Behandlungserfolg.

#### 4.6 Gefäßspezifisches Bewegungstraining / REHA-Sport bei pAVK

In einem multimodalen Therapiekonzept zur Behandlung der pAVK kommt dem körperlichen Training, insbesondere dem Gehtraining und der Erhaltung bzw. Steigerung der körperlichen Aktivität eine besondere Bedeutung zu. Das strukturierte Gehtraining ist die wichtigste nichtmedikamentöse Therapie in Ergänzung zur konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (siehe Kapitel 6 Nachsorge).

##### 4.6.1 Strukturiertes Gehtraining

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.23	Strukturiertes Gehtraining unter qualifizierter Anleitung ist wirksamer als unstrukturiertes Gehtraining und soll allen Patientinnen und Patienten mit Claudicatio als Bestandteil der Basisbehandlung angeboten werden.	A	1	(286, 287, 288, 289, 290)	Starker Konsens

In mehreren Cochrane-Reviews zur Wirksamkeit des Gehtrainings auf die Verlängerung der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecke konnte dessen Wirksamkeit eindeutig nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde bei überwachtem strukturierten Gehtraining unter Anleitung durch Therapeuten gegenüber nicht-überwachtem, nicht-strukturierten Gehtraining (Beratung zu Gehtraining) eine zusätzliche Verlängerung der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecke erzielt (286, 287, 288, 289, 290).

#### 4.6.2 Häusliches Bewegungstraining

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.24	Häusliches Bewegungstraining mit Zielvorgaben ist einer Standardberatung zum Bewegungstraining überlegen.	Statement		(290)	Starker Konsens
4.25	Häusliches Bewegungstraining mit Zielvorgaben und engem zielorientierten Monitoring sind einem strukturierten Trainingsprogramm bei der erzielten Gehstrecke gleichwertig und sollte erwogen werden, wenn überwachtes Gehtraining nicht möglich ist.	A	2	(291)	Starker Konsens

Nach einer systematischen Metaanalyse (11 randomisiert kontrollierte Studien, n = 807) zum Nutzen von strukturiertem häuslichen Training gegenüber Standardbewegungsberatung konnte bei einer Nachbeobachtung von 2 bis 24 Monaten eine Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke (+88 m vs. -19 m) und der maximalen Gehstrecke (+132 m vs. 7 m) im standardisierten Laufbandtest zugunsten des strukturierten häuslichen Trainings gezeigt werden (292). Als Interventionsmittel wurden Akzelerometer mit Zielvorgaben, Tagebücher und teilweise zusätzliche motivationale Interviews verwendet.

Ein Cochrane-Review zum Vergleich zwischen häuslichem, nicht überwachtem Bewegungstraining und überwachtem strukturierten Gehtraining konnte einen klaren Vorteil des überwachtem strukturierten Gehtrainings gegenüber dem häuslichen, nicht überwachtem Gehtraining zeigen (+120 m vs. +210 m beim standardisierten Laufbandtest) (290). Wird das häusliche Gehtraining allerdings überwacht, wobei die Überwachung entweder das Selbstmonitoring der zurückgelegten Schrittzahl mittels Schrittzählern oder die telemedizinische Überwachung und Abfrage der Schrittzahl gemessen mit Aktivitätsmonitoren umfasste, war das häusliche Bewegungstraining dem überwachtem strukturierten Gehtraining vergleichbar bei der Zunahme der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke. Wichtig waren beim häuslichen Training auch die Aufklärung über den Zweck und die Wirksamkeit des Gehtrainings, Maßnahmen zur Steigerung der Selbstwirksamkeit, klare Zielsetzungen und Feedback zum Training und ein Bewegungsplan. Dieses konnte auch in einem kürzlich erschienenen systematischen Review und Metaanalyse gezeigt werden (291). Monitoring mit ausschließlicher telefonischer Abfrage des durchgeführten Trainings oder Tagebucheintragen ohne Angabe der zurückgelegten Schrittzahl erwiesen sich als unwirksam.

### 4.6.3 Art des Bewegungstrainings

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.26	Alternatives Bewegungstraining unter Anleitung ist hinsichtlich der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke dem traditionellen Gehtraining unter Anleitung gleichwertig und sollte erwogen werden, wenn überwachtes Training nicht möglich ist.	A	2	(293, 294, 295)	Starker Konsens

In einem Cochrane Review aus dem Jahr 2014 (293) mit Update in 2020 (294) wurden bei insgesamt 527 Personen mit Claudicatio aus 10 randomisiert kontrollierten Studien mit überwachten Bewegungstraining traditionelles Gehtraining im Vergleich zu alternativen Bewegungstrainingsformen untersucht. Zu den alternativen Formen des Bewegungstrainings zählten Radfahren, Krafttraining der unteren Extremitäten, Oberarm-Ergometertraining, Nordic Walking und Kombinationen verschiedener Bewegungsformen. Dabei zeigte sich zwischen traditionellem Gehtraining und alternativem Bewegungstraining am Ende des Trainings nach 6-24 Wochen kein Unterschied bei der schmerzfreien (n = 412; 9 Studien) und der maximalen Gehstrecke (n = 382; 8 Studien). Die einzelnen Vergleiche beruhen teilweise auf relativ geringen Patientenzahlen (n = 94 bei Krafttraining der unteren Extremitäten vs. Gehtraining oder n = 29 beim Vergleich von Armergometertraining vs. Gehtraining), wurden aber in randomisiert kontrollierten Studien erzielt. Die positiven Effekte unterschiedlicher Trainingsmodalitäten wurde bereits früher in einem getrennt vom Cochrane Review durchgeführten systematischen Reviews gezeigt (295).

Krafttraining ist eine Trainingsform, die eher weniger mit der Gehstrecke bei pAVK in Verbindung gebracht wird. Bedeutend sind daher die Ergebnisse eines systematischen Reviews und Meta-Analyse von 15 Studien, die isoliert Krafttraining gegenüber Bewegungsberatung und 7 Studien, die Krafttraining mit Ausdauertraining verglichen haben (n = 826) (296). Es zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung von > 50 m in der schmerzfreien Gehstrecke beim Vergleich von Krafttraining der unteren Extremitäten im Vergleich zur einfachen Bewegungsberatung. Im Vergleich zum Ausdauertraining schnitt das Krafttraining im 6 min-Gehtest signifikant schlechter ab, aber der Unterschied der zurückgelegten Strecke war klinisch nicht relevant (- 16,04 m). Wenn nur Studien mit mittlerer bis hoher Intensität des Krafttrainings (50 % bis 84 % des Einwiederholungsmaximums beim Krafttest oder ein subjektiv wahrgenommener Anstrengungsgrad von 12-17 auf der Borg-Skala von 6-20) berücksichtigt werden, war kein signifikanter Unterschied zwischen Ausdauer- und Krafttraining zu verzeichnen. Allerdings beruht diese Aussage nur auf drei Studien (mit geringer Heterogenität), weswegen diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden müssen. Die Effekte des Krafttrainings auf die schmerzfreie und maximale Gehstrecke werden in einem neueren systematischen Review und Metaanalyse bestätigt (297), wobei auch hier die hohe Intensität des Krafttrainings ein wichtiger Faktor für die Gehstreckenverlängerung gegenüber Standardberatung und Gehtraining ist.

#### 4.6.4 Schmerzinduktion und Trainingserfolg

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.27	<p>Niedrige bis mittlere Trainingsintensität ist hinsichtlich der Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke einer hohen Trainingsintensität bei alternativen Trainingsformen überlegen.</p> <p>(a) Zur Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke sollte eine niedrige bis mittlere Trainingsintensivität bei alternativen Trainingsformen empfohlen werden.</p> <p>(b) Die maximale Gehstrecke wird am deutlichsten mit Gehtraining mit hoher Intensität verbessert.</p>	Statement		(298, 299, 300, 301, 302)	Starker Konsens
4.28	Die Intensität des Trainings sollte die individuelle Situation der Patientin bzw. des Patienten hinsichtlich der Adhärenz (z.B. geringe Schmerztoleranz) und der Trainingsziele berücksichtigen.	A	2	(303)	Starker Konsens

Bewegungstraining bei pAVK wird traditionell mit Induktion von Belastungsschmerzen in der relativ zur Belastungsintensität minderperfundierte Muskulatur durchgeführt. Das steht im Gegensatz zu den meisten Bewegungstrainingsformen anderer chronischer Erkrankungen, bei denen die Trainingssteuerung zum Beispiel über die Herzfrequenz erfolgt. Claudicatio-Schmerzen beim Bewegungstraining werden nicht explizit als Abbruchgrund in Interventionsstudien nach einem systematischen Review benannt, es konnte jedoch eine höhere Adhärenz bei alternativem Bewegungstraining (86,6 %) im Vergleich zu traditionellem, schmerzinduzierendem Bewegungstraining (80,8 %) gezeigt werden. Die relative Wahrscheinlichkeit, die Intervention abzuschließen, war bei Personen der Kohorte mit niedrigen Schmerzen gegenüber der mit hohen Schmerzen um 1,52-fache erhöht (298).

Bei einer Observationsstudie (n = 150) wurde trainingsinduzierter Schmerz als häufigste Barriere für die Teilnahme am Gehtraining benannt (299), was auch den Erfahrungen in der Trainingspraxis bei Personen mit pAVK entspricht.

Ob der Trainingserfolg einer Intervention bei Betroffenen mit Claudicatio von der Schmerzinduktion abhängt, ist demnach wichtig zu wissen. Die wenigen randomisiert kontrollierten Studien sind nicht ganz eindeutig. Dabei lässt sich in drei Studien bei geringen versus höheren Claudicatio-Schmerzen kein Unterschied hinsichtlich der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke finden (300, 301, 302). In einem systematischen Review und Metaanalyse (n = 1.132 Personen) unter Einschluss aller Trainingsformen war leichte bis mittelschwere Trainingsintensität im Vergleich zu hoher Trainingsintensität bei der Verbesserung der maximalen Gehstrecke (223 m [95 % KI 174–271 m, p<0,00001] vs. 153 m [95 % KI 113 -193 m, p<0,00001]) und der schmerzfreien Gehstrecke (130 m [95 % KI 87–173 m, p<0,00001] vs. 83 m [95 % KI 61–104 m, p<0,00001]) überlegen. Bei getrennter Betrachtung der Trainingsformen zeigte das Gehen mit hoher Intensität (272 m; 95 % KI 207–337 m, p<0,00001) die größte Verbesserung der

maximalen Gehstrecke im Vergleich zu anderen Trainingsformen.

Studien mit einem Direktvergleich verschiedenen Trainingsintensitäten und den korrespondierenden unterschiedlichen Schmerzgraden sind jedoch dringend zur Klärung des Einflusses von Schmerz auf die Compliance und Adhärenz erforderlich (303, 304).

#### 4.6.5 Dauer, Häufigkeit und Volumen des Bewegungstrainings

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.29	Ein gefäßspezifisches Bewegungstraining bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio soll mindestens 3x wöchentlich in Übungseinheiten von 30-60 Minuten über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfolgen.	A	2	(305, 306, 307)	Starker Konsens

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde nach zwei, vier und sechs Monaten die schmerzfreie und maximale Gehstrecke ermittelt. Der größte Effekt zeigte sich zwischen Beginn des Trainings und zwei Monaten mit nur noch minimalen oder keiner Zunahme bis sechs Monate nach Trainingsbeginn bzw. Erhalten des erzielten Trainingszuwachses bis sechs Monaten (305). Die Mehrzahl der Trainingsprogramme in Studien hat jedoch eine Länge von 12 oder 16 Wochen. In einem nicht systematischen Review zeigte sich der grösste Zuwachs der Gehfähigkeit (als relative Verbesserung unterschiedlicher Tests) bis zur 12. Woche und das Maximum nach 16 Wochen Training (306).

Für die Häufigkeit des Trainings pro Woche gibt dasselbe Review den besten Effekt auf die schmerzfreie und maximale Gehstrecke mit 3 Trainingseinheiten und mehr pro Woche an, was den gängigen Empfehlungen für das Gesundheitstraining für die Allgemeinbevölkerung entspricht (306). Bei der Dauer der einzelnen Trainingseinheit wird der größte Zuwachs in der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke bei der Dauer einer Trainingseinheit von 30-60 min angegeben (306). Die Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke beträgt ca. 150 % relativ zu Baseline und bei der maximalen Gehstrecke ca. 100 %. Erhärtet werden diese Angaben durch eine Metaanalyse, die bei einer Dauer der Trainingseinheit von > 30 min, bei einer Häufigkeit von ≥ 3 Trainingseinheiten/Woche und der Dauer des Trainingsprogramms ≥ 26 Wochen jeweils eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke um das 2-fache sowie der maximalen Gehstrecke um das 2-3fache zeigt (307).

#### 4.6.6 Bewegungstraining und funktionelle Kapazität

Weitere Aspekte der körperlichen Funktion wurden in einem systematischen Review erhoben (308). Dabei zeigte sich infolge Gehtraining die Gangökonomie als Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bei gleicher Belastungshöhe um 7,2 bis 19,3 % verbessert. Zudem wurde die Short Physical Performance Battery bestehend aus Chair rise Test, normale Gehgeschwindigkeit und Balance im Stehen verbessert (309, 310).

#### 4.6.7 Effekt von Aktivitätssensoren und mobiler Gesundheitsassistenten auf die Gehfähigkeit

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.30	Aktivitätssensoren und Fitness-Apps eignen sich zum Monitoring von körperlicher Aktivität und als Mittel zur Steigerung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke bei Patientinnen und Patienten mit pAVK.	Statement		(311, 312)	Starker Konsens

Aktivitätssensoren und Fitness-Apps werden auch bei Patientinnen und Patienten mit pAVK verwendet, wobei meistens auf kommerzielle Fitness-Produkte und nur selten auf pAVK-spezifische Apps zurückgegriffen wird (313). Der Effekt von Bewegungsmonitoren oder Akzelerometern auf die schmerzfreie und maximale Gehfähigkeit wurde in zwei weitgehend vergleichbaren systematischen Reviews, eines davon mit Metanalyse, untersucht (311, 312). Es zeigte sich eine klinisch relevante Steigerung der schmerzfreien und absoluten Gehfähigkeit im Vergleich zur Standardtherapie. Dabei wurden Zeit- oder Schrittzahlvorgaben gemacht, die in den 12 Wochen bis 12 Monaten dauernden Interventionsstudien mehrfach kontrolliert und angepasst wurden. Gegenüber einem strukturierten Trainingsprogramm konnte bei vier randomisiert kontrollierten Studien mit Einsatz von Apps sowie Zeit- und Schrittzahlvorgaben eine vergleichbare Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke erzielt werden (311, 312).

#### 4.6.8 Effekt des Bewegungstrainings auf die Lebensqualität

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.31	Strukturiertes Gehtraining hat einen positiven Effekt auf die körperliche Komponente der Lebensqualität.	Statement		(286, 314)	Konsens

In einer Cochrane Analyse wurde der Effekt von Bewegungstraining auf die Lebensqualität (Short Form (SF)-36) nach drei und sechs Monaten ermittelt. In zwei Studien wurde nach drei Monaten eine verbesserte «körperliche Funktion», «Vitalität» und «körperliche Rolle» durch Training berichtet. Nach sechs Monaten zeigte die Meta-Analyse eine Verbesserung des «körperlichen Gesamtscores» in 5 Studien (n = 429) und des «psychischen Gesamtscores» in 4 Studien (n = 343) (286).

In einem weiteren systematischen Review und Metaanalyse wurden signifikante Verbesserungen des «Walking impairment Questionnaire» bei den Domänen Distanz, Geschwindigkeit und Treppensteigen erzielt. Im Gegensatz dazu war bei der Kurzform des Gesundheits-Scores (Short-Form Health Survey) nur die körperliche Komponente (Physical Component Summary (SF-PCS)), aber nicht die psychische Komponente (Mental Component Summary (SF-MCS)) verbessert (314). Die Ergebnisse könnten allerdings durch die fehlende Verblindung der Assessoren verfälscht worden sein.

#### 4.6.9 Effekt des Gehtrainings auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.32	Strukturiertes Gehtraining hat einen positiven Effekt auf einzelne kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio.	Statement		(315)	Starker Konsens

In einem systematischen Review von 28 Studien, darunter 16 RCTs und 11 Kohortenstudien sowie 1 Kohortenkontrollstudie (n = 808), wurde der Effekt von strukturiertem, überwachten Training auf kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht (315). Dabei konnte eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in Kurzzeitstudien und eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins als auch Steigerung des HDL-Cholesterins nach mittelfristiger Intervention nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die eingeschlossenen Studien nur eine geringe Stichprobengröße aufwiesen, von mäßiger Studienqualität und heterogen waren und die interessierenden Ergebnisse meist als sekundäre Ergebnisse angegeben wurden.

Ob die Teilnahme an strukturierten Sport- und Bewegungsprogrammen bei Erkrankten mit pAVK die kardiovaskuläre Ereignisrate beeinflusst, sollte in weiteren randomisiert kontrollierten Studien untersucht werden.

#### 4.6.10 Motivation und Barrieren

Bei Personen mit pAVK konnte in einem systematischen Review zur Aufnahme des überwachten strukturierten Trainings als Hauptgrund für Nichtteilnahme mangelndes Interesse oder Unwillen, ein Training durchzuführen, benannt werden (30,6 %) (316). An zweiter Stelle wurde die Distanz zur Trainingsgruppe und fehlende Zeit benannt (11,7 %). Als Gründe für die fehlende Adhärenz beim Bewegungsprogramm wurde mangelnde Motivation (29,2 %), Komorbiditäten (23,1 %) sowie Beendigung durch die Patientin bzw. den Patienten (16,7 %) benannt. Diese Gründe werden in einem weiteren systematischen Review zu den Gründen für fehlende Adhärenz bei Interventionsstudien prinzipiell bestätigt (Fehlende Motivation 39,2 %, Nicht-pAVK/KHK Komorbiditäten 18,4 %, familiäre Gründe/Arbeit/Transport 13,9 %) (298). Bei der Vielfalt der Möglichkeiten, ein wirksames Training durchzuführen, sollten eventuell bestehende orthopädische oder neurologische Komorbiditäten kein Hinderungsgrund für die Teilnahme an Bewegungstraining sein. Der kardiale und pulmonale Funktionsstatus soll allerdings vor Beginn des Gefäßtrainings erhoben werden.

Abschließend darf leider nicht unerwähnt bleiben, dass trotz überragender Evidenz für die Wirksamkeit des Bewegungstrainings bei Personen mit Claudicatio bundesweit eine klare Unterversorgung bei Gefäßsportgruppen besteht, die den Betroffenen eine Teilnahme an solchen strukturierten Trainingsprogrammen ermöglichen würden. Im Vergleich zu Herzsportgruppen besteht hier noch erheblicher Handlungsbedarf. Zudem sollten Rahmenbedingungen geschaffen werden, die häusliches strukturiertes Training mit entsprechendem Monitoring des Trainingsfortschritts und Begleitung des Trainings ermöglichen, um damit eine Alternative zum strukturierten Bewegungstraining in Gefäßsportgruppen zu eröffnen.



## 4.7 Sonstige medikamentöse Therapie

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
4.33	Cilostazol oder Naftidrofuryl sollten im Stadium der Claudicatio nur dann gezielt eingesetzt werden, wenn die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheblich eingeschränkt ist, die Gehstrecke unter 200 m liegt und ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Der Behandlungsansatz der symptomatischen medikamentösen Therapie der Claudicatio ist die Verbesserung der Gehleistung und damit der Lebensqualität. Für die Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen gibt es hier bislang keine Evidenz.

Eine effektive Steigerung der Gehstrecke wurde in kontrollierten Studien nur für Cilostazol und Naftidrofuryl nachgewiesen. Die Stabilisation der Gehstreckenverbesserung ist für Cilostazol bei einer Therapie von 6 Monaten und für Naftidrofuryl bei einer Behandlung bis 12 Monate belegt.

Kommt es nach 3 Monaten nicht zu einer Besserung der Symptomatik unter der Behandlung mit Cilostazol oder Naftidrofuryl, ist die Behandlung abzubrechen. Bessert sich die schmerzfreie und absolute Gehstrecke, kann eine primäre Behandlung für 6 bis 12 Monate erfolgen. Danach sollte eine Reevaluation durchgeführt und ggf. Gefäßtraining weitergeführt werden.

Die Verordnung dieser Substanzen ist auch dann sinnvoll, wenn unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine arterielle Revaskularisation zu aufwändig oder risikobehaftet ist oder von der Patientin bzw. dem Patienten nicht gewünscht wird.

Eine Behandlung mit anderen vasoaktiven Substanzen zur Verbesserung der Gehleistung bei Claudicatio ist nicht indiziert.

### Naftidrofuryl

Der Nutzen einer oralen Langzeitbehandlung ist bislang in 6 älteren Studien für Naftidrofuryl belegt und in einer Cochrane-Analyse zusammengefasst (317). In der APIEC-Studie wurden 168 Teilnehmende mit Claudicatio mit Placebo oder Naftidrofuryl über 1 Jahr behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke um 107 % bzw. 74 % in der Verumgruppe (318). Auch wurde in älteren Studien eine Verbesserung der Lebensqualität für Personen mit Claudicatio nachgewiesen, die in jüngeren Analysen allerdings nicht reproduziert werden konnte (319). Neue Studien mit leitliniengerechter Komedikation liegen nicht vor.

Ein systematischer Review zum Vergleich der Wirksamkeit von Cilostazol, Naftidrofuryl und Pentoxifyllin bei Claudicatio analysierte insgesamt 26 RCT's und ergab die beste Wirksamkeit für Naftidrofuryl, die schwächste für Pentoxifyllin hinsichtlich der Verbesserung der maximalen bzw. schmerzfreien Gehstrecke. Die maximale Gehstrecke verbesserte sich um 60 % (95 % KI 20-114), 25 % (11-40) bzw. 11 % (-1-24) unter Naftidrofuryl, Cilostazol bzw. Pentoxifyllin, die schmerzfreie Gehstrecke um jeweils 49, 13 bzw. 9 % (320).

Die wirksame empfohlene Tagesdosis von Naftidrofuryl ist 3 x 200 mg über 6 Monate.



## Cilostazol

Eine weitere orale Substanz ist Cilostazol, ein Phosphodiesterasehemmer Typ III. In mehreren großen plazebo-kontrollierten Studien konnte ein signifikanter Anstieg der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit dieser Substanz beobachtet werden sowie eine Überlegenheit gegenüber Pentoxifyllin (321, 322, 323, 324). Die schmerzfreie Gehstrecke verbesserte sich unter zweimal täglich 100 mg Cilostazol um durchschnittlich 26 m nach der jüngsten Cochrane Datenanalyse von 16 doppel-blinden, plazebo-oder aktiv kontrollierten Studien u.a. mit Pentoxifyllin (321). Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte für Cilostazol jedoch nicht nachgewiesen werden, was auf geringe Patientenzahlen, kurze Beobachtungsdauer sowie diverse Formen von Bias zurückgeführt wird, welche die methodische Qualität der Mehrzahl der vorliegenden Studien schwächen.

Neben direkten plättchenhemmenden Effekten wurden Wirkungen auf Endothel- und glatte Gefäßmuskelzellen beschrieben (325, 326).

In 6 RCTs wurde Cilostazol bei Teilnehmenden mit Claudicatio untersucht. Dabei zeigte sich bei der zweimal täglichen Gabe von 100 mg eine Steigerung der maximalen Gehstrecke von im Mittel 76 % gegenüber 20 % bei Plazebogabe.

Zugleich konnte mit der statistisch signifikanten Verbesserung der Gehleistung auch eine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert werden (327).

Ungeachtet einer möglichen medikamentösen Behandlung mit Cilostazol oder Naftidrofuryl sollen Betroffene mit Claudicatio zu körperlicher Aktivität und regelmäßigem Gehtraining angehalten werden.

Andere Substanzen wie Prostanoiden, Pentoxifyllin, L-Arginin, Buflomedil oder Ginkgo biloba haben keine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen bei Claudicatio (323, 328, 329, 330, 331). Gleiches gilt für die isovolämische Hämodilution und andere alternative Behandlungsverfahren wie die elektrische Stimulation (332).

## 5 Revaskularisierende Therapie der pAVK

G. Grözinger, P. Huppert, H. Görtz, C.-A. Behrendt, C. Tiefenbacher, T. Stojanovic, M. Steinbauer, A. Tzabazis, A. Maier-Hasselmann, N. Malyar, U. Rother

### 5.1 Grundsätzliche Überlegungen

Arterielle Rekonstruktionen durch offen-chirurgische Verfahren oder interventionell endovaskuläre Methoden bei klinisch manifester pAVK sind symptomatische Behandlungen und lösen das Grundproblem der progressiven chronischen Arteriosklerose nicht. Sie sollen ein vernünftiger, stadiengerechter Kompromiss zwischen Aufwand, Ergebnis und Risiko sein.

Bei der Indikationsstellung zur interventionellen und offen-chirurgischen Therapie der pAVK müssen folgende Aspekte Berücksichtigung finden:

- Stadium der pAVK nach Fontaine oder Rutherford
- Lokalisation, Morphologie und Komplexität der Gefäßläsionen
- Begleiterkrankungen
- Individueller Therapiewunsch der Patientin bzw. des Patienten

Besonders der letzte Punkt ist von Bedeutung, da durchaus verschiedene Behandlungsverfahren in den unterschiedlichen Stadien der pAVK möglich sind.

Beispielhaft ist die konservative Therapie gegenüber invasiven endovaskulären oder offen-chirurgischen Therapien im Stadium der Claudicatio zu nennen und auch bei CLTI können bei bestimmten Indikationen sowohl endovaskuläre wie auch offen-chirurgische Maßnahmen mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen primär sinnvoll eingesetzt werden.

Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Patientin bzw. der Patient nach ausführlicher Aufklärung über den Nutzen und die potentiellen Risiken der Behandlungsverfahren in den Behandlungsprozess mit eingebunden wird.

Es gilt dabei stets, dass die Therapieempfehlungen die Verfügbarkeit des Spektrums der Behandlungsmethoden vor Ort und die jeweiligen spezifischen Expertisen der lokalen Interventionalisten und Operateure berücksichtigen.

Die Evidenz für endovaskuläre bzw. offen chirurgische Behandlungen von Personen mit CLTI hat sich in den letzten 2 Jahren durch zwei neue prospektive, kontrollierte Vergleichsstudien verbessert. Schnelle technologische Entwicklungen und hohe Akzeptanz der Verfahren bei Betroffenen und Anwenderinnen sowie Anwendern erfordern auch weiterhin eine stetige Aktualisierung der Bewertung der Behandlungsergebnisse. Daher wird dringend empfohlen, die Eingriffe und deren Ergebnisse im Sinne der Qualitätssicherung in einer geeigneten Weise, z.B. in Registern fortlaufend und vollständig zu dokumentieren.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Revaskularisation ist die Kenntnis aller etablierten und modernen Behandlungsverfahren und die Verfügbarkeit der hierfür notwendigen Instrumentarien in ausreichender Zahl und Variabilität.

## 5.2 Behandlung nach klinischen Stadien

### 5.2.1 Asymptomatische pAVK (Fontaine I)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.1	Eine endovaskuläre oder offen-chirurgische Therapie ist als prophylaktische Behandlung im Stadium I der pAVK nach Fontaine nicht indiziert.		KE		Konsens

KE: Konsensempfehlung

Es gibt bislang keine ausreichende Evidenz dafür, dass eine prophylaktische interventionelle Behandlung bei asymptomatischen Betroffenen den Krankheitsverlauf, den Extremitätenerhalt oder das Überleben positiv beeinflusst.

Im Einzelfall kann bei asymptomatischen Personen eine interventionelle Therapie bei hämodynamisch relevanten Läsionen und gesichertem Nachweis einer peripheren Polyneuropathie (z.B. Menschen mit Diabetes und mit schmerzloser Polyneuropathie und hohem Risiko für eine Majoramputation) bei adäquatem Nutzen-Risiko-Verhältnis in Erwägung gezogen werden, um das Risiko eines ischämischen bzw. neuro-ischämischen diabetischen Fuß-Syndroms mit Gewebeuntergang zu reduzieren.

Evidenzbasierte Studiendaten liegen zu diesem Vorgehen nicht vor, doch scheint es in Anlehnung an die Empfehlungen der Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft plausibel und sinnvoll zu sein, bei Risikopatientinnen und -patienten für eine Fußläsion eine rechtzeitige und vorbeugende Revaskularisation bei hämodynamisch relevanten Durchblutungsstörungen vorzunehmen (55).

### 5.2.2 Claudicatio intermittens (Fontaine Iia und Iib)

#### Schlüsselfrage 1

**Welche Ergebnisse zeigen Revaskularisationsmaßnahmen (endovaskulär oder chirurgisch) gegenüber rein konservativen Therapiestrategien (*Best Medical Therapy, Gehtraining, Kombination aus beiden*) im Langzeitverlauf bei Patientinnen und Patienten mit pAVK im Stadium der Claudicatio hinsichtlich der Gehstrecke, Lebensqualität, Amputation, Reintervention, Entwicklung kritischer Ischämie und Mortalität?**

Stand der Bewertung der Evidenz

Ziel der Behandlung bei Personen mit Claudicatio ist die Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität im Langzeitverlauf sowie die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Neben konservativen Maßnahmen wie Lebensstiländerung, einer ausgewogenen Ernährung, Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion, Thrombozytenaggregationshemmung sowie Behandlung des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der Hyperlipidämie ist auch die Effektivität des überwachten, strukturierten Gehtrainings (SET) mit hoher Evidenz belegt, wobei strukturierte Trainingsprogramme unter Anleitung wirksamer als unstrukturiertes Gehtraining sind. Diese sollten mindestens 3x wöchentlich (idealerweise täglich) in Übungseinheiten von mindestens 30 – 45 Minuten über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfolgen (286, 333). Alternativ zeigen sich ebenso häuslich strukturierte Trainingsprogramme (292) sowie alternative Trainingsverfahren (z.B. Nordic-Walking) wirksam (294).

Neben SET und Best Medical Therapy (BMT) stehen zudem offen-chirurgische und endovaskuläre Revaskularisationsmaßnahmen zur Therapie der Claudicatio zur Verfügung. In einem systematischen Review (12 Studien, 1.548 Personen) konnte gezeigt werden, dass sich durch SET, eine offen-chirurgische oder endovaskuläre Therapie die Gehstrecke und die Lebensqualität bei der Patientin bzw. dem Patienten mit Claudicatio im Vergleich zur konservativen Therapie effektiv steigern lässt, wobei die Kombination aus SET und Revaskularisation am effektivsten ist (334, 335). Obwohl eine Revaskularisation im Vergleich zu SET die Gehstrecke bei Claudicatio sofort verbessert (336, 337) und dieser Effekt mittelfristig anhält (338, 339), geht er im Langzeitverlauf verloren. In einer RCT zeigte sich nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren kein Vorteil einer PTA oder einer Kombination von PTA und SET gegenüber SET alleine hinsichtlich Gehstrecke und Lebensqualität bei Personen mit Claudicatio (340). Die IRONIC-Studie („Invasive Revascularisation or Not in Intermittent Claudication“) verglich bei Teilnehmenden mit Claudicatio kontrolliert-randomisiert die Revaskularisation (PTA/Bypass + BMT + SET) mit einer konservativen Therapie (BMT + SET). Nach 5 Jahren zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gehstrecke und Lebensqualität, wohingegen die Behandlungskosten in der Revaskularisationsgruppe (\$ 13.098 vs \$ 6.965,  $p=0,02$ ) und die Rate an Re-Eingriffen signifikant erhöht waren (114 vs 33,  $p<0,0001$ ) (341). Der positive Effekt der SET ist auch bei Beckenarterienstenosen und –verschlüssen nachgewiesen (342, 343). Auch wenn die Adhärenz von Gefäßpatientinnen und –patienten an SET gering ist und die Rate an Abbrüchen nach 1 Jahr bis zu 70 % beträgt (335, 344), sollte daher bei allen Erkrankten mit Claudicatio nach Erstvorstellung zunächst über einen Zeitraum von 3-6 Monaten SET durchgeführt werden.

Über die Frage, ob Betroffene mit Claudicatio nach einer Revaskularisation häufiger eine CLTI und ein erhöhtes Risiko für eine Majoramputation entwickeln als Personen ohne Revaskularisation existieren nur Studien mit niedrigem Evidenzgrad. Eine retrospektive Untersuchung an 1.051 Personen mit Claudicatio zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CLTI (HR 2,9; 95 % KI 2,0-4,2) und einer Majoramputation (HR 4,5, 95 % KI 2,2-9,5) in der Revaskularisationsgruppe (345). Dieser Zusammenhang ist jedoch in prospektiven, randomisierten Studien bisher nicht untersucht.

Nach nicht erfolgreichen SET und vorhandenem Leidensdruck kann eine Revaskularisation erfolgen, wobei die Prämisse dabei die Verbesserung des Zustroms zum Kollateralkreislauf ist (Einstrom vor Ausstrom!). Ist der Einstrom in den Kollateralkreislauf durch vorgeschaltete Stenosen oder Verschlüsse behindert, kann abhängig von der Läsionsmorphologie, dem operativen Risiko sowie der vorhandenen lokalen Expertise eine endovaskuläre oder chirurgische Verbesserung der Einstrombahn erfolgen, wobei festzuhalten ist, dass diese Herangehensweise nicht evidenz-, sondern konsensbasiert ist. Entscheidend ist dabei aber die ausreichende Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten über die möglichen Alternativen (Fortführung der konservativen Therapie, SET), sowie assoziierten Risiken der Durchführung einer Therapie (peri- und postprozeduralen Komplikationen, erhöhtes Risiko für Reinterventionen, eine möglicherweise höhere Amputationsrate sowie erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Progression zur CLTI). Nach einer durchgeführten Revaskularisation sollte die Behandlung der Patientin bzw. des Patienten mit der Fortführung der konservativen Therapie (BMT und SET) kombiniert werden. Im Falle der endovaskulären Revaskularisation ist nur dann die Effektivität bzgl. der Endpunkte Lebensqualität und Gehstrecke im Vergleich zur rein konservativen Therapie nachweisbar (346, 347). Für chirurgische Therapien existieren hierzu keine Studien mit ausreichender Evidenz. Ein besonderes strukturelles Problem in Deutschland ist allerdings der unzureichende Ausbau von Angeboten an Gefäßsportgruppen. Das Angebot hierfür muss, gerade um der existierenden Evidenz gerecht zu werden, deutlich ausgebaut werden.

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.2	Vor Revaskularisation soll bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio unter Beachtung der Komorbiditäten ein gefäßspezifisches Bewegungstraining unter Anleitung sowie eine Optimierung der Medikation und der Risikofaktoren als Basistherapie für mindestens 3 Monate durchgeführt werden.	A	1	(342, 343)	Konsens
5.3	Tritt nach mindesten 3 Monaten konservativer Therapie einschließlich strukturiertem Gehtraining (SET) keine Besserung der Symptomatik ein oder war ein SET nicht möglich, kann Patientinnen und Patienten eine endovaskuläre oder offen-chirurgische Revaskularisation angeboten werden unter Berücksichtigung des Leidensdrucks und der Komorbiditäten.	KE		(343)	Starker Konsens
5.4	Patientinnen und Patienten im Stadium der Claudicatio, langstreckigem femoropoplitealem Verschlussprozess und moderatem operativen Risiko können endovaskulär oder offen-chirurgisch therapiert werden. Die Entscheidung soll unter Berücksichtigung der Gefäßmorphologie, der Begleiterkrankungen, der Prognose und der Expertise vor Ort – idealerweise in einem interdisziplinären Setting – erfolgen.	KE			Starker Konsens

KE: Konsensusempfehlung

Patientinnen und Patienten mit Claudicatio haben eine eingeschränkte Gehstrecke, eine reduzierte Schrittgeschwindigkeit und eine von den individuellen Begleitumständen und Komorbiditäten abhängige, unterschiedlich stark ausgeprägte Einschränkung ihrer Lebensqualität.

Primäres Behandlungsziel bei Personen mit Claudicatio ist die langfristige Wiederherstellung einer möglichst großen schmerzfreien Gehstrecke und die damit verbundene Verbesserung von körperlicher Aktivität sowie Lebensqualität.

Bei Betroffenen mit Claudicatio sind unter geeigneten Umständen regelmäßig durchgeführte und überwachte Übungsprogramme zur Steigerung der Gehstrecke (sog. Strukturiertes Gehtraining, structured exercise training, SET) ähnlich effektiv wie invasive Revaskularisationen durch Angioplastie oder gefäßchirurgische Maßnahmen (286).

Neben dem strukturierten Gehtraining stehen zudem offen-chirurgische und endovaskuläre Maßnahmen zur Therapie der Claudicatio zur Verfügung. In einem systematischen Review (12

Studien, 1.548 Personen) konnte gezeigt werden, dass sich durch SET, eine offen-chirurgische oder endovaskuläre Therapie die Gehstrecke und die Lebensqualität bei Personen mit Claudicatio im Vergleich zur konservativen Therapie effektiv steigern lässt (334), wobei die Kombination aus SET und Revaskularisation am effektivsten ist. Obwohl eine Revaskularisation im Vergleich zu SET die Gehstrecke bei Claudicatio sofort verbessert (336, 337) und dieser Effekt mittelfristig anhält (338, 339), kann der Vorteil im Langzeitverlauf verloren gehen. In einer RCT zeigte sich nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren kein Vorteil einer PTA oder einer Kombination von PTA und SET gegenüber alleinigem SET hinsichtlich Gehstrecke und Lebensqualität bei Personen mit Claudicatio (340). Der IRONIC-Trial („Invasive Revascularisation or Not in Intermittent Claudication“) verglich bei Teilnehmenden mit Claudicatio kontrolliert-randomisiert die Revaskularisation (PTA/Bypass + best medical therapy + SET) mit einer konservativen Therapie (best medical therapy + SET). Nach 5 Jahren zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gehstrecke und Lebensqualität, wohingegen die Behandlungskosten in der Revaskularisationsgruppe (\$ 13.098 vs. \$ 6.965,  $p=0,02$ ) und die Rate an Reeingriffen signifikant erhöht waren (114 vs. 33,  $p\leq 0,0001$ ) (341). Der positive Effekt der SET ist auch bei Becken-Stenosen und –Verschlüssen nachgewiesen (342). Auch wenn die Adhärenz von Gefäßpatientinnen und –patienten an SET gering ist und die Rate an Abbrüchen nach einem Jahr bis zu 70 % beträgt (335, 344), sollen daher bei allen Personen mit Claudicatio nach Erstvorstellung zunächst über einen Zeitraum von 3 Monaten SET durchgeführt werden.

Die alleinige Angioplastie infrapoplitealer Arterien bei Personen mit Claudicatio ist nur in wenigen Fallserien beschrieben worden. Die relativ hohe Rate von Major-Komplikationen (5,8 %) und das schlechte Langzeitergebnis mit einer Reokklusionsrate von 33,7 % nach einem Jahr wie in einer Fallserie beschrieben (348) sprechen dafür, dass hier keine generelle Empfehlung gegeben werden kann. In Einzelfällen mit sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken sowie eingehender Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten kann diese Therapie aber erwogen werden.

Interventionelle oder chirurgische Maßnahmen können bei Betroffenen mit starken Beschwerden, hohem Leidensdruck, beruflicher Notwendigkeit einer langen Gehstrecke oder bei ausdrücklichem Wunsch der Patientin bzw. des Patienten zum Einsatz kommen. Auch wenn eine Verbesserung der Mobilität der Personen wünschenswert ist und ein strukturiertes Gehtraining aufgrund der Begleitumstände nicht aufgenommen werden kann oder wenig aussichtsreich ist, sollten revaskularisierende Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Die Wahl der Revaskularisation (endovaskulär, gefäßchirurgisch) sollte von der Verschlusslänge, der Verschlussmorphologie, dem individuellen Operationsrisiko und vom Vorhandensein einer körpereigenen Vene und vom Patientenwunsch abhängig gemacht werden. Die Datenlage zu den einzelnen Revaskularisationsformen bei Claudicatio ist schlecht. Es existieren hauptsächlich retrospektive Studien sowie eine geringe Anzahl randomisiert-kontrollierter Studien, welche die offene Therapie mit der endovaskulären Therapie vergleichen. Zudem sind in den Studien oftmals unterschiedliche Endpunkte definiert und der Nachuntersuchungszeitraum ist kurz, so dass sich offene und endovaskuläre Verfahren in diesem klinischen Stadium schlecht vergleichen lassen.

Ist der Einstrom in den Kollateralkreislauf durch vorgeschaltete Stenosen oder Verschlüsse behindert, sollte bei nicht erfolgreicher SET abhängig von der Läsionslänge und der Läsionslokalisation sowie dem operativen Risiko eine endovaskuläre oder chirurgische Verbesserung der Einstrombahn erfolgen.

Entscheidend für die Empfehlung zur interventionellen Behandlung bei Personen mit Claudicatio ist die lebensqualitätsmindernde und individuell behindernde Gehleistung.

### 5.2.3 Kritische Extremitätenischämie (CLTI) (Fontaine Stadium III-IV)

#### Schlüsselfrage 2

**Welche Ergebnisse zeigt die endovaskuläre im Vergleich zur gefäßchirurgischen Revaskularisationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie hinsichtlich Reinterventionsrate, Wundheilung, Amputation und Mortalität?**

Stand der Bewertung der Evidenz

Daten zum Vergleich der Ergebnisse nach offen-chirurgischer und endovaskulärer Revaskularisationen bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Ischämie sind mit über 16.000 analysierten Fällen zahlenmäßig nicht gering, sie weisen inhaltlich jedoch immer noch einige Limitationen und Widersprüche auf. Die erste prospektiv randomisierte Studie (BASIL) (1, 2) von vor etwa 20 Jahren zeigte keinen Unterschied im Hinblick auf das amputationsfreie Überleben nach primär offen-chirurgischer versus primär endovaskulärer Revaskularisation (3,84 Jahre versus 3,62 Jahre). Die verwendeten endovaskulären Techniken waren im Spektrum einschränkt und sind in die heutige Zeit nicht übertragbar. Die kürzlich publizierte zweite prospektiv randomisierte Studie (BEST CLI) (3) verglich in zwei Kohorten bei Personen mit chronischer kritischer Ischämie die Ergebnisse der endovaskulären Revaskularisation mit denen nach Vena saphena magna-Bypass (Kohorte 1) und nach anderen Bypassarten, davon 57% Kunststoffbypässe (Kohorte 2). In Kohorte 1 ergab sich für 718 Teilnehmende nach Vena saphena magna Bypass gegenüber 716 Personen nach endovaskulärer Revaskularisation ein signifikanter Vorteil bezüglich des kombinierten Endpunktes zusammengesetzt aus Major-Amputationen, Major-Reinterventionen und Tod im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 2,7 Jahren (HR 0,68; 95 % KI 0,59-0,79,  $p < 0,001$ ). Die Signifikanz resultierte aus der deutlich höheren Reinterventionsrate nach endovaskulärer Behandlung (HR 0,35; 95 % KI 0,27-0,47) sowie der geringeren Majoramputationsrate nach Bypassversorgung (HR 0,73; 95 % KI 0,54-0,98); die Mortalität zeigte in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. In Kohorte 2 (197 bypassversorgte Personen, 199 endovaskulär versorgte Personen) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die technischen Erfolgsraten der endovaskulären Behandlung betragen in Kohorte 1 85 % und in Kohorte 2 81 % sowie in den Bypassgruppen in Kohorte 1 98% und 100% in Kohorte 2. In Kohorte 1 wurden die endovaskuläre Therapie in 73 % der Fälle von Gefäßchirurgen, in 13 % der Fälle von interventionellen Kardiologen und in 15 % der Fälle von interventionellen Radiologen durchgeführt.

In der multizentrischen prospektiv randomisierten BASIL-2 Studie (349) wurden ähnlich wie in BASIL-1 eine „Bypass-first“-Strategie mit einer „intervention first“ Strategie zur Revaskularisation bei Betroffenen mit chronischer kritischer Ischämie verglichen. Hierzu wurden 345 Teilnehmende 1:1 zur Revaskularisation mittels Venenbypass (172 Personen) oder bestmöglicher endovaskulärer Revaskularisation (173 Personen) randomisiert. Zur chirurgischen und interventionellen Revaskularisation waren alle verfügbaren und bevorzugten Techniken und Materialien nach Wahl der jeweiligen Akteure (in der endovaskulären Gruppe waren dies in 84 % interventionelle Radiologen) zulässig (optimale Spendervene, Ballonangioplastie mit selektiver Stentimplantation, drug-eluting Ballons und drug eluting Stents) mit der Intention, in beiden Gruppen auf pragmatische Weise ein bestmögliches Resultat zu erzielen. Dieser Ansatz unterschied BASIL-2 deutlich von BASIL-1. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten trat der primäre (kombinierte) Endpunkt Majoramputation oder Tod jeglicher Ursache in der Gruppe mit endovaskulärer Revaskularisation bei 53 % der Teilnehmenden und in der Gruppe mit chirurgischer Bypassversorgung bei 63 % (HR 1,35; 95 % KI 1,02-1,89;  $p = 0,037$ ) auf. Die mediane amputationsfreie Überlebenszeit betrug in der Gruppe mit endovaskulärer Revaskularisation 4,4 Jahre und in der Gruppe mit Bypassversorgung 3,3 Jahre. Während der Nachbeobachtungszeit verstarben nach endovaskulärer Revaskularisation 45 % der

Teilnehmenden und nach Bypassversorgung 53 % (HR 1,37; 95 % KI 1,00-1,87). Nach endovaskulärer Revaskularisation waren bei 18 % der Personen Majoramputationen und bei 19 % Reinterventionen erforderlich; nach Bypassversorgung waren bei 20 % der Personen Majoramputationen und bei 5 % Reinterventionen erforderlich. Die Autoren schlussfolgerten, dass in dieser Studie die „Bypass-first“-Strategie zur Revaskularisation bei Erkrankten mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie zu einem 35 % größeren Risiko des Versterbens oder einer Majoramputation führte, verglichen zu einer „best endovascular first“-Strategie. Die Autoren interpretierten die gegenüber der BEST-CLI Studie unterschiedlichen Ergebnisse im ersten Ansatz als Folge zahlreicher wesentlicher Unterschiede in der Methodik beider Studien (verschiedene primäre Endpunkte, interventionelle und chirurgische Techniken und Materialien). Weitere Subgruppenanalysen sollen folgen und auch eine gepoolte Datenanalyse beider Studienkollektive auf Ebene der Primärdaten ist geplant.

Alle anderen Daten zum Vergleich interventioneller und offen-chirurgischer Revaskularisationen stammen aus retrospektiven Studien (Tabelle 5-10). Relevante Komorbiditäten und bekannte Risikofaktoren sind nur in drei Propensity Score Analysen gezielt gleichverteilt, in allen anderen, retrospektiven Studien zufällig und inhomogen verteilt. In einigen Studien wurden die Ergebnisse bei Personen mit unterschiedlichen klinischen Stadien nicht getrennt analysiert. Bis auf die Studie von Dayama et al. 2019 (350) wurden in allen anderen Studien Personen mit Mehretagen-pAVK, d.h. supra- und infragenuale Gefäßprozessen, behandelt. In einigen Studien fehlen Angaben zu wesentlichen klinischen Endpunkten und zur Wundheilung sind nur wenig vergleichende Ergebnisse verfügbar. Aus diesen Daten lassen sich – unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen – folgende Schlüsse ziehen:

Ergebnisse zweier retrospektiver Studien mit Risikoadjustierung (Propensity Score) und paarweiser Zuordnung (4, 5) zeigten hinsichtlich Extremitätenerhalt, Gesamtüberleben und amputationsfreiem Überleben keine Unterschiede zwischen endovaskulärer und offen-chirurgischer Revaskularisation in Kohorten mit infrapoplitealen Gefäßverschlüssen. In einer ähnlichen Vergleichsanalyse, in der aber nur femoropopliteale Verschlüsse behandelt wurden, war die Rate des Extremitätenerhaltes 5 Jahre nach Venenbypass günstiger als nach endovaskulärer Revaskularisation (88,2 % versus 77,3 %); Gesamtüberleben (52,5 % versus 53,4 %) und amputationsfreies Überleben (47,6 % versus 44,6 %) waren vergleichbar (351). Diese unterschiedlichen Ergebnisse verdeutlichen den besonderen Stellenwert endovaskulärer Therapien an infrapoplitealen Arterien.

In retrospektiven Studien waren die primären Offenheitsraten cruraler Venenbypässe langfristig (1-3 Jahre) etwa 14–20 % höher als die nach endovaskulärer Rekanalisation. Die Reinterventionsraten sind mit einer Häufigkeit von bis zu 29 % innerhalb 1 Jahres und bis zu 48 % innerhalb 3 Jahren nach endovaskulärer Revaskularisation höher als nach Revaskularisation mit Venenbypässen. Durch häufigere Reinterventionen werden nach primär endovaskulären Revaskularisationen mittelfristig annähernd gleichwertige sekundäre Offenheitsraten erzielt. Dies zeigten retrospektive Kohortenstudien und auch Metaanalysen (352, 353, 354). Im Vergleich zu Bypassversorgungen mit Verwendung anderer Interponate als der Vena saphena magna zeigen die Ergebnisse endovaskulärer Behandlungen vergleichbare (3), in einer Studie mit kleinerer Fallzahl auch tendenziell geringere Amputationsraten (355).

In einer Population von Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigte eine vergleichende retrospektive Analyse von 77.049 endovaskulären und 29.556 offen-chirurgischen Revaskularisationen (356), dass bei vergleichbarer Mortalität offen-chirurgische Interventionen mit einer höheren Rate postprozeduraler Komplikationen (OR 1,8) und einer höheren Rate von Amputationen (OR 1,6) verbunden sind.

Eine weitere wesentliche Limitation aller bisherigen Daten ist die mangelhafte Darstellung der Komplexität der vorhandenen Gefäßverschlüsse in den Studien. Insbesondere die Reinterventionsrate aber auch die Amputationsrate sind bei langstreckigen und komplexen Gefäßverschlüssen erhöht (357, 358). In ihrer retrospektiven Analyse zeigten Singh et al. 2017



(358), dass infrapopliteale Angioplastien komplexer Läsionen (TASC II C/D) eine geringere technische Erfolgsrate (80 %) hatten und im Verlauf nach 3 Jahren zu einer erhöhten Amputationsrate führten (33 %) verglichen zu Angioplastien von TASC IIA/B Läsionen (95 % technischer Erfolg, 15 % 3-Jahresamputationsrate,  $p=0,02$ ). Daher sollten künftige Vergleichsstudien Klassifikationen wie TASC II oder GLASS (71) nutzen um die Komplexität behandelter Läsionen detaillierter darzustellen. Hierdurch wird eine bessere Vergleichbarkeit innerhalb der Studien und zwischen den Studien ermöglicht. Derzeit stellen diese Klassifikationen die Komplexität der Gefäßpathologie dar und graduieren damit den zu erwartenden Schwierigkeitsgrad insbesondere für endovaskuläre Revaskularisationen. Da die Klassifikationen nicht auf Daten von Therapievergleichsstudien beruhen, können daraus bislang keine Vorgaben zur Verfahrenswahl abgeleitet werden. Klassifikationssysteme wie TASC und GLASS sollten daher in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Bei der Verfahrenswahl muss weiterhin bedacht werden, dass eine vorherige endovaskuläre Behandlung zur Verschlechterung der klinischen Ergebnisse einer sekundären Bypassversorgung im Vergleich zur primären Bypassversorgung führen kann. In einer Metaanalyse von 14 retrospektiven Studien und einem RCT mit insgesamt 11.886 Personen (Daten aus 2005-2018) zeigte sich ein geringer Vorteil für primäre Bypassversorgungen mit einem amputationsfreien Überleben nach 1 Jahr von 68,6 % gegenüber 64,2 % ( $p=0,001$ ) nach erfolgloser endovaskulärer Behandlung und sekundärer Bypassversorgung (359). In einer weiteren Metaanalyse mit über 7.000 Personen zeigte sich, dass nach sekundären Bypassversorgungen im Anschluss an erfolglose endovaskuläre Behandlungen mit 12 % der Fälle gehäuft lokale Infektionen auftraten (360).

Derzeit ist es anhand wissenschaftlicher Daten nicht ausreichend sicher möglich, für definierte Patientengruppen eine generelle „endovaskulär first“ oder eine „Bypass first“ Strategie zur Revaskularisation bei Personen mit kritischer Ischämie zu empfehlen. Die bisher vorliegenden Daten sind an dieser Stelle nach den Ergebnissen von BEST-CLI, BASIL-1 und BASIL-2 zunächst widersprüchlich und noch nicht ausreichend verstanden, da nicht abschließend und vergleichend analysiert. Aus den bisher vorliegenden Daten dieser drei Studien und der oben genannten zahlreichen retrospektiven Studien kann vorläufig geschlossen werden, dass mit einer „Best endovascular first“-Strategie im Vergleich zur einer „Vein bypass first“ Strategie die Mortalität tendenziell geringer, die Reinterventionsrate größer und die Major-Amputationsrate vergleichbar ist. Weiterhin ist festzustellen, dass anhand von vergleichenden Outcome-Studien validierte klinische oder angiomorphologische Klassifikationen wünschenswert sind, aber derzeit noch nicht vorliegen und daher nicht als Grundlage für Alltagsentscheidungen zur Verfahrenswahl empfohlen werden können.

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.5	Bei Patientinnen und Patienten mit CLTI ist eine schnelle und ausreichende Revaskularisation zum Beinerhalt unabhängig von den eingesetzten Behandlungstechniken oberstes Ziel.		KE	(361)	Starker Konsens
5.6	Bei Mehretagenläsionen sollen Einstromhindernisse prioritär vor nachgeschalteten Hindernissen behandelt werden.		KE		Starker Konsens

5.7	Bei gleichzeitigem Vorliegen hochgradiger Stenosen oder Verschlüsse der A. femoralis communis, der A. profunda femoris und Läsionen in der aortoiliakalen Einstrombahn und/oder der femoropoplitealen Ausstrombahn kann eine Kombination von offen-chirurgischen Verfahren und intraoperativer endovaskulärer Behandlung der weiteren Läsionen erwogen werden (sog. Hybrideingriff).	KE		Konsens
-----	--	----	--	---------

KE: Konsensempfehlung

### Grundlegende Aspekte der Therapie bei CLTI

Der Begriff CLTI soll für Personen mit chronischen ischämischen Ruheschmerzen, Ulzerationen oder Gangrän durch eine objektiv nachgewiesene arterielle Verschlusskrankheit verwendet werden (s.a. Kapitel 3.2 Definition).

Im klinischen Stadium Fontaine III und IV weisen offen-chirurgische und interventionelle Therapieverfahren unterschiedliche Vor- und Nachteile auf (362).

Offen-chirurgische Behandlungen sind mit höherer Morbidität und Mortalität sowie längerer Krankenhausverweildauer und höheren Kosten verbunden, insbesondere bei Vorliegen von Komorbiditäten mit Erhöhung des perioperativen Risikos der Erkrankten. Dafür zeigen die Rekonstruktionen im Lanzeitverlauf bessere Offenheitsraten und geringere Reinterventionsraten.

Endovaskuläre Behandlungen zeichnen sich durch eine geringere Invasivität und niedrige Komplikationsraten aus, ziehen allerdings häufiger Folgebehandlungen nach sich, zumeist Reinterventionen aufgrund von Restenosen und Reokklusionen.

Aufgrund der unterschiedlichen Relevanz dieser Vor- und Nachteile kann in vielen Fällen aus pragmatischen Gründen eine interventionelle Therapie im ersten Schritt zu bevorzugt werden (siehe **Schlüsselfrage 2**). Dabei ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen.

Primäres Behandlungsziel bei Personen mit kritischer Ischämie ist das amputationsfreie Überleben. Das langfristige Behandlungsziel bei Erkrankten mit CLTI unterscheidet sich daher grundlegend von dem der Erkrankten mit Claudicatio (siehe Tabelle 5-1).

**Tabelle 5-1: Unterschiedliche Therapieziele bei Claudicatio und kritischer extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI)**

<b>Claudicatio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachhaltige Verbesserung der Symptomatik, d.h. Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke</li> <li>• Erhöhung der körperlichen Aktivität</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul>
<b>CLTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Beinerhaltungsrate</li> <li>• Senkung der Mortalität und Steigerung des amputationsfreien Überlebens</li> <li>• Ulkusheilung</li> <li>• Schmerzreduktion</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul>

Zur Beseitigung der kritischen Ischämie ist die Wiederherstellung einer unbehinderten

infrainguinalen Perfusion bis in mindestens eine der cruralen Arterien von prognostischer Bedeutung. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung, um eine funktionsfähige und schmerzfreie Extremität zu erhalten oder wiederherzustellen.

Neben der Revaskularisation haben aber auch andere Faktoren wie das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer terminalen Niereninsuffizienz und eines fortgeschrittenen Gewebedefektes maßgeblichen Einfluss auf das Heilungsgeschehen und die Vermeidung von Amputationen.

Wann immer möglich sollte bei Personen mit kritischer Ischämie eine interdisziplinäre Therapieplanung unter Einbeziehung von Vertreterinnen und Vertretern der Angiologie, der Gefäßchirurgie und der interventionellen Radiologie erfolgen.

### Sonderfall: pAVK – diabetischer Fuß

Bei Menschen mit Diabetes mellitus ergeben sich – abgesehen von generellen interventionsassoziierten Risiken – keine Einschränkungen für die Indikationsstellung zur interventionellen Behandlung der kritischen Ischämie. Beim diabetischen Fuß mit relevanter Ischämiekomponente ist die Wiederherstellung eines unbehinderten tibialen Zuflusses von besonderer Bedeutung (277, 363, 364, 365).

Bei Menschen mit Diabetes und mit CLTI ist die oft vorhandene Niereninsuffizienz von prognostischer Bedeutung und erfordert zusätzliche Maßnahmen. Neben einer ausreichenden Hydrierung unter Berücksichtigung der kardialen Funktion sollte nach entsprechender Diagnostik, mit Ausschluss relevanter Beckenarterienstenosen, eine selektive Angiografie in PTA-Bereitschaft mit möglichst wenig Kontrastmittel durchgeführt werden. Die CO<sub>2</sub>-Angiografie kann in Einzelfällen zur Darstellung proximaler Beinarterien hilfreich sein.

Komorbiditäten und die zu erwartenden Reinterventionen sind zu berücksichtigen.

## 5.3 Klassifikation der Läsionen

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.8	Die Therapie der CLTI kann nach dem EBR und PLAN Konzept erfolgen.	0	3	(71)	Konsens
5.9	Die Einschätzung des Schweregrades der CLTI und die damit verbundene Entscheidung einer Revaskularisation soll mithilfe des Klassifikationssystems Wifl erfolgen.	A	2	(366)	Konsens

Die sekundären Offenheitsraten sind aber für alle drei Segmente deutlich größer und die Bein-erhaltungsrate nach wiederholten endovaskulären Eingriffen langfristig der Beinerhaltungsrate primär offen-chirurgischer Therapien vergleichbar.

### 5.3.1 Individuelles Risiko der Patientinnen und Patienten bei revaskularisierenden Behandlungen

Die perioperative Mortalität und das Überleben der Erkrankten mit CLTI werden durch die Komorbiditäten bestimmt (71). In einer Analyse von Registerdaten und Daten des PREVENT III Trials (367) wurde gezeigt, dass Alter > 75 Jahre, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, trophische Störung, Hämatokrit  $\leq 30\%$  und KHK das amputationsfreie Überleben innerhalb des ersten postoperativen Jahres signifikant beeinflussen (193). In einer Studie von Simons et al. Wurden VQI (Vascular Quality Initiative) Registerdaten von 38.470 Teilnehmenden mit CLTI analysiert (368). Hierbei wurden Patientengruppen gebildet: Personen mit niedrigem Risiko (30-Tages-Überleben > 97 %, 2-Jahres-Überleben > 70 %), Personen mit mittlerem Risiko (30-Tages-Überleben 95 % - 97 %, 2-Jahres-Überleben 50 % - 70 %) und Hochrisikopatientinnen und -patienten (30-Tages-Überleben < 95 %, 2-Jahres-Überleben < 50 %). Den größten Einfluss auf die Mortalität hatten hierbei das Alter > 80 Jahre, chronische Niereninsuffizienz Stadium 5, sauerstoffpflichtige COPD und die Immobilität unabhängig von der Risikogruppe (368). In einer Analyse von Daten der BASIL-1 Studie hatte sich gezeigt, dass Erkrankte mit CLTI nach offenchirurgischer Revaskularisation am meisten hinsichtlich amputationsfreiem Überleben und Gesamtüberleben profitierten, wenn der Zweijahreszeitraum überschritten war (2). Conte et al definierten in Ihrer Leitlinie hinsichtlich des operativen Risikos 2 unterschiedliche Patientengruppen (71): Personen mit CLTI, einer perioperativen Mortalität < 5 % und einer geschätzten 2-Jahreslebenserwartung von > 50 % wurden der Gruppe mit moderatem operativen Risiko zugeordnet („average-risk“). Personen mit CLTI, einer perioperativen Mortalität > 5 % und einer geschätzten 2-Jahreslebenserwartung von < 50 % wurden der Gruppe mit hohem operativen Risiko zugeordnet („high risk“) (71).

Bei jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit CLTI sollte daher eine individuelle Risikoabschätzung durchgeführt werden, um das Risiko eines möglichen offenchirurgischen Eingriffs und die Lebenserwartung der Patientin bzw. des Patienten abschätzen zu können. Reproduzierbare Scoring Systeme sind hierbei sinnvoll. Die Vascular Quality Initiative stellt hierfür Programme zur Verfügung, mit denen sich die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Myokardischämie und die 1-Jahres-Mortalität (abhängig von der Art des gefäßchirurgischen Eingriffes) berechnen lassen (*Vascular Study Group of New England decision support tools | QxMD*, <https://qxmd.com/vascular-study-group-new-england-decision-support-tools>).

### 5.3.2 Klinisches Bild

Die Definition und klinische Einteilung der pAVK sind im Kapitel 3 Diagnostik der pAVK ausführlich beschrieben.

Die klinische Einteilung der pAVK erfolgte üblicherweise nach der Fontaine-Klassifikation oder nach Rutherford-Kategorien. Bei CLTI wird diese der Patientin bzw. dem Patienten nicht gerecht, da nur zwischen Ruheschmerzen und trophischen Störungen unterschieden wird. Die Ausdehnung der trophischen Störung, der Grad der Ischämie sowie die Schwere der begleitenden Infektion bleiben unberücksichtigt. Da diese Parameter jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Therapiestrategie und die Prognose hinsichtlich des Beinerhalts haben, sollten sie bei der Beurteilung des Schweregrades der chronisch kritischen Extremitätenischämie mit einfließen. Im angloamerikanischen Raum wird für die Einschätzung des Schweregrades der CLTI die Wifl-Klassifikation (366) verwendet. Hierbei werden das klinische Bild einer trophischen Störung, die Ausdehnung der trophischen Störung, der Grad der Ischämie sowie der Grad der Infektion erfasst und eine Einteilung nach Punktesystem durchgeführt. Dadurch lässt sich dann eine Aussage über das Amputationsrisiko (Tabelle 5-2) und den Nutzen einer Revaskularisationsmaßnahme (Tabelle 5-3) treffen (71, 366).

Tabelle 5-2: Wifi Stadium und Amputationsrisiko

Amputationsrisiko	Wifi Stadium	Wifi
<b>Sehr niedrig (0 %)</b>	<b>I</b>	W0 I0 fl0,1
		W0 I1 fl0
		W1 I0 fl0,1
		W1 I1 fl0
<b>Niedrig (9 %)</b>	<b>II</b>	W0 I0 fl2
		W0 I1 fl1
		W0 I2 fl0,1
		W0 I3 fl0
		W1 I0 fl2
		W1 I1 fl1
		W1 I2 fl0
		W2 I0 fl0,1
<b>Mäßig (9,4 %)</b>	<b>III</b>	W0 I0 fl3
		W0 I1,2 fl2
		W0 I3 fl1,2
		W1 I0 fl3
		W1 I1 fl2
		W1 I2 fl1
		W1 I3 fl0,1
		W2 I0 fl2
		W2 I1 fl0,1
		W2 I2 fl0
		W3 I0 fl0,1
		<b>Hoch (29 %)</b>
W1 I1 fl3		
W1 I2,3 fl2,3		
W2 I0 fl3		
W2 I1 fl2,3		
W2 I2 fl1,2,3		
W2 I3 fl0,1,2,3		
W3 I0 fl2,3		
W3 I1,2,3 fl0,1,2,3		

W=Wunde, I=Ischämie, fl=Fußinfektion

Das Amputationsrisiko steigt mit dem Wifi-Stadium an. Bei Wifi-Grad IV beträgt das kumulierte Risiko 29 % (71). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Metanalyse von van Reijen et al, welche untersuchte, inwieweit sich eine Aussage über das Amputationsrisiko hinsichtlich des Wifi-Stadiums treffen lässt. 12 Studien mit 2.669 Teilnehmenden flossen in die Analyse ein. Abhängig vom Wifi-Stadium betrug die Amputationsrate 0 % bei Wifi-Stadium I, 8 % bei Wifi-Stadium II, 11 % bei Wifi-Stadium III und 38 % bei Wifi-Stadium IV (369).

**Tabelle 5-3: Wifi Stadium und Nutzen der Revaskularisationsmaßnahme**

<b>Grad der Ischämie (Wifi)</b>	<b>3</b>	0	+++	+++	+++	+++ sehr hoher Nutzen ++ hoher Nutzen + Nutzen - kein Nutzen
	<b>2</b>	0	+	++	+++	
	<b>1</b>	-	+	++	++	
	<b>0</b>	-	-	-	-	
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	
	<b>Klinisches Stadium (Wifi)</b>					

### 5.3.3 Verschlusslänge und Komplexität

Bisher wurde zur Abschätzung des Schweregrades von infrainguinalen Verschlussprozessen die TASC-II-Klassifikation verwendet (TASC A-D) (336). Mit Einführung von GLASS („Global Limb Anatomic Staging System“) (71) wurde versucht, die Komplexität von Verschlussprozessen bei Personen mit CLTI abzubilden, so dass sich die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Revaskularisationsmaßnahme besser abschätzen lässt. Grundvoraussetzung ist hierbei, dass der aortoiliakale Einstrom in die betroffene Extremität nicht beeinträchtigt ist oder wiederhergestellt wurde, da dieser in der Klassifikation der infrainguinalen Läsionen nicht mit berücksichtigt wird. In der Bildgebung wird zunächst die für die Revaskularisation wichtige Zielarterie, welche Angiosom versorgend sein kann –aber nicht muss-, und die zu behandelnden Gefäßregionen festgelegt (TAP = target artery path). Abhängig von der Länge des Verschlussprozesses werden nun die femoropoplitealen und infrapoplitealen Gefäße betrachtet und der GLASS Score (I-III) gebildet (femoropopliteal: FP Grad 1-4, infrapopliteal: IP Grad 1-4). Aortoiliakal wird zwischen GLASS I und II, A und B unterschieden (71) (Tabelle 5-4). Zusätzlich findet sich nun auch eine Einteilung hinsichtlich inframalleolären Verschlussprozessen (71). Bei starken Verkalkungen (exzentrisch, „coral reef“) femoropopliteal und infrapopliteal erhöht sich der GLASS Score um +1.

Die Klassifikation kann verwendet werden, um Wahrscheinlichkeiten des technischen und klinischen Erfolges einer endovaskulären Revaskularisation abzuschätzen; bisher wurde die prognostische Aussagekraft aber noch nicht anhand kontrollierter prospektiver Studien systematisch überprüft.

**Tabelle 5-4: GLASS (Global Limb Anatomic Staging System) Einteilung**

<b>Aortoiliakal</b>	
<b>I</b>	Stenose der A. iliaca communis und A. iliaca externa und/oder chronischer Verschluss von A. iliaca communis <b>oder</b> A. iliaca externa und/oder Stenose der infrarenalen Aorta
<b>II</b>	Chronischer Aortenverschluss, chronischer Verschluss von A. iliaca communis <b>und</b> A. iliaca externa, schwere atherosklerotische Veränderungen von A. iliaca communis und A. iliaca externa <b>und/oder</b> dünner Gefäßkaliber (< 6 mm), mit/ohne Aneurysma, schwere atherosklerotische Veränderungen mit Instentstenosen aortoiliakal
<b>A</b>	<b>Ohne</b> Beteiligung der A. femoralis communis
<b>B</b>	<b>Mit</b> Beteiligung der A. femoralis communis (Stenose > 50 %)

<b>Femoropopliteal (FP)</b>	
<b>FP Grad 0</b>	Keine Gefäßveränderungen (Stenosegrad < 50 %)
<b>FP Grad 1</b>	Gefäßveränderungen < 1/3 A. femoralis superficialis (< 10 cm) Chronischer Verschluss (< 5 cm), kein Abgangverschluss A. poplitea nicht signifikant betroffen
<b>FP Grad 2</b>	Gefäßveränderungen 1/3 – 2/3 A. femoralis superficialis (10-20 cm) Chronischer Verschluss < 1/3 (< 10 cm), kein Abgangverschluss Stenose der A. poplitea (< 2 cm) ohne Beteiligung der US-Trifurkation
<b>FP Grad 3</b>	Gefäßveränderungen > 2/3 (> 20 cm) A. femoralis superficialis Abgangverschluss < 20 cm oder chronischer Verschluss (10-20 cm) Stenose der A. poplitea (2 – 5 cm) ohne Beteiligung der US-Trifurkation
<b>FP Grad 4</b>	Chronischer Verschluss > 20 cm Stenose der A. poplitea (> 5 cm) und/oder Beteiligung der US-Trifurkation Jeder Verschluss der A. poplitea

<b>Infrapopliteal (IP)</b>	
<b>IP Grad 0</b>	Keine Gefäßveränderungen (Stenosegrad < 50 %)
<b>IP Grad 1</b>	Stenose einer Unterschenkelarterie (< 3 cm)
<b>IP Grad 2</b>	Langstreckige Stenose Unterschenkelarterie (1/3 der Gefäßlänge) Chronischer Verschluss einer Unterschenkelarterie (< 3 cm) Ohne Beteiligung des Tractus tibiofibularis und/oder der Abgänge der Unterschenkelarterien
<b>IP Grad 3</b>	Langstreckige Stenose Unterschenkelarterie (2/3 der Gefäßlänge) Chronischer Verschluss einer Unterschenkelarterie (1/3 Gefäßlänge) mit Abgang (ohne Beteiligung des Tractus tibiofibularis)
<b>IP Grad 4</b>	Langstreckige Stenose Unterschenkelarterie (>2/3 der Gefäßlänge) Chronischer Verschluss einer Unterschenkelarterie (>1/3 Gefäßlänge) mit Abgang Chronischer Verschluss Tractus tibiofibularis

<b>Inframalleolär (P)</b>	
<b>P0</b>	Zielarterie durchgängig, intakter Fußbogen

<b>P1</b>	Zielarterie durchgängig, verschlossener <b>oder</b> schwer atherosklerotisch veränderter Fußbogen
<b>P2</b>	Zielarterie nicht durchgängig, Querschnittverschluss malleolär

GLASS Score					
	IP Grad 0	IP Grad 1	IP Grad 2	IP Grad 3	IP Grad 4
<b>FP Grad 4</b>	III	III	III	III	III
<b>FP Grad 3</b>	II	II	II	III	III
<b>FP Grad 2</b>	I	II	II	II	III
<b>FP Grad 1</b>	I	I	II	II	III
<b>FP Grad 0</b>	-	I	I	II	III

Abhängig vom GLASS Score lässt sich dann eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens und der LBP („Limb based patency“) einer endovaskulären Therapie treffen (Tabelle 5-5) (370).

**Tabelle 5-5: Einfluss des GLASS-Stadiums auf das Outcome einer endovaskulären Therapie**

GLASS Stadium	Outcome endovaskuläre Therapie	
	Therapieversagen	1-Jahres LBP
<b>I</b>	< 10 %	> 70 %
<b>II</b>	< 20 %	50-70 %
<b>III</b>	> 20 %	< 50 %

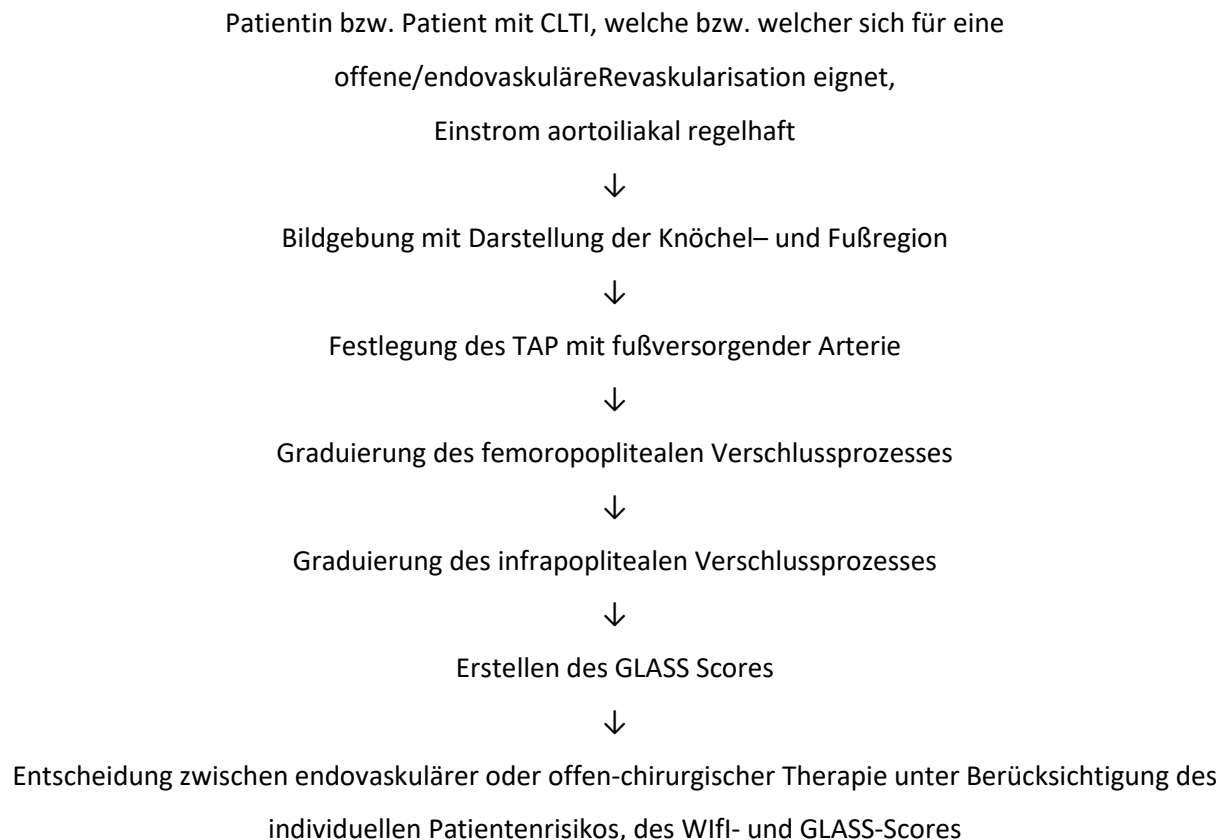
LBP (Limb based patency): Bei der LBP handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus anatomischen (jeder Reverschluss und/oder Restenose und/oder Reintervention im Bereich des TAP) und hämodynamischen Kriterien (klinische Beschwerden und Abfall des ABI  $\geq 0,15$  und/oder TBI  $\geq 0,10$  und/oder Nachweis einer Stenose im Bereich des TAP  $\geq 50\%$ ) (71).

Mittlerweile wurde auch eine Metanalyse publiziert, in der untersucht wurde, inwieweit die Ergebnisse (Amputationsfreies Überleben, Beinerhalt, MALE [Major Adverse Limb Events], Gesamtüberleben, Therapieversagen [ITF, Immediate Technical Failure], LBP [Limb Based Patency]) einer endovaskulären oder offen-chirurgischen Therapie mit dem GLASS-Score korrelieren. Hierbei wurden 8 Studien (7 retrospektive Studien und 1 prospektiv randomisierte Studie) mit 2.204 Teilnehmenden analysiert, in denen GLASS verwendet wurde. Abhängig vom GLASS-Stadium fanden sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich Beinerhalt (HR 0,61; 95 % KI 0,47-0,80,  $p < 0,001$ ) und MALE (HR 0,66; 95 % KI 0,53-0,83,  $p < 0,001$ ). In der Subgruppenanalyse zeigte sich abhängig vom GLASS-Stadium ein signifikanter Unterschied der LBP nach endovaskulärer Therapie (HR 0,83; 95 % KI 0,71-0,97,  $p = 0,02$ ). Zusätzlich zeigten sich abhängig vom Stadium (GLASS I + II oder GLASS III) nach endovaskulärer Therapie statistische Unterschiede beim amputationsfreien Überleben, Beinerhalt und MALE, wohingegen sich nach Bypassanlage keine Unterschiede fanden. Die Rate an Therapieversagern (ITF) nach



endovaskulärer Therapie betrug bei GLASS-Stadium I 3,9 %, bei GLASS-Stadium II 5,3 % und bei GLASS-Stadium III 27,9 % (371).

Die Revaskularisation der Patientin bzw. des Patienten mit CLTI auf Basis des PLAN Schemas kann daher folgendermaßen erfolgen:



#### **5.3.4 Wahl der Therapie: Bypassmaterial**

Neben dem individuellen Risiko, dem klinischen Bild und der Verschlusslänge muss auch das Vorhandensein einer körpereigenen Vene die Therapieentscheidung beeinflussen. In einer Metaanalyse von Almasri et al wurden 44 Studien mit 8.602 Teilnehmenden eingeschlossen und die Ergebnisse der offen-chirurgischen und endovaskulären Therapie von Personen mit CLTI untersucht. Im chirurgischen Therapiearm (22 Studien: 14 Studien femoropopliteal, 8 Studien infrapopliteal und 7 Studien infrainguinal) wurden die Ergebnisse hinsichtlich der verwendeten Bypassmaterialien (Vena saphena magna, Compositevene und alloplastisches Material) ausgewertet. Während sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität ergaben, schnitten autologe Vena saphena magna-Bypässe hinsichtlich der Offenheitsrate (primäre und sekundäre Offenheit) am besten ab, wobei dieser Unterschied nach 2 Jahren am deutlichsten war (354). Als optimales Venenmaterial gilt dabei eine Vene aus einem durchgehenden Segment mit einem Durchmesser von > 3 mm (3).

#### **5.3.5 Endovaskuläre Therapie bei erhöhtem technischem Schwierigkeitsgrad und erschwerenden Begleitumständen**

Vor endovaskulären Rekonstruktionen mit erhöhtem technischem Schwierigkeitsgrad und/oder mit erschwerenden klinischen Begleitumständen ist eine besonders sorgfältige

Indikationsstellung erforderlich. Hierbei müssen Vor- und Nachteile konservativer, endovaskulärer und offen-chirurgischer Therapieoptionen gegeneinander abgewogen werden.

**Bei komplexen angiomorphologischen Veränderungen** haben endovaskuläre Verfahren einen erhöhten technischen Schwierigkeitsgrad mit verminderter technischer Erfolgsrate und können auch erhöhte Risiken aufweisen. Hierbei sind zu nennen: der subrenale Aortenverschluss, der distale Aortenverschluss mit beidseitigem Verschluss der A. iliaca communis, langstreckige femoropopliteale Verschlüsse unter Einbeziehung der Trifurkation, langstreckige Verschlüsse der A. poplitea, der Trifurkation und der Unterschenkelarterien bei einem oder mehreren erhaltenen cruralen oder pedalen Anschlusssegmenten.

Bei iliakalen oder femoralen Gefäßpathologien, die dicht an das Verteilersegment der A. femoralis communis heranreichen, können im Falle der endovaskulären Behandlung Stentimplantation erforderlich werden. Hieraus können sich bei ggf. nachfolgender offen-chirurgischer Therapie schlechtere Bedingungen ergeben.

**Auch klinische Begleitumstände sind zu berücksichtigen, die das Gesamtrisiko für die Patientin bzw. den Patienten nach endovaskulärer Therapie erhöhen können:**

Bei Vorliegen eines komplexen angiomorphologischen Befundes und einer schwerwiegenden chronischen Nierenfunktionsstörung erhöht sich das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, wenn absehbar ist, dass im Falle einer endovaskulären Behandlung eine große Kontrastmittelmenge erforderlich wird.

Wenn Kontraindikationen gegen eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung vorliegen und der angiografische Befund erwarten lässt, dass eine Stentimplantation erforderlich wird, die eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung erfordert.

Es können auch Risiken vorliegen, welche die Morbidität einer interventionellen Behandlung signifikant erhöhen (Kontrastmittelunverträglichkeit, Hyperthyreose). In jedem Fall muss geprüft werden, ob für die Personen ein klinischer Vorteil durch die Intervention zu erwarten ist, insbesondere bei hohem Frailtygrad, Komorbiditäten und im Hinblick auf eine ggf. ex ante ausreichende Lebensqualität.

## **5.4 Behandlung nach Segmenten**

### **5.4.1 Aortoiliakale Läsionen**

Gerade im Bereich der Beckenarterien haben in den letzten Jahren die Fortschritte der endovaskulären Behandlungstechniken Einzug erhalten. Der primäre Behandlungsansatz ist daher in den meisten Fällen zunächst endovaskulär. Allerdings nach frustranen endovaskulären Behandlungsversuchen im Bereich der Beckenarterien oder aber bei Personen mit hoher Lebenserwartung sowie TASC C/D Läsionen stellen offen-chirurgische Therapieverfahren eine Möglichkeit der Behandlung dar. Eine sehr gute Möglichkeit stellen ebenso Hybridprozeduren dar, die häufig den Beckeneinstrom endovaskulär behandeln und die Femoralisgabel offen-chirurgisch.

#### 5.4.1.1 Vergleich der endovaskulären und offen-chirurgischen Verfahren

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.10	Die Wahl des Behandlungsverfahrens bei aortoiliakalen Läsionen soll unter Hinzuziehung endovaskulärer und offen-operativer Expertise interdisziplinär erfolgen. Die Entscheidung soll unter Berücksichtigung der Gefäßmorphologie, der Begleiterkrankungen und der Prognose getroffen werden.	A	3	(372, 373, 374)	Starker Konsens
5.11	Bei der endovaskulären Behandlung der Beckenstrombahn soll eine primäre Stentimplantation anstelle einer primären Ballonangioplastie durchgeführt werden.	A	2	(375, 376, 377)	Starker Konsens
5.12	Bei TASC C und D Läsionen der A. iliaca communis können im Falle einer endovaskulären Behandlung Covered Stents bevorzugt werden, insbesondere dann, wenn aufgrund der Angiomorphologie bei extremen Verkalkungen von einem erhöhten Rupturrisiko des Gefäßes auszugehen ist.	0	2	(378, 379, 380)	Starker Konsens
5.13	Falls die Implantation eines Stents in die A. iliaca externa erfolgt, sollte aufgrund der Anatomie und Physiologie des Gefäßes ein selbstexpandierbarer Stent verwendet werden.	B	2	(381)	Starker Konsens

Die Langzeitoffenheitsraten der offen-chirurgischen Beckenarterienrekonstruktionen sind insgesamt als hervorragend zu bewerten, wenngleich die peri-prozeduralen Komplikationsraten im Vergleich zu endovaskulären Prozeduren als höher einzuschätzen sind.

Eine Metaanalyse (372) verglich die direkt offene Beckenrevaskularisation mit endovaskulären oder Hybridtechniken in TASC C und D Läsionen (11 Studien, 4.030 Personen). Hier ergab sich nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 50 Monaten für die offene Therapie ein Vorteil hinsichtlich der primären Offenheit (HR 0,51; 95 % KI 0,36-0,73; p=0,002), nicht aber für die sekundäre Offenheit (HR 0,62; 95 % KI 0,29-1,29, p=0,20). In der Subgruppenanalyse zeigte sich zudem ein Vorteil der Hybridprozedur gegenüber der alleinigen endovaskulären Therapie. Die 30-Tages-Mortalität nach offenem Eingriff war erhöht, der Unterschied aber nicht statistisch signifikant (2,92 % vs. 1,44 %; p=0,242).

Eine Metaanalyse (373) an 9.319 Personen verglich drei verschiedene Behandlungsoptionen (offen-chirurgische Behandlung – 7.875 Personen, Standard endovaskuläre Behandlung – 3.204 Personen und gecoverte Stent Implantation (CERAB) – 240 Personen) bei ausgedehnter aortoiliacaler Erkrankung (TASC C/D) Läsionen in einem gemischten Patientenkollektiv aus CLTI und Claudicatio. Hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität zeigte sich ein Vorteil für die endovaskuläre Behandlung (Mortalität endovaskulärer Arm 0,79 % (95 % KI 0,3 % - 1,3 %) vs. 3 % (95 % KI 2 % - 3 %) im offen-chirurgischen Therapiearm). Eine Überlegenheit der primären Offenheit war

allerdings nach 3 Jahren für die chirurgische Therapiegruppe zu verzeichnen (93 % offen-chirurgisch vs. 82 % gecoverte Stentgruppe vs. 78 % in der Standard endovaskulären Gruppe), wohingegen die sekundäre Offenheit in den Gruppen vergleichbar war. 5-Jahres-Daten waren nur für die offen-chirurgische und die Standard endovaskuläre Gruppe verfügbar. Hierbei zeigte sich der gleiche Trend mit einer Überlegenheit der primären Offenheit für die offen-chirurgische Gruppe (88 % vs. 71 %) und einer vergleichbaren sekundären Offenheit (373).

Ein weiteres systematisches Review mit Metaanalyse verglich direkte offen-chirurgische Beckenrevaskularisationen mit einer Vielzahl an verschiedensten endovaskulären Techniken (5.358 Personen) in ebenso einem gemischten Patientengut aus CLTI und Claudicatio (374). Dabei zeigte sich eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer in der offen-chirurgische Gruppe genauso wie eine höher periprozedurale Komplikationsrate (18,0 % vs. 13,4 %,  $p < 0,001$ ) und eine höhere 30-Tages-Mortalität (2,6 % vs. 0,7 %,  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der primären als auch sekundären Offenheitsraten nach 1, 3 und 5 Jahren zeigt sich aber die offen-chirurgische Therapie signifikant überlegen (primäre Offenheit: 94,8 % vs. 86,0 %, 86,0 % vs. 80,0 %, 82,7 % vs. 71,4 %,  $p < 0,001$ , sekundären Offenheit: (95,7% vs. 90,0 %, 91,5 % vs. 86,5 %, 91,0 % vs. 82,5 %,  $p < 0,001$ ) (374).

Hinsichtlich der extraanatomische Bypassvarianten zeigten die Studienergebnisse, dass diese ebenso mit akzeptabler Offenheitsrate, aber auch deutlich niedriger perioperativer Mortalität verglichen mit direkten offenen-chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten durchgeführt werden können. Ein Review von 6 Studien zeigte dabei eine Mortalität von 0,2 % sowie Komplikationsraten von 0,4 % - 13,4 % sowie eine 5-Jahres primäre Offenheit von ca. 49 % - 72 % (382).

Zusammenfassend sind die mittelfristigen Offenheitsraten von offenen und endovaskulären Verfahren ähnlich, im Langzeitverlauf zeigt sich jedoch weiterhin ein Vorteil in Bezug auf die primären Offenheitsraten für die offene Therapie. Die Mortalität und Morbidität nach endovaskulären Eingriffen ist deutlich niedriger, aber auch hier kommt es periinterventionell zu Komplikationen wie Hämatomen im Bereich der Punktionstellen und Gefäßverschlüssen durch Dissektion und Embolisation. Einschränkend muss dazu angemerkt werden, dass keine direkten, randomisierten Vergleichsstudien zwischen chirurgischer Therapie und endovaskulärer Therapie der aortoiliakalen Strombahn existieren, so dass hier insgesamt nur indirekte Schlussfolgerungen möglich sind.

#### **5.4.1.2 Wahl des offen-chirurgischen Therapieverfahrens**

Es existiert eine Vielzahl an offen-chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten. Beidseitige Beckenverschlüsse ggf. mit Beteiligung der infrarenalen Aorta oder der Femoralisgabel können mittels aortobifemorale Y-Prothese behandelt werden. Die Art der aortalen Anastomose (End-zu-End, End-zu-Seit) und das Prothesenmaterial (Dacron, PTFE) haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse (383). Die Wahl des Vorgehens kann hierbei maßgeblich durch eine persistierende Offenheit der A. iliaca interna entschieden werden, zu welcher der Zustrom bei End-zu-Seit Technik erhalten bleiben kann.

Bei Personen mit hohem perioperativem Risiko ist der femoro-femorale Crossover-Bypass eine gute Behandlungsalternative (384) mit geringfügig schlechteren Spätergebnissen als direkte Bypässe. Als direkte Bypassvarianten kommen z.B. der aortofemorale Bypass oder auch der ilaco-femorale Bypass in Frage. Zuletzt genannter hat den Vorteil, dass simultan eine Thrombendarteriektomie des Abgangs der A. iliaca interna mit durchgeführt werden kann, was gerade bei bestehender Gesäßclaudicatio relevant sein kann. Mögliche Alternativen hierzu sind die retrograde Ringstripper-Desobliteration oder der subclavio- (bi)femorale Bypass (385).

Auch Hybriderfahren können zur Beckenrevaskularisation eingesetzt werden. Häufig wird dabei eine Femoralis-TEA mit Angioplastie des Einstroms (PTA/Stent der A. iliaca) kombiniert (386, 387, 388). Diesbezüglich konnte eine aktuelle RCT die Nicht-unterlegenheit des Hybridverfahrens im

Vergleich zu den offenen Rekonstruktionen bzgl. Der Endpunkte Patency und Mortalität zeigen (389).

#### **5.4.1.3 Wahl des endovaskulären Therapieverfahrens**

In den letzten Jahren haben gerade im Bereich der endovaskulären Revaskularisation zahlreiche neue Techniken und Devices Einzug gehalten und mit zu einer Verbesserung der primären und sekundären Offenheitsrate – sogar komplexer TASC C und D Läsionen – geführt. Bezgl. Der Wahl des endovaskulären Therapieverfahrens gibt es einige vergleichende Studien.

Das Ergebnis einer Meta-Analyse von 16 retrospektiven Studien an insgesamt 958 Personen mit TASC C und D Läsionen zeigte eine höhere primäre Offenheitsrate nach primärer Stentangioplastie als primärer Ballonangioplastie mit sekundärer Stentimplantation. Die gepoolte technische Erfolgsrate betrug 92,8 % (93,7 % für TASC C Läsionen und 90,1 % für TASC D Läsionen) und die gepoolte primäre 1-Jahres-Offenheitsrate betrug 88,7 % (89,6 % für TASC C Läsionen und 87,3 % für TASC D Läsionen). Für primäres (sekundäres) Stenting von TASC C und D Läsionen betrug die technische Erfolgsrate 94,2 % (88 %) und die Offenheitsrate nach 1 Jahr 92,1 % (82,9 %). Die Langzeitoffenheitsraten waren demnach in der primären Stentgruppe somit signifikant besser als bei selektivem Stenting (390). Im Gegensatz dazu konnte in einer aktuellen Cochrane Analyse mit der gleichen Fragestellung keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit des primären Stentings in Bezug auf die technische Erfolgsrate, die primäre Offenheitsrate oder die Reinterventionsrate gefunden werden (377).

In Bezug auf das Stentdesign zur Behandlung aortoiliakaler Stenosen wurden zwei RCTs durchgeführt. Der randomisiert kontrollierte COBEST Trial (391) zeigt einen Vorteil für gecoverte Stents bei den 5-Jahres-Ergebnissen. Hier lagen die Offenheitsraten bei den gecoverten Stents bei 74 %, bei den Bare Metal Stents 62 %. Der Unterschied bei der Subgruppenanalyse bei TASC C und D Läsionen war statistisch signifikant, während bei Typ B Läsionen dieser Vorteil nicht zu erkennen war. Die Wahl des Stents hatte indes keinerlei Einfluss auf die Amputationsrate. Die Ergebnisse wurden durch ein Review aus dem Jahre 2020 im Wesentlichen bestätigt (379).

Der ICE Trial (381) zeigte zwar statistisch signifikante Vorteile für die Verwendung selbstexpandierbarer Stents (SE) gegenüber ballonexpandierbaren Stents (BE) zur Behandlung von Läsionen der A. Iliaca com. Oder A. Iliaca externa. Die Auswertung erfolgte allerdings nicht getrennt nach Gefäßabschnitten. Die Restenoserate nach 1 Jahr betrug für SE 6,1 % und für BE 14,9 %. Unterschiede in Bezug auf die Klinik (Gehstrecke, Amputationsrate, Komplikationsrate und Tod) und Hämodynamik konnten nicht gefunden werden. Daher können keine generellen Empfehlungen hieraus gegeben werden.

Die nachfolgende schematische Darstellung stellt einen pragmatischen Therapie-Algorithmus bei der Wahl des endovaskulären verfahrens dar.

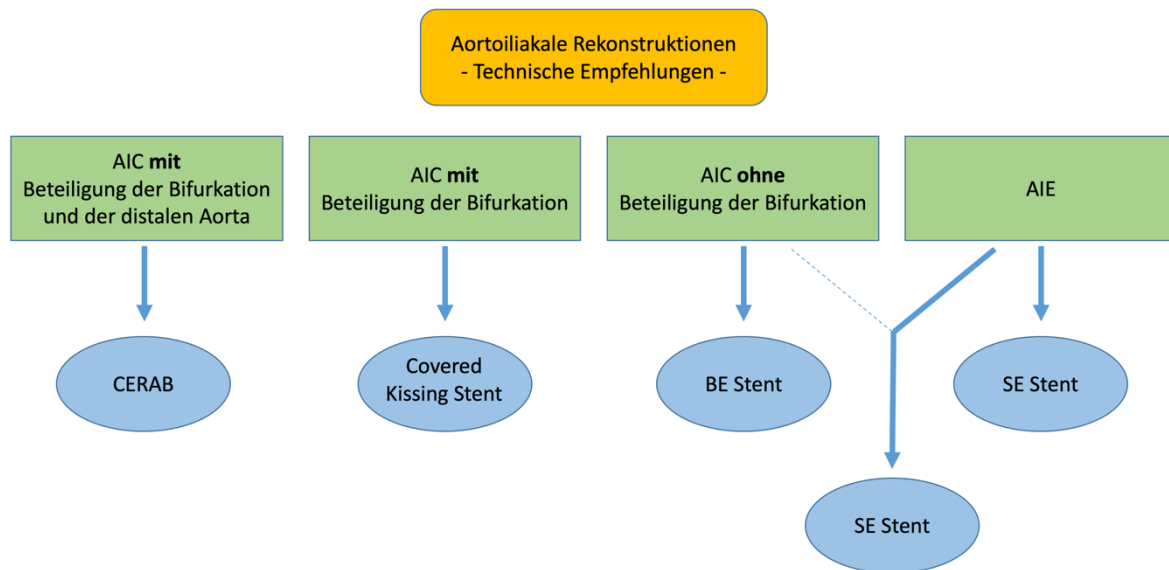


Abbildung 5-1: Algorithmus zur endovaskulären Behandlung aortoiliakaler Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit pAVK.

AIC: Arteria iliaca communis; AIE: Arteria iliaca externa; BE Stent: Ballon-expandierbarer Stent; CERAB: Covered endovascular reconstruction 94ft he aortic bifurcation (Gecoverte endovaskuläre Rekonstruktion der Aortenbifurkation); SE: Selbst-expandierbarer Stent

#### 5.4.2 Arteria femoralis communis/ Femoralisgabel

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.14	Verschlussprozesse der Femoralisgabel sollen primär gefäßchirurgisch behandelt werden.	A	3	(392, 393, 394, 395)	Starker Konsens
5.15	Bei Patientinnen und Patienten mit hohem patientenspezifischem Risiko bei offen-chirurgischem Vorgehen sollte ein endovaskuläres Vorgehen zur Behandlung von Läsionen der A. femoralis communis erwogen werden.	B	2	(392, 393, 396)	Starker Konsens

Verschlussprozesse der Femoralisgabel (A. femoralis communis, Profunda-, Superficialis-Abgang) sind häufig kombiniert mit vor- oder nachgeschalteten arteriellen Verschlüssen. Dabei kann isoliert die A. femoralis communis betroffen sein, in einem Großteil der Fälle sind aber auch die A. femoralis superficialis- und profunda-Abgänge mit betroffen.

Die klassische Behandlung in dieser Region, welche nach wie vor als der Standard zu betrachten ist, ist die Thrombendarteriektomie mit Patchplastik (395, 397). Als Patch können dabei verschiedenste Materialien zum Einsatz kommen (Arterienpatch, Dacron, bovines Perikard, Vene), wobei abseits des Infektionsrisikos eines Dacronpatches zwischen den Materialien hinsichtlich der Ergebnisse wenig Unterschiede zu bestehen scheinen (398). Operativer Aufwand und perioperatives Risiko sind meist gering, die OP-Zeiten kurz, Lokalanästhesie möglich. Der besondere Vorteil der offen-chirurgischen Behandlung dieser Region besteht darin, dass sowohl der Abgang der A. femoralis superficialis als auch der A. profunda femoris mitversorgt werden können.

In den letzten Jahren werden immer häufiger auch endovaskuläre Therapieverfahren im Bereich der Femoralisgabel angewendet. Langzeitdaten über den Einsatz endovaskulärer Verfahren femoral fehlen. In den meisten Studien über endovaskuläre Verfahren femoral werden isolierte Stenosen der A. femoralis communis unter Verwendung einer Vielzahl unterschiedlichster endovaskulärer Materialien (POBA, DCB-Angioplastie, Atherektomie, unterschiedlich Stentmaterialien) behandelt. Über die endovaskuläre Therapie von Femoralisgabelprozessen mit Einbezug der A. femoralis profunda finden sich keine Studien.

Die aktuell verfügbare Studienlage basiert im Wesentlichen auf zwei Metaanalysen sowie einem systematischen Review.

Die erste verglich die offen-chirurgische Behandlung der A. femoralis communis mit der endovaskulären Behandlung mit Routinestenting oder Selektivstenting (2.684 Personen, Patientengut Claudicatio und CLTI gemischt) (396). Die 30-Tages-Mortalität war 0,8 % (95 % KI 0,1 % - 2 % in der Routinestentinggruppe, 1 % (95 % KI 0,4 % - 2 %) in der Elektivstentinggruppe und 1,3 % (95 % KI 0,6 % - 2 %) für die offen-chirurgische Therapie). Die lokale Komplikationsrate war 5 % (95 % KI 2 % - 10 %) für die Routinestentinggruppe, 7 % (95 % KI 3,3 % - 11,8 %) in der Elektivstenting Gruppe und 22 % (95 % KI 14 % - 32 %) für die offen-chirurgische Gruppe. Demgegenüber steht allerdings die primäre Offenheit nach 1 Jahr mit 84 % (95 % KI 75 % - 92 %) in der Routinestentinggruppe, 78 % (95 % KI 69 % - 85 %) in der Selektivstentinggruppe und 93 % (95 % KI 90 % - 96 %) in der offen-chirurgischen Gruppe (396).

Eine weitere, sich auf 2 RCT-Studien fokussierende Meta-Analyse (197 Erkrankte mit Claudicatio und CLTI) verglich ebenfalls die endovaskuläre Therapie der A. femoralis communis mit der offen-chirurgischen Behandlung (393, 399, 400). Die 30-Tages-Mortalität war nicht unterschiedlich (OR = 1,54; 95 % KI 0,11-20,42), wohingegen erneut die lokale Komplikationsrate in der chirurgischen Gruppe erhöht war (OR = 0,059; 95 % KI 0,01-0,26;  $p < 0,001$ ). Nach 1 Jahr konnten noch keine statistische Überlegenheit einer der beiden Revaskularisationsstrategien gezeigt werden (OR = 0,49; 95 % KI 0,29-3,06). Allerdings zeigt die Subgruppenanalyse der endovaskulär behandelten Personen eine höher Restenoserate in komplexeren Gefäßläsionen (393).

In einem weiteren systematischen Review fanden sich hinsichtlich der Entwicklung eines postinterventionellen oder postoperativen Hämatoms kein Unterschied zwischen offener und endovaskulärer Therapie (3,9 % vs 5,5 %), die Rate an Wundinfektionen und Lymphkomplikationen war in der offen-chirurgischen Gruppe erhöht, während in der endovaskulären Gruppe keine Wundinfektionen oder Lymphkomplikationen auftraten. Die primäre Offenheit nach 1 Jahr betrug 96 % bei offener Therapie und 78,8 % bei endovaskulärer Therapie, wobei die Reinterventionsraten innerhalb des ersten Jahres postinterventionell mit 16 % nach endovaskulärer Therapie deutlich erhöht waren (392).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die offen-chirurgische Behandlung mit etwas erhöhten lokalen Komplikationsraten im Vergleich zur endovaskulären Therapie im frühen postoperativen Verlauf assoziiert ist. Demgegenüber stehen allerdings die hervorragenden Offenheitsraten, deren Überlegenheit in einigen Studien bereits nach einem Jahr deutlich wird. Zudem fehlen derzeit Studien über endovaskuläre Ergebnisse bei Beteiligung der A. femoralis communis und der A. profunda femoris. Einliegende Stents im Bereich der Femoralisgabel können zudem die Zugänglichkeit für Rezidiveingriffe deutlich erschweren.

### 5.4.3 Femoropopliteale Läsionen (Endovaskuläre Verfahren)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.16	Patientinnen und Patienten im Stadium der Claudicatio können endovaskulär oder offen-chirurgisch therapiert werden. Die Entscheidung soll unter Berücksichtigung der Gefäßmorphologie, der Begleiterkrankungen und der Prognose getroffen werden.	KE			Starker Konsens
5.17	Patientinnen und Patienten im Stadium der kritischen Ischämie mit komplexen, langstreckigen infrainguinalen Verschlussläsionen können primär offen-chirurgisch oder interventionell therapiert werden.  Hierbei sind zu berücksichtigen: Vorhandensein einer geeigneten Vene, Gefäßmorphologie, Begleiterkrankungen, Lebenserwartung sowie die lokale Expertise.	0	2	(3, 349, 362)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die Entscheidung, ob primär ein endovaskuläres oder offen-chirurgisches Vorgehen zur Revaskularisation femoropoplitealer Läsionen zu favorisieren ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Diese Faktoren sowie der Algorithmus zur Entscheidungsfindung sind in der Antwort auf die **Schlüsselfrage 2** ausführlich erläutert.

Femoropopliteale Segmente stellen den weitaus größten Anteil an peripheren Revaskularisationen zur Behandlung symptomatischer pAVK dar. Aufgrund der anatomischen Besonderheiten sind die femoropoplitealen Segmente im besonderen Maße hohen mechanischen Belastungen wie Beugung, Torsion, Elongation und Kompression und damit einem hohen Risiko für De-novo- und Restenosen ausgesetzt. Neben klinischen und läsionsmorphologischen Aspekten finden diese Besonderheiten Berücksichtigung bei der Entscheidung zur konservativen, endovaskulären oder offen-chirurgischen Therapie der femoropoplitealen Läsionen. Es ist festzustellen, dass randomisierte, kontrollierte Studien zum direkten Vergleich des offen-chirurgischen vs. Endovaskulären Vorgehens in femoropoplitealen Segmenten im Stadium der Claudicatio nicht vorliegen.

In der Praxis werden auch langstreckige femoropopliteale Verschlussprozesse bei Personen mit Claudicatio zunehmend endovaskulär therapiert. In der aktuellen Europäischen Leitlinie wird ein endovaskuläres Verfahren bis zu einer Verschlusslänge von 250 mm empfohlen, sofern die endovaskuläre Therapie eine spätere Bypassanlage nicht kompromittiert (46). Mittlerweile sind auch Daten zur endovaskulären Therapie bei langstreckigen femoropoplitealen Verschlussprozessen (> 250 mm) publiziert. In einer aktuellen Metaanalyse wurden 51 Studien mit 3.029 Personen untersucht. Es handelte sich um sehr heterogene Studien, da Betroffene mit Claudicatio und CLTI eingeschlossen und unterschiedliche Materialien (POBA, DCB, Nitinolstent, geoverter Heparinbeschichteter Stent, DES) und Techniken (primäre Stentangioplastie, Angioplastie +/- Stent) verwendet wurden. Die mittlere femoropopliteale Läsionslänge betrug 269 mm. Nach 5 Jahren betrug die primäre und sekundäre Offenheitsrate 40 % und 64 %, wobei in der Subgruppenanalyse geoverte heparinbeschichtete Stents und DES zumindest kurzfristig nach 12 Monaten hinsichtlich der primären Offenheit am besten abschnitten (401).



In der ZILVERPASS Studie wurde prospektiv randomisiert bei 220 Teilnehmenden (Claudicatio + CLTI) die endovaskuläre Therapie mit DES (n=113) mit der chirurgischen Therapie mit Prothesenbypass (n = 107) bei femoropoplitealen TASC C und D Läsionen verglichen. Die mittlere Läsionslänge betrug 247,1 mm ( $\pm$  69,3 mm). Nach 12 Monaten zeigte sich eine primäre und sekundäre Offenheitsrate von 74,5 % und 95,1 % für den DES und 72,5 % und 95,9 % für den Prothesenbypass ohne signifikanten Unterschied. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgerten, dass der DES dem Prothesenbypass hinsichtlich der Offenheit nach 12 Monaten nicht unterlegen ist. Einschränkend sollte jedoch angemerkt werden, dass in dieser Studie alloplastisches Bypassmaterial (PTFE/Dacron) und keine autologe Vene verwendet wurde (402). Zudem erhielt die Gruppe der Claudicanten häufiger einen DES, Prothesenbypässe wurden häufiger bei Personen mit CLTI implantiert (402).

Da die Bypassanlage der deutlich invasivere Eingriff ist, ist die Eingriffsmorbidität im Vergleich zur endovaskulären Therapie erhöht. Eine retrospektive Studie untersuchte an einer Kohorte von 3.925 Claudicanten die Häufigkeit der kombinierten Punkte MALE (Major adverse limb events: Amputation und/oder Rezidiv-Eingriff) und MACE (Major adverse cardiovascular events: Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) nach endovaskulärer Therapie und Bypassanlage innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention/Operation. Während die Rate an MALE in beiden Gruppen ähnlich war (4,0 % vs 3,2 %, p=0,17), traten in der Bypassgruppe signifikant häufiger MACE auf (2,0 % vs 1,0 %, p=0,01). Die Mortalität zwischen den Gruppen war innerhalb der ersten 30 Tage gleich (0,5 % vs 0,4 %, p=0,6) (403).

Letztendlich sollte also die Wahl der Therapieform beim Claudicanten mit langstreckigem femoropoplitealem Verschluss vom operativen Risiko, dem Vorhandensein von qualitativ geeigneter körpereigener Vene, der lokalen Expertise und nicht zuletzt vom Wunsch der Patientin bzw. des Patienten abhängig gemacht werden.

Im Falle einer endovaskulärer Therapie der pAVK stehen verschiedene Techniken und Katheter zur Verfügung, deren praktisch-klinischer Stellenwert unter Berücksichtigung der aktuell zur Verfügung stehenden Evidenz nachfolgend dargestellt ist.

#### 5.4.3.1 Konventionelle Ballon-Angioplastie und Angioplastie mit beschichteten Ballons

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.18	Bei endovaskulärer Behandlung femoropoplitealer Läsionen sollen adjuvant Paclitaxel-beschichtete Ballons eingesetzt werden, da sie nachweislich die Restenoserate sowie die Reinterventionsrate im Vergleich zu Angioplastie mit unbeschichteten Ballons senken.	A	1	(404, 405)	Starker Konsens
5.19	Paclitaxel-beschichtete Ballons sollen bei In-Stent-Restenosen im femoropoplitealen Segment gegenüber unbeschichteten Ballons bevorzugt eingesetzt werden, da sie die Reinterventionsrate nachweislich senken.	A	1	(406)	Starker Konsens

Das Konzept der „drug eluting Techniken“ besteht in der Kombination von lumeneröffnenden Verfahren wie Ballonangioplastie, Stentangioplastie oder Atherektomie und einer nachfolgenden Imprägnation der Gefäßwand mit antiproliferativen chemischen Substanzen. Diese hat das Ziel,

Restenosen durch Verminderung der intimalen Hyperplasie zu minimieren. Hierzu werden Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus) oder Antiproliferative (Paclitaxel) verwendet. Die Beschichtung erfolgt entweder direkt oder unter Verwendung unterschiedlicher Trägersubstanzen (Silikon, Polyethylen Alkohol, Zellulose-Ester). Konzentration und Kinetik der Freisetzung unterscheiden sich, so dass es keinen einheitlichen „Klasseneffekt“ gibt.

Die alleinige Ballonangioplastie (plain old ballon angioplasty = POBA) in femoropoplitealen Segmenten ist im Vergleich zu medikamenten-beschichteten Ballons (Drug-Coated-Balloons = DCB; Drug-Eluting-Balloons = DEB) mit antiproliferativen Substanzen wie Paclitaxel hinsichtlich der primären Offenheitsraten und Reinterventionsraten unterlegen. Wie aktuelle prospektive All-Comers-Register (RECCORD, IDOMENEO) zeigen, wird eine alleinige Angioplastie in femoropoplitealen Segmenten nur noch in weniger als 15 % der Fälle durchgeführt. In den kruralen Segmenten ist der Anteil der alleinigen POBA jedoch deutlich höher (63,5 %) (407).

Der Nutzen von DCBs im Vergleich zu POBA in femoropoplitealen Segmenten ist mittlerweile in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen gut belegt (404, 405, 408, 409, 410). In den Metaanalysen zeigt sich im Verlauf von bis zu 24 Monaten für DCBs ein signifikant besseres Outcome hinsichtlich der primären Offenheitsrate, der Restenoserate sowie der Rate an erneuten Revaskularisation der Zielläsionen im Vergleich zu POBA. Hinsichtlich der Gliedmassen-Amputation, des amputationsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens zeigen sich in den primären Studien sowie in den Metaanalysen jedoch keine signifikanten Unterschiede. Das liegt unter anderem daran, dass diese Endpunkte in den primären Studien nicht mit ausreichender Power untersucht worden waren und daher in den Metaanalysen nicht bewertet werden können

Eine Metaanalyse aus 23 RCTs mit de-novo-Läsionen und Restenosen zeigt, dass eine alleinige Ballonangioplastie (POBA) im Vergleich zur Angioplastie mit medikamenten-beschichteten Ballons (drug-coated balloon = DCB) oder Stentimplantation (sowohl DES, BMS als auch gecoverte Stents) hinsichtlich der primären Offenheitsrate, der Restenoserate sowie der Reinterventionsrate sowohl der Zielgefäß- als auch der Zielläsion unterlegen ist (409). Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Metaanalyse, in der die verschiedenen Modalitäten paarweise miteinander verglichen wurden, bestätigt werden (410). In der Metaanalyse von Anantha-Narayanan (404) aus Daten von 22 RCT und 3.217 Personen mit einer mittleren Verlaufsbeobachtung von  $21,6 \pm 14,4$  Monaten, zeigte sich eine Reduktion der Reinterventionsrate des Zielgefäßes um 51 % (RR 0,49; 95 % KI 0,40-0,61,  $p < 0,0001$ ). Die Überlegenheit von DCBs gegenüber POBA zeigte sich nicht nur bei De-novo-, sondern auch bei In-Stent-Stenosen mit einer Reduktion der Reinterventionsrate um 45 % (RR 0,55, 95 % KI 0,37-0,81,  $p = 0,002$ ). Die Effektivität von paclitaxel-beschichteten Ballons im Vergleich zu nicht-beschichteten Ballons konnte in einer weiteren Metaanalyse bestätigt werden (406). Nach 6 und 12 Monate war die Rate der Restenose, der Reintervention der Zielläsion als auch die klinische Verbesserung signifikant zugunsten der Gruppe mit den beschichteten Ballons ( $p < 0,01$ ).

Dabei ist zu beachten, dass sowohl die Art des verwendeten antiproliferativ wirkenden Medikamentes als auch die hierbei genutzten Trägersubstanzen eine bedeutsame Rolle spielen und somit kein einheitlicher „Klasseneffekt“ für DCBs vorzuliegen scheint.

Die Rolle von weiteren antiproliferativen Substanzen wie Sirolimus in der Behandlung von femoropoplitealen Läsionen bei pAVK ist Gegenstand laufender klinischer Forschung und kann noch nicht ausreichend beurteilt werden.

### 5.4.3.2 Zusammenhang zwischen Beschichtung mit antiproliferativen Substanzen und Mortalität

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.20	Die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballons und Stents ist im Rahmen von peripheren Interventionen nicht mit einer erhöhten Kurz- und Langzeit-Mortalität assoziiert.	Statement		(411)	Starker Konsens

Im Dezember 2018 veröffentlichte Katsanos et al. eine Meta-Analyse (412), die einen scheinbaren Zusammenhang zwischen Verwendung Paclitaxel-beschichteter Devices bei endovaskulären peripheren Interventionen und einer erhöhten Langzeit-Mortalität zeigte. Trotz methodologischer Defizite löste die Studie eine große Verunsicherung unter den Erkrankten, Gefäßmedizinerinnen und –medizinern sowie Fachgesellschaften aus. Staatliche Gesundheitsbehörden wie die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) sowie das BfArM gaben daraufhin Empfehlungen mit Warnhinweisen und einer kritischen Indikationsstellung zur Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Produkten heraus.

Mittlerweile sind jedoch zahlreiche Studien und Meta-Analysen publiziert, die keinen Zusammenhang zwischen Paclitaxel-Beschichtung und einer erhöhten Mortalitätsrate nahelegen. Eine aktualisierte Meta-Analyse mit insgesamt 34 RCTs (n = 7.654 Personen, 84 % Claudikanten), in der auch die Daten aus der Katsanos' Analyse einfließen, zeigte keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen der Paclitaxel- und Kontrollgruppe im Verlauf von 1-, 2- und 5-Jahren (411).

Eine weitere, aktuelle Interimsanalyse einer laufenden, prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 1.149 Betroffenen mit Paclitaxel-beschichteten und 1.140 Betroffenen mit unbeschichteten Ballons oder Stents zeigte im Verlauf von 2,5 Jahren keinen Unterschied hinsichtlich Mortalität zwischen der Paclitaxel- (25,5 %) und der Kontrollgruppe (24,6 %, HR 1,06; 95 % KI 0,92-1,22, p nicht-signifikant) (413).

In einer auf Krankenkassen-Daten basierten Analyse unter Verwendung einer zeitabhängigen Cox-Regression mit 64.771 Personen, die in dem Zeitraum zwischen 2007 und 2015 insgesamt 107.112 periphere Interventionen mit einem medikamentenbeschichteten (n = 23.137) oder einem nicht-beschichteten Device behandelt worden waren und bis Ende Dezember 2017 (im Mittel 7,6 Jahre, maximal 11 Jahre Nachbeobachtung) nachverfolgt wurden, zeigte sich kein Mortalitätsunterschied zwischen den beschichteten und unbeschichteten Device-Gruppen (414). Weitere Propensity-score-matched Analysen aus der gleichen Kohorte zeigten sogar einen Vorteil bei Erkrankten mit kritischer Ischämie hinsichtlich Gesamt- und amputationsfreies Überleben sowie kardiovaskulärer Ereignisrate nach Therapie mit Paclitaxel-beschichteten im Vergleich zu unbeschichteten Kathetern. Dieser Vorteil war nicht nur bei femoropoplitealen (415), sondern auch bei infrapoplitealen Segmenten (416) nachweisbar.

### 5.4.3.3 Einsatz von Gefäßstützen (Stents)

Falls eine Ballonangioplastie und ggf. eine DCB-Nachbehandlung zu einem unzureichenden Interventionsergebnis führt (z.B. flusslimitierende Dissektion, früher Recoil mit bedeutender Reststenose), können Gefäßstützen (Scaffolds, Stents) zur Verbesserung des Interventionsergebnisses eingesetzt werden. Es gibt unterschiedliche Arten von Stents, die sich hinsichtlich des Materials, der Beschaffenheit, der Radialkraft sowie der Beschichtung unterscheiden. Während die Datenlage zwischen den verschiedenen Stentarten hinsichtlich mittel- und langfristiger Ergebnisse unklar ist, gibt es mittlerweile eine ausreichende Evidenz für

den Nutzen von Drug-eluting Stents (DES) im Vergleich zu unbeschichteten Stents (BMS) in der femoropoplitealen Region. Wie bei der Beschichtung von Ballons ist Paclitaxel auch bei den Stents die am häufigste verwendete antiproliferative Beschichtungssubstanz.

#### 5.4.3.4 Paclitaxel-beschichtete Stents

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.21	Im femoropoplitealen Segment sollte die Implantation eines Paclitaxel-beschichteten Stents einem unbeschichteten, herkömmlichen Nitinol-Stent zur primären Stentangioplastie bevorzugt werden, da Paclitaxel-beschichtete Stents auch im Langzeitverlauf nach bis zu 5 Jahren mit einer höheren primären Offenheitsrate und geringeren Reinterventionsraten verbunden sind, ihr Effekt auf die Amputations- und Mortalitätsrate jedoch unklar ist.	B	1	(417, 418)	Starker Konsens

Bei der endovaskulären Behandlung femoropoplitealer Läsionen mittlerer und großer Länge wurden nach primärer Implantation Paclitaxel-beschichteter Nitinolstents im mittelfristigen Verlauf nach einem Jahr bessere morphologische (Offenheitsrate) und klinische (Reinterventionsrate) Resultate erzielt als nach Ballonangioplastie mit sekundärer Stentimplantation bei unzureichendem PTA-Ergebnis. Auch bei sekundärer Stentimplantation mit Paclitaxel-beschichteten Stents ergaben sich bessere morphologische (Offenheitsrate) und klinische Ergebnisse (Reinterventionsrate) als nach Implantation unbeschichteter Nitinolstents (419, 420, 421).

In der randomisierten Zilver PTX-Studie (419) mit 474 Teilnehmenden mit Claudicatio und Läsionen der AFS und proximalen A. poplitea zeigte sich im Verlauf von 12 Monaten eine primäre Offenheitsrate von 83,1 % in der primäre DES-Gruppe und damit signifikant höher als in der PTA-Gruppe mit 32,8 % ( $p < 0,001$ ). Personen mit einem unzureichenden PTA-Ergebnis in der PTA-Gruppe wurden erneut randomisiert mit einer sekundären Stentangioplastie zum Vergleich DES vs. BMS. Auch hier zeigte sich nach 12 Monaten eine höhere primäre Offenheitsrate für die DES-Gruppe im Vergleich zu BMS-Gruppe (89,9 % vs. 73,0 %;  $p = 0,01$ ). Selbst nach 5 Jahren war die primäre Offenheitsrate in der DES-Gruppe mit 64,9 % signifikant höher als in der PTA-Gruppe mit 19,0 % ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,01$ ).

In der multinationalen einarmigen Zilver PTX-Register-Studie wurden 900 Läsionen einer mittleren Länge von 10 cm bei 787 Personen mittels primärer Stentangioplastie unter Verwendung Paclitaxel-beschichteter Nitinolstents behandelt. 1 Jahr nach Behandlung betrug die primäre Offenheitsrate 86,2 % und die Reinterventionsrate 9,5 % (421). Im direkten Vergleich von primärer Stentangioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Nitinolstents und primärer Ballonangioplastie mit sekundärer (bail-out) Stentangioplastie zeigte sich 2 Jahre nach Behandlung eine signifikant größere primäre Offenheitsrate (74,8 % versus 26,5 %) nach primärer Stentimplantation (419). Die Reinterventionsrate im Stentarm betrug 13,4 % (keine Angabe zur Gruppe) mit primärer PTA.

In der prospektiven, randomisiert und kontrollierten multizentrischen EMINENT-Studie (Trial Comparing Eluvia Versus Bare Metal Stent in Treatment of Superficial Femoral and/or Proximal

Popliteal Artery) wurde der Paclitaxel-beschichtete ELUVIA-Stent mit einem unbeschichteten Nitinol-Stent bei 775 Teilnehmenden mit femoropoplitealen Läsionen und klinischem Stadium 2-4 nach Rutherford verglichen. Die primäre 1-Jahres-Offenheitsrate (83,2 % vs. 74,3 %,  $p < 0,01$ ) sowie der klinische Nutzen nach einem Jahr (83,0 % vs. 76,6 %,  $p = 0,045$ ) war signifikant besser in der DES-Gruppe als in der BMS-Gruppe (418).

In der IMPERIAL-Studie (ELUVIA™ Drug-eluting Stent Versus Zilver® PTX® Stent; NCT02574481) (422) wurde der ELUVIA™ (Polymerbeschichtung) mit dem Zilver PTX (polymerfrei) Paclitaxel-beschichteten Stent in einem Nicht-Unterlegenheit-Studiendesign verglichen. Nach 24 Monaten war die primäre Offenheitsrate mit 83,0 % für Eluvia und 77,1 % für Zilver PTX nicht unterschiedlich ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,1008$ ). Die Überlegenheit von DES im Vergleich zu BMS in Hinsicht auf Restenose- und Reinterventionsrate wurde in einer Netzwerk-Metaanalyse aus randomisierten, kontrollierten Studien bestätigt (423). Der Effekt auf weitere patientenrelevante Endpunkte wie Gehstrecke, Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Beinerhaltung ist jedoch unklar und damit eine eindeutige Empfehlung aus der vorliegenden Datenbasis nicht möglich.

Der Stellenwert von DCB in Kombination mit einem BMS im Vergleich zu DES ist noch nicht abschließend untersucht. Eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2019 zeigt eine weitgehende Gleichwertigkeit der Ergebnisse. Erst ab einem Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten bei der Therapie von femoropoplitealen Läsionen mittels DES (Zilver PTX) gegenüber der Therapie mit DCB und Bail-out Stenting zeigt sich tendenziell ein Vorteil für die DES-Strategie hinsichtlich der primären Offenheitsrate mit 54 % vs. 38 % ( $p = 0,17$ ) (424).

#### 5.4.3.5 Stentgrafts und Heparin-beschichtete Stentgrafts

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.22	Bei der Behandlung langstreckiger (> 20 cm) oder stark verkalkter femoropoplitealer Läsionen können aufgrund höherer Offenheitsraten im Vergleich zu herkömmlichen Nitinolstents heparinbeschichtete Stentgrafts eingesetzt werden.	0	3	(425, 426)	Konsens

Primär implantierte heparin-beschichtete Stentgrafts ergaben bei der Behandlung sehr langstreckiger femoropoplitealer Läsionen (> 20 cm; TASC II D) mittelfristig nach zwei Jahren signifikant bessere morphologische Resultate (primäre Offenheitsrate) als primär implantierte herkömmliche Nitinolstents (63,1 % vs. 41,2 %) (401, 426). Tendenziell ergab sich hieraus auch ein klinischer Nutzen mit reduzierter Reinterventionsrate der Zielläsionen (15,4 % vs. 23 %).

Bei Läsionslängen femoropoplitealer Arterien von weniger als 20 cm war kein eindeutiger Vorteil von Stentgrafts gegenüber herkömmlichen Nitinolstents hinsichtlich der primären Offenheitsrate nach 1 bis 3 Jahren nachweisbar (427, 428). Primäre und sekundäre Offenheitsraten 1 Jahr nach Stentgraftimplantation betragen 73 % und 92 %. Die primären 3-Jahres-Offenheitsraten nach Stentgraft (und nach Nitinolstent) waren in einer Studie mit 24 % (26 %) untereinander vergleichbar ebenso wie die deutlich höheren sekundären Offenheitsraten mit 89 % (79,5 %) (427). In einer neueren Studie wurden die hohen sekundären Offenheitsraten bestätigt. So wurde die sekundäre Offenheitsrate nach 36 Monaten in einer Studie unter Verwendung eines 25 cm langen Stentgrafts auf 97 % angegeben bei einer primären Offenheitsrate von 41 % (429).

Im Vergleich von endovaskulärer und offen-chirurgischer Versorgung zeigten sich im mittel- und

langfristigen Verlauf 2 und 4 Jahre nach Revaskularisation überwiegend komplexer femoropoplitealer Läsionen (TASC II A bis D) mittels perkutaner Implantation von Stentgrafts und nach offen-chirurgischer Versorgung mit Kunststoffbypassen hinsichtlich primärer und sekundärer Offenheitsraten insgesamt keine Unterschiede (430, 431).

Die vergleichbaren Offenheitsraten wurde durch eine weitere Studie bestätigt, bei der sich allerdings eine kürzere Hospitalisierungsdauer und geringerer 30 Tage Morbidität bei endovaskulärem Vorgehen zeigte (432).

Der Einsatz von heparinbeschichteten Endoprothesen kann jedoch auch bei starker Gefäßkalzifikation und damit einhergehender Rupturgefahr bei endovaskulärer Therapie Sinn machen. So zeigte sich in einer retrospektiven Studie bei Personen mit hoher Kalklast bei langer Läsionslänge von 27 cm bei einer Kombination von Endoprothese und gewobenem Nitinolstent eine gute primäre 1-Jahres Offenheitsrate von 79 % (433).

#### **5.4.3.6 Gelenküberschreitende Stentimplantation bei pAVK**

Die Implantation von Stents in Gefäßsegmente, die potenziell für Bypass-Anastomosen in Betracht kommen, sollte immer dann vermieden werden, wenn für die Erkrankten künftig gefäßchirurgische Behandlungsoptionen bestehen. Bei der Behandlung distaler Läsionen der A. iliaca externa sollte im Falle einer notwendigen Stentimplantation diese die A. femoralis communis nicht soweit einbeziehen, dass die Anastomosierung eines Bypasses wesentlich beeinträchtigt wird.

Die Implantation von Stents in komplexe Bewegungssegmente oder gelenküberschreitende Stentimplantationen waren problematisch und bei Verwendung von laser-geschnittenen selbstexpandierenden Stents mit einem relevanten Verschlussrisiko behaftet (434). In Kenntnis der biomechanischen Belastung der nativen Gefäße und der Veränderungen arteriosklerotisch alterierter Blutgefäße sind Stents in den Bewegungssegmenten einer hohen Belastung ausgesetzt. Insbesondere in der Poplitealarterie ist diese Belastung sehr groß. MR-angiografische Untersuchungen belegen eine erhöhte Belastung des supra- und periartikulären Segments (435). Die distale Poplitealarterie ist kein Bewegungssegment. Stentfrakturen in der Leistenbeuge und im ersten und zweiten Poplitealsegment waren deswegen klinisch häufig (436). Die Bedeutung der Stentfrakturen ist unklar und strittig. Sie führen nicht immer sofort zu Problemen, erhöhen aber die Verschlussrate (437, 438). Die Offenheitsrate von Stents ist in Abhängigkeit von Stentfrakturen in Bewegungssegmenten signifikant reduziert. Bei Verschluss erfordern sie eine Reintervention oder einen gelenküberschreitenden Bypass.

Sowohl die Deformation des Gefäßes durch Stents im femoropoplitealen Segment als auch die biomechanischen Eigenschaften sind jedoch stark vom verwendeten Stentdesign abhängig (439).

Bei der Verwendung von neueren, dezidierten Stents, insbesondere mit helikalem, gewobenem Stentdesign sind auch bei der Verwendung im femoropoplitealen Segment je nach Studie nur sehr wenige bis keine Stentfrakturen beschrieben (440).

Zur Verwendung von Stents im Bereich der A. femoralis communis existieren bisher keine randomisierten, kontrollierten Studien bezüglich des Vergleichs verschiedener Stenttypen.

Bei der Verwendung von modernen Stents zeigen sich auch in der Arteria femoralis communis keine relevanten Probleme mit Stentfrakturen. Die bisher berichteten Offenheitsraten nach Stentangioplastie variieren in der Arteria femoralis communis zwischen 80 % und 87 % nach zwei Jahren (441).

#### **5.4.3.7 Gefäßpräparation**

Zur Gefäßpräparation vor Ballon-, Stent- oder Drug-eluting Ballonangioplastie stehen

verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Neben der Prädilatation mit einem etwas unterdimensionierten PTA-Ballon zur Läsionspräparation stehen mittlerweile verschiedene Verfahren der Atherektomie wie Rotationsatherektomie, direktionale Atherektomie oder Laser-Atherektomie zur Verfügung. Der genaue Stellenwert der einzelnen Verfahren zueinander ist im Moment durch Studien noch nicht hinreichend geklärt. Bei verkalkten peripheren Verschlüssen, die mittels Draht passiert werden können, bei denen jedoch kein Ballonvorschub möglich ist, stellt die Atherektomie ggf. eine Möglichkeit dar, um die endovaskuläre Therapie fortzusetzen bzw. erfolgreich abzuschließen.

Nach einer Cochrane Analyse aus dem Jahre 2020 ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil der Atherektomie verglichen mit Ballonangioplastie oder primärer Stent-Angioplastie beim Einsatz der Atherektomie als alleinige Revaskularisationsmethode (442). Ein alleiniger Einsatz der Atherektomie scheint sogar mit einer höheren Rate an Adverse Events behaftet zu sein (443).

Neuere Arbeiten geben allerdings Hinweise, dass die Kombination einer Plaquemodifikation mittels direktonaler Atherektomie mit anschließender antirestenotischer Therapie mittels Drug-eluting Ballon vorteilhaft sein könnte (444).

So zeigte sich in der REALITY Studie bei einer durchschnittlichen Läsionslänge von 18 cm eine Offenheitsrate nach zwölf Monaten von ca. 77 % bei einer sehr niedrigen Stenrate von nur ca. 9 % (445).

In einer aktuellen Metanalyse aus dem Jahr 2022, in der 699 Personen aus 9 komparativen Studien eingeschlossen wurden, zeigte sich ein Vorteil der Atherektomie mit Ballonangioplastie im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie zu Gunsten einer geringeren Rate an Folgeinterventionen bei Personen, bei denen eine Atherektomie angewendet wurde. Ein genereller Vorteil in Bezug auf verbesserte primäre Offenheitsrate oder verminderte Amputationsrate konnte allerdings bis dato noch nicht gezeigt werden (446).

Spezielle interventionelle Verfahren wie Atherektomie, Cutting-Balloon-Technik, Rotationstherombektomie, Lithotrypsie und Laserangioplastie können somit primär zur Erhöhung der technischen Erfolgsrate oder bei Versagen der genannten interventionellen Standardverfahren zusätzlich eingesetzt werden.

#### **5.4.3.8 Behandlung von In-Stent-Restenosen (ISR)**

Bisher fehlt es an hoch-qualitativer Evidenz zur Effizienz von Behandlungsstrategien von In-Stent-Restenosen bei Erkrankten mit pAVK der unteren Extremitäten. In einem systematischen Review (447) zur Evaluation unterschiedlicher Behandlungsstrategien zur Behandlung von ISR der unteren Extremitäten zeigten sich DCB, Heparin-beschichteten Endoprothesen und Laser-Atherektomie im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie überlegen hinsichtlich der primäre Offenheitsrate, der ISR-Rezidive, der TLR-Rate sowie der Verbesserung des klinischen Stadiums. Die Überlegenheit von DCB zur Behandlung von ISR in der femoropoplitealen Region im Vergleich zu POBA zeigte sich in einer weiteren Meta-Analyse (406). Eine Behandlung mit DCB verringerte das Risiko für einen ISR-Rezidiv nach 6 und 12 Monaten um 78 % bzw. um 69 %. Die Rate an TLR konnte um 79 % nach 6 Monaten und 85 % nach 12 Monaten gesenkt werden ( $p < 0,01$ ). Der Effekt war bei kurzen ( $< 15$  cm) als auch bei langen ( $> 15$  cm) Läsionen gleichermaßen zu beobachten.

Ein Nutzen hinsichtlich der Amputations- oder der Überlebensrate konnte in den beiden Metaanalysen nicht gezeigt werden.

Die nachfolgende schematische Darstellung dient als eine pragmatische Herangehensweise zur endovaskulären Behandlung femoropoplitealer Läsionen bei Personen mit pAVK.

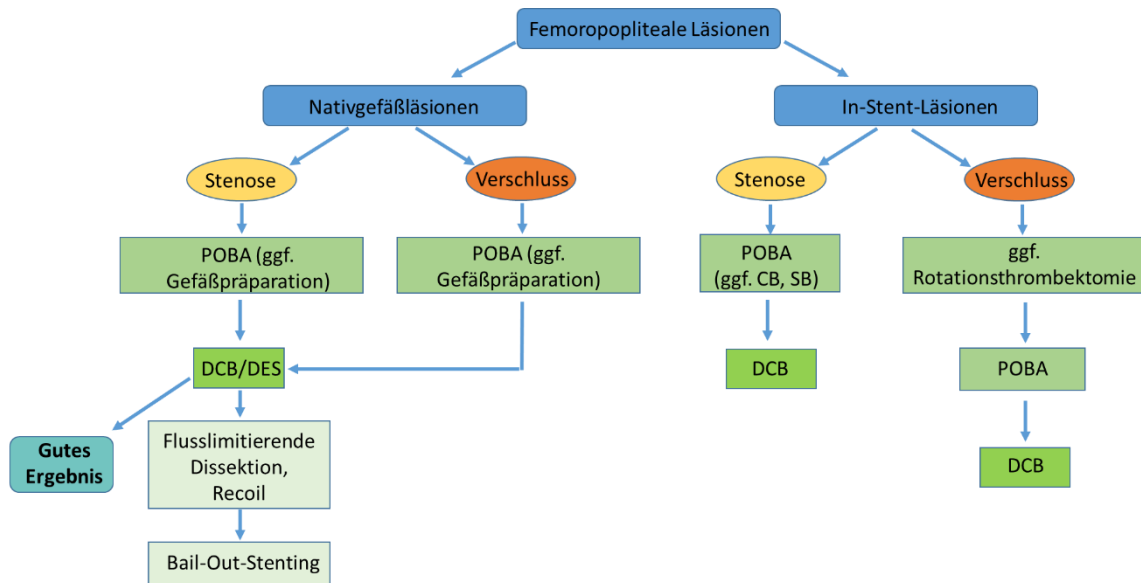


Abbildung 5-2: Algorithmus zur endovaskulären Behandlung femoropoplitealer Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit pAVK

CB: Cutting Balloon, DCB: Drug Coated Balloon, DES: Drug Eluting Stent, POBA: Plain Old Balloon Angioplasty, SB: Scoring Balloon.

#### 5.4.4 Femoropopliteale Arterien (offen-chirurgische Verfahren)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.23	Bei gegebener Indikation eines femoropoplitealen Bypasses soll die Vena saphena magna (möglichst aus einem Segment bestehend) verwendet werden, sowohl bei Claudicatio als auch bei kritischer Ischämie, da sie alternativem Bypassmaterial überlegen ist.	A	1	(3, 448, 449, 450, 451)	Starker Konsens
5.24	Falls keine geeignete Vena saphena magna vorhanden ist, sollte alternatives Material (körpereigene Venen, PTFE, Dacron) als Bypassmaterial verwendet werden.	B	2	(3)	Starker Konsens

Läsionen der femoropoplitealen Achse werden nach Länge, Lokalisation und Multifokalität eingeteilt (TASC II). Für kurzstreckige Stenosen/Verschlüsse ist die Methode der Wahl die endovaskuläre Therapie. Bei längerstreckigen Verschlüssen ggf. mit Beteiligung der Femoralisgabel oder der A. poplitea stellt die Bypassoperation eine mindestens gleichwertige Alternative dar. In einer aktuell publizierten RCT (BEST-CLI) einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie mit insgesamt 1.830 Teilnehmenden mit CLTI wurde die endovaskuläre vs. Bypass-chirurgische Revaskularisation in zwei CLTI-Kohorten verglichen (3): In Kohorte 1 wurden 709 Personen mit einem Vena-saphena-magna (VSM)-Bypass versorgt, wobei die VSM aus einem Stück von hoher Qualität sein musste. Diese Gruppe wurde verglichen mit 711 Personen mit CLTI, die primär endovaskulär versorgt wurden. In einer 2. Kohorte wurden 194 Betroffene mit CLTI mit einem Bypass, wobei das Bypass-Material aus diversen anderen Venen (niedriger Qualität) oder aus Kunststoff-Material bestand (57 % Kunststoffbypässe), und 199



Personen endovaskulär versorgt und wie bei der Kohorte 1 hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte verglichen. In Kohorte 1 mit dem qualitativ hochwertigen VSM-Bypass zeigte sich nach einem mittleren Verlauf von 2,7 Jahren einen signifikanten Vorteil für den kombinierten Endpunkt bestehend aus MALE (Amputation oberhalb des Knöchels, Major-Bein-Reintervention (= neuer Bypass, Bypass-Revision, Thrombektomie oder Thrombolyse) und Tod (42,6 % vs. 57,4 %; HR 0,68, 95 % KI 0,59-0,79,  $p < 0,001$ ). Der Unterschied ergab sich hauptsächlich aus der höheren Reinterventionsrate in der endovaskulären Gruppe (9,2 % vs. 23,5 %). Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität. In der Kohorte 2 (venöse Bypässe, Kunststoff-Bypässe vs. Endovaskuläre Revaskularisation) gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des kombinierten Endpunktes sowie der einzelnen sekundären Endpunkte.

Basierend auf die bisher publizierten Daten der BEST-CLI Studie kann resümiert werden, dass bei Personen mit CLTI, die jünger sind als 80 Jahre, keine Niereninsuffizienz und kein sehr hohes OP-Risiko, keine vorherige Revaskularisation auf der Index-Seite sowie Wunden < Grad 3 aufweisen, die Versorgung mit einem qualitativ hochwertigen VSM-Bypass mit einer niedrigeren Reinterventions- und marginal-signifikant niedrigeren Major-Amputationsrate assoziiert ist. Im Umkehrschluss profitieren diese Personen, die einen erheblichen Anteil der CLTI-Patientenkohorte darstellen, nicht von einer Bypass-OP.

Bypässe sollten möglichst aus einem durchgehenden Segment der körpereigenen Vena saphena magna (VSM) bestehen (448), da sie Prothesenbypässen signifikant überlegen sind (448, 449, 450). Während dies für supragenuale Bypässe auf höchstem Evidenzniveau gezeigt werden konnte (450), fehlen RCTs für kniegelenksüberschreitende Bypässe. Hauptursache aller Bypassverschlüsse ist die Nichtverwendung von Vene (84, 448, 452). Alternative autologe Venenbypässe (aus mehreren Segmenten zusammengesetzt, Armvene etc.) haben langfristig schlechtere Ergebnisse als der aus einem Segment bestehende VSM-Bypass (453, 454), sind aber infrapopliteal bei CLTI wesentlich besser als alloplastische Prothesenbypässe (454), obwohl dies auch bestritten wurde (455). Dacron hat suprapopliteal bessere Ergebnisse als PTFE (456, 457). Silberimprägnation kann Protheseninfektionen nicht verhindern (458). Heparinbeschichtung von PTFE-Bypässen senkt das Risiko eines primären Bypassverschlusses bei CLTI um 50 % (459). Die Überlegenheit der Venen als Bypassmaterial gegenüber der Verwendung von Kunststoffprothesen wurde auch in einem aktuellen Cochrane Review herausgestellt. Hierbei wurden beim Vergleich von Venen- und Kunststoffbypässen oberhalb des Knies nach 12 Monaten noch keine signifikanten Unterschiede in der primären Offenheit festgestellt, nach 24 Monaten zeigte sich allerdings bereits die Überlegenheit des Venenbypasses (OR 0,59; 95 % KI 0,37-0,94; 422 Beine, 4 Studien,  $p=0,03$ ), dies wurde auch nach 60 Monaten bestätigt (OR 0,47; 95 % KI 0,28-0,80, 3 Studien, 269 Beine  $p=0,005$ ) (460).

Bypässe aus allogenen Material (kryokonservierte arterielle oder venöse Allografts, kältekonservierte venöse Allografts haben schlechte Langzeitergebnisse (5-Jahresoffenheit 20 %) (454). Die Rolle xenogener Bypassmaterialien (Umbilicalvene vom Rind, Schafkollagenprothesen) ist unklar. Venencuffs an der distalen Anastomose von PTFE-Bypässen werden kontrovers beurteilt (461, 462). Infrapopliteal zeigt sich einen Vorteil für die primäre Offenheit (456, 461), crural nicht (463). Der operative Aufwand ist hoch.

Unabhängige Risikofaktoren für den femoropoplitealen Bypassverschluss sind weibliches Geschlecht, schlechter Ausstrom, CLTI, Tabakrauchen, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (362, 452). Auch ist die Bypasslänge für die Haltbarkeit wichtig. Während die sekundäre 5-Jahres-Offenheit von femoropoplitealen Venenbypässen oberhalb des Knies („fem-pop 1“) bei Personen mit Claudicatio ca. 70 % beträgt, sinkt sie bei Erkrankten mit CLTI auf ca. 60 %, unterhalb des Knies („fem-pop 3“) auf ca. 50 % (449, 450, 464, 465, 466). Andere Studien sehen allerdings vergleichbare Offenheitsraten von femoropoplitealen Bypässen, die oberhalb des Kniegelenkspaltes angelegt werden, mit denen die unterhalb des Kniegelenks angelegt werden (84).

Dagegen liegt die 5-Jahres-Offenheit von femoropoplitealen PTFE-Bypässen oberhalb des Knies

bei nur 39 % - 52 % (467), unterhalb bei 30 – 40 % (452, 467, 468). Verschlüsse von PTFE-Bypässen führen häufig zur akuten Ischämie, während dies bei Venenbypasses seltener ist (449, 469). Langfristig hat der Bypass eine höhere Beinerhaltungsrate und eine geringere Reinterventionsrate als femoropopliteale Aufdehnungen, was allerdings das amputationsfreie Überleben der Betroffenen nicht beeinflusst (351).

Der Vergleich endovaskulär mit gefäßchirurgischer Revaskularisation im Bereich der infrapoplitealen Segmente ist im Kapitel 5.5 Cruropedale Gefäßläsionen erörtert.

#### 5.4.4.1 Isolierte Läsionen der Arteria poplitea

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.25	Bei Läsionen der Arteria poplitea sollte analog zur Arteria femoralis primär eine Ballonangioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Ballons erfolgen.	B	3	(470)	Starker Konsens
5.26	Eine fokale Stentimplantation kann bei persistierender, flusslimitierender Dissektion oder einem PTA-resistenten Recoil der Arteria poplitea erwogen werden. Aufgrund der hohen mechanischen Belastungen im Bereich des Kniegelenks sollten die für die Arteria poplitea geeigneten Stents bevorzugt werden.	KE			Starker Konsens
5.27	Offen-chirurgische Verfahren wie eine Patchplastik oder ein kniegelenksüberschreitender Bypass können zur Behandlung isolierter Läsionen der A. poplitea erwogen werden.	KE			Starker Konsens

KE: Konsensumempfehlung

Atherosklerotisch bedingte Stenosen und Verschlüsse der Arteria poplitea sind häufig mit Läsionen der A. femoralis superficialis sowie zusätzlichen mit Läsionen des Trifurkationsbereiches kombiniert. Das popliteale Segment stellt ein wichtiges potentielles Anschlusssegment für Bypass – Anastomosen dar. Deshalb liegen wenige Vergleichsstudien zu isolierten A. poplitea Läsionen vor. In vielen Studien zur Behandlung der AFS waren Personen mit Läsionen der proximalen A. poplitea inkludiert, so dass hier von einer analogen Versorgung ausgegangen werden kann.

Eine prospektive randomisierte Studie verglich bei 246 Teilnehmenden mit de novo Läsionen der A. poplitea die primäre Nitinol – Stentimplantation und die PTA mit fakultativer Stentimplantation bei suboptimalem Ergebnis nach PTA, was bei 25 % der Behandlungen erforderlich wurde. Ein Jahr nach Behandlung war die primäre Offenheitsrate nach primärem Stenting und nach PTA mit bail-out Stenting mit 67,4 % versus 65,7 % identisch (471).

Eine neuere retrospektive Arbeit zu isolierten Läsionen der A. poplitea zeigte eine gute Wirksamkeit der Kombination von direkionaler Atherektomie mit Anwendung eines DCB in Hinblick auf die primäre Offenheitsrate nach einem Jahr (82 %) (470).

Umfangreiche Vergleichsstudien zur Revaskularisation von isolierten Läsionen der A. poplitea liegen bis dato nicht vor.

Offen-chirurgische Verfahren stellen aufgrund der auf die A. poplitea einwirkenden Kräfte daher oft eine gute Alternative zu den endovaskulären Behandlungsoptionen dar. Eine Möglichkeit der Behandlung ist dabei die Patchplastik der A. poplitea, welche über einen dorsalen Zugang zur A. poplitea durchgeführt werden kann. Als alternatives Verfahren kommt der kniegelngsüberschreitende Venenbypass in Frage. Dieser überbrückt dabei das Segment 2 der A. poplitea und wird supragenual und infragenual anastomosiert (sog. P1-P3-Bypass).

## 5.5 Cruropedale Gefäßläsionen

### 5.5.1 Endovaskuläre Verfahren

#### 5.5.1.1 Indikationen, Therapieziele und Strategien

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.28	Eine Revaskularisation kruropedaler Arterien soll im Stadium der Claudicatio nicht durchgeführt werden.		KE		Starker Konsens
5.29	Das langfristige Therapieziel der Angioplastie bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Ischämie ist die Vermeidung einer Major-Amputation und die Erhaltung eines funktionsfähigen Fußes.		Statement		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Angioplastien kruropedaler Arterien werden nahezu ausschließlich bei Personen mit kritischer Ischämie indiziert und kommen nur sehr selten in Einzelfällen mit hochgradiger Claudicatio in Betracht. Ausschließlich infrapopliteale Angioplastien sind dabei in der Minderheit; Erkrankte mit pAVK in den Stadien Rutherford 4-6 weisen je nach untersuchter Population neben Obstruktionen infrapoplitealer Arterien in 50-70 % der Fälle auch therapiebedürftige arteriosklerotische Läsionen der Einstromgefäße iliakal oder femoropopliteal auf. Femoropopliteale und infrapopliteale Rekanalisationen sollten zeitgleich in einer Intervention erfolgen, liegen zusätzlich iliakale Läsionen vor, können diese je nach Dringlichkeit auch zweizeitig vor infrainguinaler Revaskularisation erfolgen um Behandlungszeit und Kontrastmittelmenge des einzelnen Eingriffes zu begrenzen.

Bei Personen mit Claudicatio kann im Einzelfall nach Angioplastie femoropoplitealer Läsionen zur Verbesserung der Langzeitoffenheit die Angioplastie hochgradiger kurzstreckiger Stenosen kruraler Arterien erwogen werden, wenn hierdurch der Ausstrom entscheidend verbessert wird. Isolierte Angioplastien infrapoplitealer Arterien bei Claudicatio können wegen des Risikos der klinischen Verschlechterung im Falle von Komplikationen und wegen unzureichender Langzeitergebnisse nicht empfohlen werden.

Das langfristige Therapieziel der Angioplastie bei Personen mit kritischer Ischämie ist die Vermeidung einer Major-Amputation und die Erhaltung eines funktionsfähigen Fußes. Hierzu sind die Wiederherstellung des unbehinderten Einstroms in den Unterschenkelarterien durch Beseitigung aortoiliakaler und femoropoplitealer Läsionen sowie ein stenosefreier Ausstrom bis pedal über mindestens eine krurale Arterie erforderlich. Der klinische Erfolg, d. h. die Beseitigung von Ruheschmerz und die Abheilung von Gewebedefekten, korreliert signifikant mit der angiografisch und klinisch ersichtlichen Verbesserung der pedalen Perfusion. Es erscheint plausibel, dass es für den klinischen Langzeiterfolg vorteilhaft ist, wenn nicht nur eine, sondern

soweit mit angemessenem Aufwand und Risiko möglich, **mehrere krurale Arterien rekanalisiert** werden. Bereits in einer großen retrospektiven Analyse von 1.268 Personen mit kritischer Ischämie wurde gezeigt, dass sich die Beinerhaltungsrate mit zunehmender Zahl offener Unterschenkelarterien nach PTA verbessert; 1 Jahr nach PTA betrug diese 56,4 %, 73,1 %, 80,4 % und 83% wenn 0, 1, 2 oder 3 crurale Arterien offen waren (472). In einer neueren retrospektiven Analyse wurden die Ergebnisse von 503 Personen 1 Jahr nach Rekanalisation einer Unterschenkelarterie mit denen von 55 Personen 1 Jahr nach Rekanalisation mehrerer Arterien verglichen (473). Die Reinterventionsrate unterschied sich nicht (22 % versus 20 %) und die Amputationsrate zeigte nur einen Trend zugunsten der Rekanalisation (16 % vs. 10 %,  $p=0,24$ ).

Für die **zusätzliche Angioplastie pedaler Arterien** nach interventioneller Rekanalisation cruraler Arterien konnte bisher kein eindeutiger klinischer Nutzen gezeigt werden. In einer Metaanalyse aus 10 Fallserien mit 478 Personen ergaben sich bezüglich der Beinerhaltungsrate und des amputationsfreien Überlebens keine Unterschiede (474). In 1 von 3 Fallserien mit direktem Vergleich (475) zeigte sich auf der Basis einer größeren Fallzahl (257 Personen) tendenziell eine verbesserte Wundheilung nach 12 Monaten, wenn im Anschluss an Rekanalisationen der Unterschenkelarterien auch Läsionen pedaler Arterien durch Angioplastie beseitigt wurden (59 % vs. 38 %). Die anderen 2 Fallserien waren eine Vorläuferstudie und eine Studie mit geringer Fallzahl. Die klinischen Ergebnisse der infrapoplitealen Angioplastie sind am schlechtesten, wenn kein pedaler Abstrom über die A. dorsalis pedis oder eine der Plantararterien besteht. In der aktuellsten ihrer 3 retrospektiven Fallserien mit 153 Personen mit Diabetes zeigten Troisi et al. 2022 (476), dass die Rate von Amputationen im Verlauf eines Jahres nach infrainguinaler Angioplastie bei vollständig oder teilweise erhaltenem Plantarbogen (95,1 %; 94,3 %) signifikant geringer ist als bei Fehlen der plantaren Stammgefäße (67,3 %,  $p<0,001$ ). Daher sollte in dieser Situation die Rekanalisation einer der pedalen Stammarterien angestrebt werden. Auch wenn kurzstreckige hochgradige Stenosen der A. dorsalis pedis oder der Aa. Plantares im direkten Ausstrom rekanalisierter tibialer Arterie liegen, kann deren Beseitigung durch Angioplastie mit geeigneten Ballondimensionen von Vorteil sein.

Bei der Entscheidung, welche der kruralen Arterien rekanalisiert werden soll, wurde das **Angiosomkonzept** favorisiert. Dieses wurde 1987 von Taylor und Palmer für die plastische Chirurgie eingeführt und basiert auf der Theorie, dass Unterschenkel und Fuß in dreidimensionale Gewebeeinheiten unterteilt sind, die spezifisch von einer oder zwei der drei Unterschenkelstammarterien versorgt werden (477). Am Unterschenkel werden 5 und am Fuß 6 Angiosome unterschieden. Am Fuß werden von der A. tibialis posterior 3, von der A. tibialis anterior 1 und von der A. fibularis 2 Angiosome versorgt. Zwischen den Angiosomen bestehen unter physiologischen Bedingungen relativ scharfe Versorgungsgrenzen. Die A. tibialis anterior versorgt vornehmlich den Fußrücken bis zu den Digniti, die A. tibialis posterior mediale und laterale Plantarregion bis zu den Digniti, sowie die mediale Malleolarregion und mediale Teile der Ferse; die A. fibularis die laterale Ferse und laterale Malleolarregion. Bei der klinisch-praktischen Wertung dieses Konzeptes anatomischer Grenzen im Rahmen revaskularisierender Maßnahmen sind Überlappungen der Versorgungsgebiete z.B. an den Digniti (mehr als 50 % der Läsionen sind hier lokalisiert) und an der Ferse sowie Anastomosen zwischen den Gefäßterritorien zu berücksichtigen. Bei Gefäßverschlüssen und daraus entstehenden Kollateralisationen verschieben sich die Versorgungsgrenzen. Bisher gibt es keine systematischen Untersuchungen, die belegen, dass die unter physiologischen Bedingungen existierenden dominanten Versorgungsgrenzen der Angiosome vergleichbar auch unter den Bedingungen von Gefäßverschlüssen und Kollateralisationen unterschiedlicher Art und Ausdehnung vorhanden sind.

Nach traditioneller Strategie wird die für eine Angioplastie am besten erreichbare und geeignete crurale Arterie revaskularisiert, nach „angiosomorientierter“ oder sogenannter „direkter“ Revaskularisation soll die das klinisch betroffene Angiosom versorgende Arterie rekanalisiert werden. Die Ergebnisse retrospektiver Vergleiche beider Strategien sind widersprüchlich und mit

hohem Risiko für einen Selektionsbias belastet. In der Mehrzahl der Studien wurde eine verbesserte Abheilung der Gewebedefekte und eine erhöhte Vermeidung von Amputationen beschrieben, wenn eine direkte Revaskularisation möglich war (478, 479, 480, 481)). „Indirekte“ Revaskularisationen von Gewebedefekten über Kollateralgefäße führen aber zu vergleichbaren klinischen Ergebnissen (482). In einer Metaanalyse der Ergebnisse retrospektiver Studien mit 715 direkten und 575 indirekten Revaskularisationen (483) zeigte sich in den gepoolten Daten zum Extremitätenerhalt nach 1 und 2 Jahren ein Trend zugunsten der direkten Vaskularisation (86,2 % vs. 77,8 % nach 1 Jahr; 84,9 % vs. 70,1 % nach 2 Jahren). Eine andere kritische Metaanalyse konnte den Vorteil für eine direkte Revaskularisation nicht bestätigen und schlussfolgerte grundsätzlich, dass die verfügbaren retrospektiven Daten qualitativ nicht ausreichen um eine verlässliche Wertung vorzunehmen, da eben prospektive Studien fehlen (484).

Beim diabetischen Fußsyndrom liegen meist weniger Kollateralen vor, so dass hier eine direkte Revaskularisation effektiver sein könnte (70, 485). Aus einer Analyse von 8 retrospektiven Vergleichsstudien geht hervor, dass in 6 Fallserien eine verbesserte Wundheilung nach direkter Revaskularisation beschrieben wurde, aus der aber nur in 4 Fallserien eine verbesserte Beinheilungsrate resultierte (486). Die ungünstigsten klinischen Ergebnisse resultierten erwartungsgemäß, wenn die kritische Region weder direkt noch indirekt über Kollateralen versorgt wird (487). Vor interventioneller Behandlung der Unterschenkelarterien sollte dem Interventionalisten die anatomische Lage der Gewebedefekte bekannt sein, um eine angepasste Strategie der Revaskularisation zu planen. Dazu sind die Angiogramme des Fußes in mindestens zwei Projektionen im Detail zu analysieren, um die für die Versorgung der kritischen Region(en) relevanten Arterien zu identifizieren.

### 5.5.2 Rekanalisationstechniken

Die Rekanalisation kompletter Okklusionen infrapoplitealer Arterien durch Passage von Führungsdraht und Katheter vom proximalen zum distalen wahren Gefäßlumen folgt einer Eskalationsstrategie. Primär wird versucht, Gefäßverschlüsse soweit möglich intraluminal zu passieren. Dabei sind intraluminal und kurzstreckige intramurale Drahtpassagen unter Durchleuchtung nicht unterscheidbar. Gelingt dies nicht, kann die Technik der intendiert subintimalen Passage zum Erfolg führen. Gelingt auch diese nicht, sollte eine retrograde Rekanalisation zur Anwendung kommen.

Zur **intraluminalen Rekanalisation** werden zunächst 0,018“ oder 0,014“ Standardführungsdrähte verwendet in Kombination mit hierzu kompatiblen Ballonkathetern (over-the-wire- oder monorail-Systeme); bei Erfolglosigkeit sind spezielle Führungsdrähte (CTO-Drähte) mit unterschiedlichen Eigenschaften der Führungsdrahtspitzen (hohe oder geringe tip load) und für Unterschenkelarterien angepasste Support-Katheter zu empfehlen.

Die **subintimale Passage** als Verfahren der Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse wurde wie im femoropoplitealen Segment auch bei kruropedalen Gefäßen überwiegend dann eingesetzt, wenn die intraluminal Rekanalisation erfolglos war. Dies wurde in 7 Fallserien (478, 488, 489, 490, 491, 492, 493) mit insgesamt 379 Erkrankten beschrieben. In einer Metaanalyse zeigten sich an kruropedalen Arterien geringere technische Erfolgsraten als femoropopliteal (494). In 5 Studien wurden nur Betroffene mit kritischer Ischämie behandelt, im Mittel litten 67 % der Personen an Diabetes und 21 % an einer chronischen Niereninsuffizienz. Die mittlere technische Erfolgsrate betrug 83 % (78 % - 86 %). Der technische Erfolg war gemindert, wenn die Verschlusslänge größer als 10 – 15 cm war (488, 490). Die primäre klinische 1-Jahres-Offenheitsrate war im Mittel 47 %. In einer Studie war der klinische Erfolg bei Erkrankten mit Diabetes vermindert (491). Im Mittel waren 87 % der behandelten Extremitäten nach einem Jahr erhalten. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse kruropedaler Angioplastien mit intendierter Dissektion nicht von denen der herkömmlichen intraluminalen Angioplastie.

Bei **Rekanalisationen über retrograde pedale und crurale perkutane Zugänge** haben in den

letzten Jahren eine zunehmende Verbreitung gefunden. Die technische Erfolgsrate für den retrograden Zugang ist mit 94 % im Mittel hoch (495). Die Rate erfolgreicher retrograder Rekanalisationen ist mit im Mittel mit 86 % etwas geringer und die Komplikationsrate an der retrograden Punktionsstelle ist mit 4,1 % im Mittel gering (496). Der Erfolg der retrograden Rekanalisation ist limitiert bei langstreckigen und hochgradig kalzifizierten Verschlüssen der Unterschenkelarterien (497).

### 5.5.3 Lumeneröffnende angioplastische Verfahren

#### 5.5.3.1 Konventionelle Ballonangioplastie

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.30	Bei der endovaskulären Intervention infrapoplitealer Läsionen soll primär eine Ballonangioplastie angewendet werden. Eine primäre Stentangioplastie infrapoplitealer Läsionen soll nicht durchgeführt werden.	A	2		Starker Konsens

Zur Rekanalisation infrapoplitealer Arterien sind in den vergangenen 5 – 10 Jahren vielfältige Techniken neu oder weiterentwickelt worden, wie niedrigprofilige Stents unterschiedlicher Materialien, drug eluting Techniken für Ballons und Stents, Rotationsatherektomie und Laserangioplastie. Dennoch ist die konventionelle Ballonangioplastie das Verfahren der ersten Wahl zur Rekanalisation der Unterschenkelarterien geblieben. Die technische Erfolgsrate der konventionellen Angioplastie kruropedaler Arterien ist hoch. Im Mittel liegt sie bei 85 % - 95 %. Bei Stenosen liegt sie im Mittel bei 94 % und bei Okklusionen in Anhängigkeit von deren Länge, Lage und Verkalkungsgrad im Mittel bei 68 % (19 % - 88 %). Die Kriterien für eine technisch erfolgreiche Angioplastien sind jedoch nicht einheitlich definiert. Die Rate von Major-Komplikationen liegt im Mittel bei 5 % - 6 %. In den 24 Studien zwischen 1988 und 2005 mit Verwendung von 5-French-Kathetern betrug die mittlere Rate von Major- Komplikationen 6,4 %, in den Fallserien aus den Jahren 2005 – 2011 mit Verwendung von 4-French-Systemen 5,1 %. Die primären klinischen Offenheitsraten betrugen im Mittel nach 1 Jahr 56 % und nach 3 Jahren 53 %, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass in weit mehr als 50 % der Fälle kombinierte Rekanalisationen femoropoplitealer und kruropedaler Arterien vorlagen (Übersicht in Humpert et al.) (498).

Die Offenheitsraten von Stenosen und Okklusionen unterscheiden sich. In Studien mit ausschließlich kruropedaler Angioplastie betrug die klinische Offenheit nach Ballonangioplastie von Stenosen 56 % - 65 % und von Okklusionen 32 % - 47 % nach 12 – 18 Monaten (499, 500). Kruropedale Angioplastien haben hohe Restenoseraten, daher werden entsprechend hohe Reinterventionsraten von 15 % - 50 % angegeben. Die sekundären Offenheitsraten betragen im Mittel der Studien nach 1 Jahr 69 % (348, 500, 501, 502) und nach 3 Jahren 66 % (479, 503, 504). Neben der klinischen Besserung von Symptomen der kritischen Ischämie ist der Erhalt der Extremität das wichtigste Erfolgskriterium der kruropedalen Angioplastie. Sie beträgt auffallend konstant im Schrifttum 83 % - 85 % nach 1 – 3 Jahren und 79 % nach 5 Jahren (498).

Personen mit **diabetischem Fuß-Syndrom**, Ulcera und nachgewiesener pAVK haben ein hohes Amputationsrisiko von bis zu 50 %/Jahr (70, 485) und bedürfen daher einer schnellen Diagnostik und Therapie, wenn möglich einschließlich einer Revaskularisation. Ein Jahr nach endovaskulärer Revaskularisation mit Ballonangioplastie beträgt die Beinerrhaltungsrate bei diesen Personen 80 % und nach 2 Jahren 78 %; die Wundheilungsrate beträgt nach 1 Jahr 75 % (486). Bei Personen mit Diabetes mellitus, kritischer Ischämie und **terminaler Niereninsuffizienz** sind durch eine Vielzahl von Besonderheiten gekennzeichnet (505). Die klinischen Ergebnisse dieser Patientengruppe sind

nach Revaskularisation, interventionell und offen-chirurgisch, schlechter. Die Beinerhaltungsrate beträgt nach 1 Jahr nur 70 % und die Mortalität 40 % (485). Innerhalb von 2 Jahren nach Revaskularisation versterben mehr als 50 % der Erkrankten (58). Eine umfassende Metaanalyse mit 48.081 Personen aus 17 retrospektiven Fallserien zeigte in der Subpopulation von Erkrankten mit terminaler Niereninsuffizienz das deutlich erhöhte Risiko von Major Amputationen trotz endovaskulärer (OR 1,85) und offen-chirurgischer (OR 3,17) Revaskularisation (506). Dennoch können Personen mit Niereninsuffizienz und kritischer Ischämie von der Revaskularisation profitieren (507).

### 5.5.3.2 Implantation unbeschichteter Stents

Die sekundäre Implantation unbeschichteter Stents, sog. „bare metal stents“ (BMS) erhöht die technische Erfolgsrate der Ballonangioplastie („bail out Stenting“). Die primäre Implantation unbeschichteter Stents zur Rekanalisation von de novo Stenosen der Unterschenkelarterien ergibt im Vergleich zur Ballonangioplastie keine erhöhte Offenheitsrate und keine verbesserten klinischen Ergebnisse (508, 509). Auch Metaanalysen konnten keinen Vorteil für primäres Stenting gegenüber der Ballonangioplastie mit bail-out Stenting zeigen (510, 511).

### 5.5.3.3 Behandlungen mit medikamentenbeschichteten (drug coated) Ballons (DCB)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.31	Eine primäre Angioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Ballons infrapoplitealer Läsionen sollte nicht erfolgen.	B	2	(512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520)	Starker Konsens

Die Anzahl von Personen mit kritischer Ischämie bei denen Läsionen infrapoplitealer Arterien unter kontrollierten Bedingungen mit DCB im Vergleich zum Standard der Ballonangioplastie behandelt wurden, und deren Ergebnisse langfristig überprüft wurden, ist nicht groß (Tabelle 5-6). Derzeit betrifft dies allein die Subpopulation der IN.PACT DEEP Studie mit 144 Teilnehmenden, deren 5-Jahres-Resultate jetzt vorliegen (515). Nach Behandlungen mit DCB zeigten sich in 2 von 5 RCT`s mit kurzer Nachbeobachtung von 12 Monaten Verminderungen klinisch veranlasster Reinterventionen an den vorbehandelten Läsionen (cd TLR) und in einer Serie eine verringerte Reverschlussrate (512). Signifikante Unterschiede bezüglich der Amputationsraten oder des Gesamtüberlebens fanden sich in den Daten nach 12 und 60 Monaten Nachbeobachtung nicht. Metaanalysen zeigten überwiegend keinen Vorteil von DEB gegenüber unbeschichteten Ballons (518, 519, 520). Eine Metaanalyse von 2019 analysierte 8 RCT`s (521) und zeigte eine Reduktion der lokalen Reinterventionsrate nach 6 – 12 Monaten (11,8 % vs. 25,6 %; p=0,004), wobei die Rate des amputationsfreien Überlebens in der Gruppe der mit Paclitaxel-beschichteten Ballons behandelten Personen nach 6 – 12 Monaten vermindert war (86,3 % vs. 90,6 %; p=0,008). Aufgrund der inkonsistenten Datenlage muss derzeit geschlussfolgert werden, dass ein klinisch evidenter Vorteil für Angioplastien mit Paclitaxel-beschichteten Ballons nicht erwiesen ist und dass weitere Studien, ggf. auch unter Verwendung anderer antiproliferativ wirksamer Substanzen diesbezüglich abzuwarten sind.

**Tabelle 5-6: Ergebnisse nach Angioplastie infrapoplitealer Arterien mit unbeschichteten Ballons (Plain Old Balloon Angioplasty POBA) versus Paclitaxel-beschichteten Ballons (Drug Coated Balloon DCB) in prospektiv randomisierten Vergleichsstudien**

Studie	Therapien	Läsionen	Patientinnen und Patienten	Diabetes mellitus (%)	Follow up (Mo)	cd TLR (%) (TVO %)	Major- Amputationen (%)	Gesamt-Überleben (%)
Liistro 2013 (512)	DCB (a)	80	65	100	12	17,6	0	92,3
	POBA	78	67	100		(55,4) p<0,001	1,5	95,5
Zeller 2014 (513)	DCB (a)	350	239 (165*)	76	12	11,9	8,8	89,9
	POBA	181	119 (91*)	69		13,5	3,6	91,9
Zeller 2015 (514)	DCB (a)	50	36 (26*)	61	12	30,1 <sup>&amp;</sup>	3,3	90,6
	POBA	54	36 (30*)	72		30,6 <sup>&amp;</sup>	5,6	94,0
Zeller 2020 (515)	DCB (a)	350	239 (95 <sup>§</sup> )	76	60	29,1	15,4	60,6
	POBA	181	119 (49 <sup>§</sup> )	69		24,0	10,6	55,1
Haddad 2017 (516)	DCB (b)	54	48	98	12	23	2,0	79,2
	POBA	52	45	93		71 p=0,009	4,0	86,7
Mustapha 2019 (517)	DCB das	380	287	71	6	6,2	1,1	96,8
	POBA	225	155	68		14,4 p<0,01	2,0	96,0

a: 3,5 µg Paclitaxel/mm<sup>2</sup>, b: 3,0 µg Paclitaxel/mm<sup>2</sup>, c: 2,0 µg Paclitaxel/mm<sup>2</sup>; cd TLR=clinically driven Target Lesion Revascularization, Mo: Monate, TVO: Target vessel occlusion; \*: Anzahl Personen mit 12 Monaten Follow up, &: Läsions-bezogene Werte, §: Anzahl Personen mit 60 Monaten Follow up.



**Tabelle 5-7: Ergebnisse nach Stentangioplastie infrapoplitealer Arterien mit Implantation von DES im Vergleich zu anderen Verfahren (POBA, BMS und DCB)**

Autor	Studien- typ	Therapien	Pat.	Diab. Mell. (%)	Krit. Ischämie (%)	mittl. Läsions- länge (mm)	Nachbeob. (Mo)	Primäre Offenheit (%)*	cd TLR (%)**	Amputations- rate (%)	Überlebens- rate (%)***
Falkowski 2009 (522)	RCT	DES <sup>1)</sup> BMS	25 25	40 40	32	18	6	84 / 6 Mo 24 / 6 Mo p<0,001	12 56 p<0,05	-	-
Tepe 2010 (523)	RCT	DES <sup>1)</sup> PTA/BMS	14 49	68	100	34	36	80 / 6 Mo 17 / 6 Mo	10 17	20 30	93 72
Rastan 2011 (524) 2012 (525)	RCT	DES <sup>1)</sup> BMS	82 79	57 51	47	31	33	80,6 / 12 Mo 55,6 / 12 Mo p=0,004	9,2 20 p=0,06	2,6 12,2 p=0,03	77,4 76 p=0,84
Bosiers 2012 (526)	RCT	DES <sup>2)</sup> BMS	74 66	60 50	100	16	12	85 / 12 Mo 54 / 12 Mo p=0,0001	9 / 12 Mo 34 / 12 Mo p=0,001	1 3	84 82 p=0,96
Scheinert 2012 (527)	RCT	DES <sup>1)</sup> PTA	99 101	65 65	61	27	36	75 / 12 Mo 57 / 12 Mo p=0,025	10 / 12 Mo 16,5 / 12 Mo p=0,257	13,8 / 12 Mo 20 / 12 Mo p=0,307	89,9 88,1 p=0,822

Siablis 2014 (528)	RCT	DES <sup>1),2),3)</sup>	25	70	77	138	6	72 / 6 Mo	7,7 / 6 Mo	7	88
		DCB <sup>4)</sup>	25					42,1 / 6 Mo p=0,0457	13,6 / 6 Mo p=0,65	4	92 p=1,0
Spreen 2016 (529) 2017 (530)	RCT	DES <sup>4)</sup>	73	60	100	22	60	65,6 / 12 Mo	4,1 / 12 Mo	6,8 / 12 Mo	75,3
		PTA/BMS	64	67				42,3 / 12 Mo p=0,007	4,7 / 12 Mo	10,9 / 12 Mo p=0,78	75,0 p=0,45
Katsanos 2013 (531)	Meta- Analyse	DES	255	-	-	-	-	80	9,9	6,4	85,5
		Kontrolle	246					58,5 p<0,0001	22 p=0,001	10,8 p=0,11	86,6 p=0,75
Fusaro 2013 (532)	Meta- Analyse	DES	294	-	-	-	-	79	9,6	6,5	85,9
		Kontrolle	307					49 p<0,001	25,1 p<0,001	14 p=0,04	81,6 p=0,5
Varcoe 2019 (533)	Meta- Analyse	DES	392	-	-	-	-	76 / 12 Mo	15 / 12 Mo	7	83
		Kontrolle	409					48 / 12 Mo p<0,00001	28 / 12 Mo p=0,003	12 p=0,0497	84 p=0,

1:Sirolimusbeschichtung, 2: Everolimusbeschichtung, 3: Zotarolimusbeschichtungen, 4: Paclitaxelbeschichtung;

\*ermittelt als Rate binärer (> 50 %) Restenosen oder Reokklusionen, \*\*klinisch veranlasste chirurgische oder endovaskuläre Reintervention, \*\*\*innerhalb der Nachbeobachtungszeit

#### 5.5.3.4 Behandlungen mit medikamentenbeschichteten (drug eluting) Stents (DES)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.32	Wenn ein Bail-Out-Stenting erforderlich wird, sollten medikamenten-beschichtete Stents (DES) verwendet werden.	B	2	(532, 533)	Starker Konsens

Positive angiomorphologische Effekte wie die Senkung der Restenoserate nach Behandlungen mit DES sind ausgeprägter als die daraus potenziell resultierende Verbesserung klinischer Ergebnisse wie die Amputationsrate. In allen kontrollierten Vergleichsstudien zeigte sich, dass nach Implantation von DES signifikant weniger binäre Restenosen oder Reveschlüsse und folglich auch weniger klinisch veranlasste Reinterventionen auftraten als nach alleiniger Ballonangioplastie oder nach Implantation unbeschichteter Stents, sei es als primäre Implantation oder als bail out-Prozedur. Dies bestätigte sich auch in 3 Metaanalysen (Tabelle 5-7). Hieraus ergab sich ein Trend zur Verringerung von Amputationen im Zeitraum von 12 Monaten nach der Intervention. Dies hatte keinen Einfluss auf die Überlebensraten nach 12 Monaten. Da ballonexpandierte DES eine begrenzte Länge von < 3,5 – 3,8 cm aufweisen, sind sie zur Behandlung fokaler kurzstreckiger Läsionen der infrapoplitealen Arterien geeignet. Aus den Daten kann der Schluss gezogen werden, dass bei Verwendung von DES anstelle von BMS zum Bailout-Stenting kurzstreckiger hochgradiger Reststenosen oder flusslimitierender Dissektionen nach konventioneller Ballonangioplastie die Rate von Reinterventionen an der vorbehandelten Läsion verringert werden kann. Hieraus könnte sich eine Verringerung des Amputationsrisikos ergeben, die kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aber nicht zuverlässig beurteilt werden.

#### 5.5.3.5 Atherektomie und Laserangioplastie

In einem systematischen Review (2000 – 2017) wurde der potenzielle Nutzen der **Atherektomie** von Läsionen infrapoplitealer Arterien untersucht. Dabei waren 4 Studien mit 2.587 Personen eingeschlossen. Die angewandten Verfahren waren direktionale Atherektomie, Rotationsatherektomie sowie Excimer Laser-Atherektomie. Analysiert wurden technische Resultate (Dissektionen und Reststenosen) und klinische Ergebnisse (Amputationen und Mortalität nach 12 Monaten). Im Vergleich zur Ballonangioplastie ergaben sich für keines der Kriterien ein Vorteil für die Atherektomie (534).

Der potenzielle Nutzen verschiedener **Excimer Laser-Systeme** für nicht-koronare Anwendungen wurde in einem systematischen Review von Jayet et al. 2018 (535) untersucht. Von 18 analysierten Fallserien betrafen 8 die Behandlungen peripherer In Stent-Restenosen und 9 Serien Behandlungen peripherer arteriosklerotischer de novo Läsionen. Nur in einer Serie wurden exklusiv infrapopliteale Arterien behandelt (536). In dieser retrospektiven monozentrischen Serie wurde in 81 % der 42 Gefäßläsionen ein technischer Erfolg mittel Excimer-Laserangioplastie erzielt; nach 3 Jahre betrug die Reinterventionsrate 14,8 % im Vergleich zu 36,2 % nach Ballonangioplastie. In 4 weiteren Fallserien wurden femoropopliteale und infrapopliteale Gefäße behandelt aber nicht differenziert analysiert. Daher ist zu schlussfolgern, dass der Stellenwert der Laser-Angioplastie in der Behandlung infrapoplitealer Arterien bisher nicht ausreichend untersucht ist. Ein Vorteil gegenüber der Ballonangioplastie konnte bisher nicht gezeigt werden. Der Stellenwert von Kombinationstherapien aus Atherektomie und Ballondilatation bzw. DCB-Angioplastie ist bisher nicht ausreichend geklärt.

### 5.5.3.6 Ambulante Durchführung perkutaner arterieller Interventionen

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.33	Eine perkutane endovaskuläre Revaskularisation soll nicht ambulant durchgeführt werden, wenn damit ein erhöhtes Risiko für die Patientinnen und Patienten verbunden ist.	A	3	(537, 538, 539, 540)	Starker Konsens

Die ambulante Durchführung perkutaner Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit pAVK hat einerseits das Ziel den stationären Sektor zu entlasten, muss aber andererseits auch sicherstellen, dass die Qualität der Behandlung verglichen zur Durchführung unter stationären Bedingungen gleichermaßen gut ist und dass die Patientensicherheit gewährleistet ist. Personen mit pAVK haben überdurchschnittlich häufig Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, nephrologische und pulmonale Erkrankungen. Daher sind im Hinblick auf die Patientensicherheit neben potenziellen lokalen Komplikationen (Nachblutung, Aneurysma spurium) auch postinterventionell auftretende Verschlechterungen der kardialen, renalen und pulmonalen Funktion zu berücksichtigen. Das Risiko lokaler Nachblutungen an der Punktionsstelle steigt bei Personen mit Adipositas per magna, arterieller Hypertonie und Blutgerinnungsstörung. Das Risiko eines kontrastmittelindizierten akuten Nierenversagens lässt sich bei Personen mit vorbestehender chronischer Nierenfunktionsstörung durch adäquate prä- und postinterventionelle Hydratation senken.

Registerstudien konnten zeigen, dass bei sorgfältiger Auswahl der Erkrankten für elektive ambulante Interventionen nicht komplexer Läsionen bei pAVK die technische Erfolgsrate hoch (> 90 %), die Rate postinterventioneller Hospitalisationen gering (< 1 %), die Rate aller Komplikationen unter 6 % und die Rate schwerer Komplikationen unter 1,5 % liegt (537, 538, 539).

In einer aktuellen Publikation wurden medizinische und soziale Kriterien umfassend dargestellt, die vor, während und nach elektiven Interventionen bei Erkrankten mit pAVK unter ambulanten Bedingungen bedeutsam sind (540). Als wichtige medizinische und soziale Bedingungen, die erfüllt sein sollten, wenn eine ambulante Durchführung der Interventionen erwogen wird werden genannt: es liegt keine akute oder kritische Ischämie, es liegen keine kardiovaskuläre, pulmonale oder nephrologische Komorbidität vor mit potentieller Gefahr einer Verschlechterung nach der Intervention, es liegen keine Begleitumstände vor, die ein erhöhtes Risiko einer Nachblutung oder eines akuten Nierenversagens verursachen, während oder nach der Intervention sind keine Komplikationen aufgetreten, die Personen sind nach adäquater Aufklärung, auch im Hinblick auf die notwendige Nachsorge, mit der ambulanten Durchführung der Intervention einverstanden, kognitive Funktionen und Compliance der Erkrankten sind für eine ambulante invasive Behandlung geeignet und es steht mindestens eine zuverlässige Betreuungspersonen im häuslichen Umfeld zur Verfügung.

#### 5.5.4 Offen-chirurgische Behandlungen der Unterschenkelarterien

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.34	Infrapopliteale Bypässe sollten möglichst aus einem zusammenhängenden Segment der Vena saphena magna bestehen, da sie anderen Bypassmaterialien überlegen sind.	B	4	(541)	Starker Konsens
5.35	Wenn die Vena saphena magna nicht verfügbar oder unbrauchbar ist, sollten infrapopliteale Bypässe aus autologen Venen, z. B. tiefen Beinvenen, Armvene, spliced Bypass, bestehen.	KE			Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Grundsätzlich kann jede Unterschenkelarterie technisch als Anschlussgefäß genutzt werden. Die proximale Bypassanastomose kann dabei entweder an der Femoralisgabel erfolgen oder aber auch in Form eines „distal-origin“ Bypasses an der A. femoralis superficialis angelegt werden. Die Unterschenkelarterien sind vor allem bei Menschen mit Diabetes von arteriosklerotischen Verschlussprozessen betroffen, während der femoropopliteale Einstrom und die pedalen Arterien oft erhalten sind (542, 543). Die endovaskuläre Behandlung infrapoplitealer Verschlussprozesse wird in der Regel der offen-chirurgischen Behandlung vorangestellt, da dies weniger traumatisch und infektionsgefährdend ist (46, 84, 544). Die Restenoserate nach endovaskulärer Behandlung ist mit 65 % (abhängig vom gewählten Therapieverfahren) nach zwei Jahren hoch (545), wobei ggf. in dieser Zeitperiode eine Abheilung einer Wunde erzielt werden kann. Langstreckige Verschlüsse der Unterschenkelschlagadern können mit Bypassoperationen versorgt werden, wobei die proximale Anastomose häufig die A. poplitea betrifft („distal-origin Bypass“) (546, 547). Die distalen Anastomosen sollten auf die für die Fußversorgung am aussichtsreichsten erscheinende Unterschenkelarterie angelegt werden, auch Fußarterien (sog. Pedaler Bypass) und ihre Äste kommen für die distale Anastomose grundsätzlich in Frage (548).

Langstreckige Kombinationsverschlüsse der Ober- und Unterschenkelarterien werden am besten mittels sog. Femoro-cruraler, kniegelenksüberschreitender Bypasses überbrückt. Die Ergebnisse entsprechen denen der distaleren Bypassen, wobei eine Unterscheidung oftmals schwierig ist, da in Studien sehr häufig solche Bypässe unter infragenualen Bypassen subsummiert werden (362, 549). Eine RCT bei Betroffenen mit CLTI und vorwiegend (65 %) cruralen Bypasses (71, 449) berichtet über eine perioperative Mortalität von 2,7 %, und eine 1-Jahres-Offenheit des Bypasses von primär/sekundär 61 % und 80 %, Beinerhalt 88 %, Überleben 84 %.

Infrapopliteale Bypässe aus PTFE haben eine schlechtere Prognose (449), mit primärer/sekundärer Offenheitsrate nach 5 Jahren von 31 %/40 % und einem Beinerhalt von 56 % (449, 463). Anastomosen-Cuffs haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse (462, 463).

Allogene Bypässe (kryokonservierte Leichenvene, Umbilikalvene) haben keine besseren Ergebnisse als PTFE (550), während alternative Venenbypässe schlechter als Bypässe aus VSM, aber besser als allogene, xenogene oder alloplastische Bypässe sind (453, 454). Eine Alternative ist die Verwendung der A. radialis (551). Auch extraanatomische PTFE Bypässe können mit akzeptabler Offenheitsrate als Ultima-Ratio zum Einsatz kommen, wie z.B. der laterale Anteriorbypass oder der Fibularisbypass mit Fibulaosteotomie (vorwiegend bei A. fibularis Rezidivoperationen oder erst sehr distal anschlussfähiger Arterie) (552).

#### 5.5.4.1 Fußarterien (chirurgische Versorgung)

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.36	Die offen-chirurgische pedale Revaskularisierung soll bei anders nicht revaskularisierbarer CLTI angeboten werden.		KE		Starker Konsens
5.37	Die Frage, ob eine revaskularisierende Therapie nicht mehr möglich ist („no-option“), sollte im interdisziplinären Dialog (offen-chirurgisch, interventionell) sowie unter der Berücksichtigung der Patientenkomorbiditäten beantwortet werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die offen-chirurgische Revaskularisation der Fußarterien kommt nur bei Patientinnen und Patienten mit CLTI in Frage. Indiziert ist sie nach frustranen endovaskulären Revaskularisationsversuchen sowie vorhandenem Venenmaterial. Der Bypass wird in der Regel als distal-origin Bypass angelegt, wobei sich die proximale Anastomose häufig im Bereich der infragenualen A. poplitea befindet. Als Empfängergefäß bieten sich dabei die A. dorsalis pedis als auch die A. tibialis posterior/ A. plantaris einschließlich deren jeweiliger Äste an. Die Angiosomenorientierung ist entsprechend aktueller Studien hierbei nicht entscheiden, die Wahl sollte im Bereich des Fußes anhand des vielversprechendsten Gefäßes getroffen werden (Ausstrom, angiografisch morphologische Einschätzung) (553, 554, 555, 556).

Entscheidend für den Erfolg der Operation ist dabei eine adäquate Patientenselektion. Schwer kranke Personen sowie Personen mit ausgeprägtem Vorfußinfekt kommen höchstens nach adäquater Vorbereitung hierfür in Frage (Infektreduktion/kardiale Vorbereitung). Unter genannten Umständen ist die Operation aber mit hervorragenden Wundabheilungsraten sowie Beinerhaltungsraten für dieses kritisch kranke Patientenkollektiv assoziiert. Die primäre/sekundäre 5-Jahres-Offenheitsrate solcher Venenbypässe liegt bei 63%/70%, die Beinerhaltung bei 78% (84, 547). Ob die Vene umgedreht (reversed), nicht umgedreht (non-reversed) oder „in-situ“ verwendet wird, hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Da der Erfolg einer revaskularisierenden Massnahme nicht nur von der Komplexität der Läsion, sondern auch im wesentlichen von der Expertise der Operateure/Interventionalisten sowie von den eingesetzten Devices abhängt, sollte die Entscheidung, ob eine Läsion nicht mehr revaskularisierbar ist, in einem interdisziplinären Setting (z.B. einer Gefäßkonferenz) getroffen werden.

#### 5.5.4.2 Revaskularisation entsprechend des Angiosomenkonzeptes

Neben mehreren retrospektiven Fallserien deutet eine erste randomisierte kontrollierte Studie darauf hin, dass die tibiale Arterie rekanalisiert werden sollte, in deren Versorgungsgebiet die Fußläsion liegt. Die Abheilungszeit der Fußulzera ist nach erfolgreicher Rekanalisation signifikant verkürzt (557).

Allerdings ist das Angiosomenkonzept nicht unumstritten. Die Mehrzahl der Daten stammt aus retrospektiven Studien. In Metaanalysen ist die Evidenz insgesamt schwach (478, 479, 480, 481, 483, 484). Da sich die pedalen Angiosome der drei Unterschenkelarterien in relevanten Regionen (Vorfuß, Ferse) überlappen und die Versorgungsgrenzen zudem durch Kollateralen verschoben werden, ist ein strenges Festhalten am Angiosomenkonzept nicht geeignet, eine individuell

angepasste optimale Revaskularisation zu erzielen. Vor Beginn der endovaskulären Behandlung muss dem Operateur aber bewusst sein, wo die Läsion lokalisiert ist und es muss ein pedales Angiogramm in mindestens zwei Projektionen vorliegen, anhand dessen dann die optimale Strategie zur Revaskularisation abzuleiten ist.

Da es vielfach technisch nicht immer möglich ist, die betreffende Arterie zu rekanalisieren, bleibt es vorrangiges Ziel, einen ungehinderten Einstrom in mindestens eine, besser 2 oder 3 der Unterschenkelarterien, ggf. auch über geeignete Kollateralen, zu erreichen (558).

So zeigt sich beispielsweise in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass die Wundabheilung nach direkter Revaskularisation der indirekten überlegen ist; bezieht man allerdings zusätzlich die Kollateralisierung mit ein, und vergleicht die indirekte Revaskularisation mit guten Fußkollateralen mit der direkten Revaskularisation, so zeigen sich hier ähnliche Ergebnisse (554, 559, 560).

Zudem scheint ein Unterschied zwischen offen-chirurgischen und endovaskulären Therapieansätzen hinsichtlich der Relevanz des Angiosomenkonzeptes zu bestehen. Wohingegen das Konzept bei den endovaskulären Therapieansätzen wie oben beschrieben von einer gewissen Relevanz zu sein scheint, ist die Relevanz in der Bypasschirurgie nicht nachgewiesen (553). Hier sollte die Arterie mit dem besten Abstrom zum Fuß gewählt werden, da durch den direkten pulsatilen Fluss der gesamte Fuß gleichermaßen zu profitieren scheint (556).

#### 5.5.4.3 Distale venöse Arterialisierung

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.38	Vor einer Amputation bei fehlender technischer Möglichkeit einer konventionellen endovaskulären oder chirurgischen Revaskularisation kann eine tiefe Venenarterialisierung durchgeführt werden mit dem Ziel eines Extremitätenerhaltes.	0	3	(561)	Starker Konsens

Die Indikation zu dieser Behandlung soll dann gegeben sein, wenn bei Personen mit CLTI bei bestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit Stadium III und IV mit Ulzeration und/oder Gangrän keine chirurgische oder endovaskuläre arterielle Revaskularisation mehr möglich ist und die eindeutige Indikation für eine Major-Amputation vorliegt.

Die Frage, ob eine venöse Arterialisierung die Symptome bei Betroffenen mit CLTI lindern und die Amputationsraten senken kann, wird schon seit 100 Jahren untersucht – ohne schlüssiges Ergebnis.

Mehrere Metaanalysen bisheriger Fallserien und Fall Kontrollstudien wurden publiziert (561, 562, 563), zuletzt von Yan et al 2021 (561). Letztlich konnten in den drei Reviews 33 Studien zu dieser Fragestellung dargestellt werden, die insgesamt jedoch nur relativ wenige Personen eingeschlossen hatten.

In der neuesten Metaanalyse von Yan beschrieben 7 Studien eine Arterialisierung der oberflächlichen Venen, 2 Studien eine offen-chirurgische Arterialisierung der tiefen Venen (DVA), 2 Studien beschrieben eine Hybridtechnik, in 6 Arbeiten wurde die percutane DVA untersucht und 3 Studien beschrieben einen Mix aus den genannten Techniken.

Diese Metaanalyse zeigt einen Extremitätenerhalt in Zusammenfassung aller Verfahren nach

einem Jahr von 79 % (95 % KI 68,7 % - 90,7 %), das Ergebnis wird mit der Metaanalyse von Lu (562) zum Extremitätenerhalt verglichen (95 % KI 54 % - 77 %).

Nach diesen, auf Studien von geringer Qualität beruhenden, Metaanalysen kann eine distale venöse Arterialisierung bei Erkrankten mit CLTI zum Beinerhalt beitragen, mit einer, in Anbetracht der desolaten Situation der Betroffenen, akzeptablen Anzahl von schweren Komplikationen. Die Qualität der Metaanalysen ist allerdings als niedrig zu bewerten, da über einen sehr langen Zeitraum (die ersten Arbeiten stammen aus den 1970er Jahren), unter kaum vergleichbar berichteten Indikationskriterien und sich seither erheblich veränderten Standardtherapien, auch die Ergebnisse sowohl verschiedener offener als auch endovaskulärer Verfahren zusammengefasst wurden. Die wenig aussagekräftige Datenlage erlaubt auch keine Empfehlung für oder gegen eine offen-chirurgische Technik. Aufgrund einer fehlenden Standardisierung des offen-chirurgischen Verfahrens (Arterialisierung der oberflächlichen oder der tiefen Venen, Technik der Klappendestruktion im Abstromgebiet, Verschluss von venösen Seitenästen) dürften die Arbeiten tatsächlich kaum vergleichbar und Ihre Zusammenfassung in einer Metaanalyse daher zumindest fraglich sein. Letztlich wurden daher auch von den Autoren dieser Arbeiten weitere Studien gefordert, um einen offen-chirurgischen Standard zu definieren und danach den Wert der Maßnahme realistisch abschätzen zu können.

Die venöse Arterialisierung kann daher in Betracht gezogen werden, wenn bei Betroffenen mit CLTI und Ulkus oder Gangrän alle Möglichkeiten einer endovaskulären oder offenen Revaskularisation ausgeschöpft sind – und nur die Amputation als Therapiealternative bleibt. Die bisherigen Ergebnisse waren nicht überzeugend, was die in Anbetracht der Häufigkeit des Krankheitsbildes insgesamt sehr wenigen Publikationen mit kleinen Fallzahlen belegen.

Ob die Revaskularisation mit endovaskulär eingebrachten Stentgraft-System (564, 565, 566) einen Fortschritt darstellt, muss offenbleiben, es fehlen ausreichend qualitativ hochwertige klinische Studien. Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2023 zeigte ein amputationsfreies Überleben nach 6 Monaten von ca. 66% (567). Kritisch muss hier angemerkt werden, dass der Stentgraft eine technische Verbesserung darstellen mag, das umstrittene Wirkprinzip jedoch per definitionem beibehält.

Es ist deshalb zu fordern, dass die Behandlung dieser Personen nur unter kontrollierten Bedingungen mit festgeschriebenem Follow-up in einem Register erfolgt. Dabei muss diese Klientel in ihren Ausgangsbedingungen sauber definiert sein. Entsprechend den Empfehlungen der Society for Vascular Surgery (568) ist zu fordern, dass zur Definition der zu behandelnden Personen das umfassende SVS-Staging-Systems der bedrohten Extremität (Wunde Ischämie und Fußinfektion = Wifl) zur Anwendung kommt (366), um später die Ergebnisse vergleichbar zu machen.



**Tabelle 5-8: Übersicht über die zitierten Einzelstudien zur distalen venösen Arterialisierung**

Studie	Studiendesign	Einschränkung / Inkohärenz etc	Untersuchte Technik	Anzahl der Pat.	Vergleichsgruppe	Ergebnisse	Qualität der Evidenz	MINORS
Houliand 2013 (569)	Beobachtungsstudie		Chirurgische DVA	10	-	7 Pat. Amputiert innerhalb von 6 Monaten, davon 3 mit laufendem Bypass	Very low	4 (von 16)
Schreve 2014 (570)	Retrospektive Fall – Kontrollstudie		Chirurgische DVA	21	19 (pedaler Bypass)	<b>VA:</b> Frühverschluss: 15%, 1Year patency: 71%, AFS 12 Monate: 56%  <b>Ped. Byp.:</b> Frühverschluss 23%, 1 Year patency: 75%, AFS 12 Monate: 47%	Low (wg retrosektivem Design)	14 (von 24)
Djoric 2012 (571)	RCT, prospektiv	Unklare Randomisierungsmethode Unklare Zuordnung Kein ITT Analyse	Chirurgische DVA	30	30 (behandelt mit Anti-koagulation)		low	12 (von 24)
Kum 2017 (565)	Beobachtungsstudie	Industrie gesp. Feasability Studie	pDVA (limflow®)	7	-	2 Amputationen /12 Monaten (allerdings sind 3 Pat. Innerhalb der 12 Monate verstorben) 5x technischer Erfolg 5x Reintervention 5 x Minorop	Very low	4 (von 16)

Kum 2018 (564)	Beobachtungsstudie	möglicherweise gleiche Serie wie unter 4. Volltext nicht erhältlich	pDVA (limflow®)	7	-		s.o.	s.o.
Clair 2021 (566)	Prospective multicenter Beobachtungsstudie	Industrie gesp. Studie	pDVA (limflow®)	32	-	Techn. Erfolg:31 Pat. Wundheilung: 67% nach 6 und 75% nach 12 Monaten Reintervention: 52% AFS nach 6 Monaten: 24 Pat.	Very low	7 (von 16)
Shishehbor 2023 (567)	Prospective multicenter Beobachtungsstudie PROMISE II	Industrie gesp. Studie	pDVA (limflow®)	105	-	Technischer Erfolg 99% Reintervention innerhalb von 6 Monaten 36,5% Primary patency 25,9%, primary assisted patency 45,4% secondary patency 64,2% Amputationsfreies Überleben für 6 Monate 67/104 Pat. Abgeheilte Wunden 16/63 nach 6 Monaten Wunden im Heilungsprozess 32 von 63 Pat	Low Limitation: fehlende Vergleichs- gruppe, Industrie- finanzierung	13 (von 16)

**Tabelle 5-9: Systematischer Review und Metaanalysen venöse Arterialisierung.**

k	Design	Anzahl der eingeschlossenen Studien	Eingeschlossene Studiendesigns	Eingeschlossene Pat.	Ergebnisse	Ergebnisse	Ergebnisse	Qualität des Reviews (SIGN)
Lu 2006 (562)	Meta-analyse	7 DVA	6 Fallserien 1 retrospektive Fallkontrollstudie	228 Pat	<b>Extremitätenerhalt</b> von 47% bis zu 82% (in einem Follow up bis 10 Jahre) <b>Bes. Komplikationen:</b> 1x Shuntligatur wegen Herzinsuffizienz 4x venöse Gangrän	Secondary graft patency 34% – 78% Besserung der Gehstrecke und Wundheilung werden berichtet	Qualität der eingeschlossenen Studien wird als gut eingeschätzt	high
Ho 2020 (563)	Systematischer Review	12 DVA 3 pDVA 2 Hybrid	15 retrospektive Beobachtungsstudien 1 retrospektive Fallkontrollstudie 1 RCT	261 Pat	<b>Extremitätenerhalt.</b> 25% - 100% für DVA 60% – 75% für pDVA 46% - 69% für Hybrid		Keine Bewertung der Validität der Studien	low
Yan 2022 (561)	Meta-analyse	9 DVA 6 pDVA 2 Hybrid 4 DVA mit versch. Techniken	13 retrospektive Beobachtungsstudien 3 prospektive Beobachtungsstudien 2 retrospektive Fallkontrollstudien 1 prospektive Fallkontrollstudie 1 RCT	461 Pat	<b>Extremitätenerhalt</b> 79% <b>Ein Jahr Überleben</b> 85,7% <b>30 Tage Mortalität</b> 3,7% <b>30 Tage MACE</b> 5,2% <b>30 Tage MALE</b> 16,7%	<b>Einjahresamputationsrate</b> 34% <b>Bei pDVA Reinterventionsrate</b> von 11% - 59%	Keine Bewertung der Validität der Studien	accepteable

Zusammenfassung		DVA : deep venous arterilisation pDVA: percutaneous deep venous arterilisation Hybrid: DVA + endovaskläre Klappendestruktion und ggf coiling von venösen Seitenästen	Insgesamt 33 verschiedene Studien, nur eine Arbeit (Taylor 1999) in allen drei Reviews aufgeführt. Die 1 RCT wird in Review 2 und 3 berichtet		Die eingeschlossenen Studien sind weder in der Methodik, noch in den Ergebnissen vergleichbar.			Erheblicher Publikationsbias nur 1 Arbeit in allen 3 Reviews zitiert Validität der eingeschlossenen Studien unzureichend berichtet
-----------------	--	--	--	--	--	--	--	--

## 5.6 Ergebnisse endovaskulärer und offen-chirurgischer Revaskularisationen im Vergleich bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Ischämie

Daten zum Vergleich der Ergebnisse nach offen-chirurgischer und endovaskulärer Revaskularisationen bei Personen mit kritischer Ischämie sind mit über 122.000 analysierten Fällen im Schrifttum zahlenmäßig nicht gering. Bis Ende 2022 entstammten diese bis auf eine prospektiv randomisierte Studie, BASIL-1 aus 2010 (s.u.), aus retrospektiven Kohortenstudien und wiesen daher wesentliche Limitationen auf. Komorbiditäten und Risikofaktoren waren nur in Propensity Score Analysen gezielt gleichverteilt; in allen anderen Studien waren sie zufällig und damit inhomogen verteilt. Ergebnisse bei Personen mit unterschiedlichem klinischem Stadium wurden nur in wenigen Studien getrennt analysiert. In einigen Studien fehlten Angaben zu wesentlichen klinischen Endpunkten, so sind zur Wundheilung nur wenig vergleichende Ergebnisse verfügbar. Die Ergebnisse dieser Studien werden nachfolgend zusammengefasst und sind in Tabelle 5-10 dargestellt.

Zwei retrospektive **Studien mit Risikoadjustierung** (Propensity Score) und paarweiser Zuordnung (4, 5) zeigten bei Kohorten mit infrapoplitealen Gefäßverschlüssen hinsichtlich Extremitätenerhalt, Gesamtüberleben und amputationsfreiem Überleben keine Unterschiede zwischen endovaskulärer und offen-chirurgischer Revaskularisation. In einer ähnlichen Vergleichsanalyse, in der aber nur femoropopliteale Verschlüsse behandelt wurden, war die Rate des Extremitätenerhaltes 5 Jahre nach Venenbypass günstiger als nach endovaskulärer Revaskularisation (88,2 % vs. 77,3 %); Gesamtüberleben (52,5 % vs. 53,4 %) und amputationsfreies Überleben (47,6 % vs. 44,6 %) waren vergleichbar (351). Diese unterschiedlichen Ergebnisse verdeutlichen den besonderen Stellenwert endovaskulärer Therapien an infrapoplitealen Arterien.

In den Ergebnissen mehrerer **retrospektiver Studien** waren die primären Offenheitsraten cruraler Venenbypässe nach 1 – 3 Jahren etwa 15 – 20 % höher als die endovaskulärer Rekanalisationen. Die Reinterventionsraten waren mit einer Häufigkeit von bis zu 29 % innerhalb 1 Jahres und bis zu 48 % innerhalb von 3 Jahren nach endovaskulärer Revaskularisation höher als nach Revaskularisation mit Venenbypässen. Die Ergebnisse der Reinterventionen eingeschlossen, werden nach primär endovaskulären Revaskularisationen aber mittelfristig annähernd gleichwertige sekundäre Offenheitsraten erzielt wie nach Bypassversorgungen. Dies zeigten retrospektive Kohortenstudien und auch Metaanalysen (352, 353, 354). Im Vergleich zu Bypassversorgungen mit nicht-autologen Materialien zeigen die Ergebnisse endovaskulärer Behandlungen tendenziell geringere Amputationsraten (355).

Bei **Personen mit terminaler Niereninsuffizienz** und CLTI ergeben sich für revaskularisierende Behandlungen besondere Anforderungen. Eine vergleichende retrospektive Analyse von 77.049 endovaskulären und 29.556 offen-chirurgischen Revaskularisationen zeigte, dass bei Betroffenen mit terminaler Niereninsuffizienz endovaskuläre Interventionen zur Revaskularisation zunehmend bevorzugt werden (356). Auch wenn die klinischen Ergebnisse in dieser Subpopulation generell ungünstiger sind als bei Personen mit normaler Nierenfunktion, waren in dieser Analyse bei vergleichbarer Mortalität offen-chirurgische Interventionen mit einer höheren Rate postprozeduraler Komplikationen (OR 1,8) und einer höheren Rate von Amputationen (OR 1,6) verbunden als endovaskuläre Revaskularisationen (356). Daten prospektiver vergleichender Untersuchungen für diese Subpopulation sind nicht vorhanden.

Bisher liegen drei **prospektiv randomisierte Studien** zum Vergleich primär endovaskulärer Revaskularisationen und offen-chirurgischer Bypassversorgungen bei Erkrankten mit kritischer Ischämie vor.

In der multizentrischen prospektiv randomisierten **BASIL-1 Studie** (1, 2) zeigte sich beim amputationsfreien Überleben der Teilnehmenden (primärer Endpunkt) nach primär offenchirurgischer Bypassversorgung und primär endovaskulärer Revaskularisation kein Unterschied (3,84 Jahre versus 3,62 Jahre). Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Personen, die mindestens 2 Jahre nach Randomisation überlebten, nach Bypass-Operation eine um 7,3 Monate längere Lebenszeit hatten als nach endovaskulärer Revaskularisation. Im endovaskulären Therapiearm erfolgten nur bei jeder fünften Patientin bzw. jedem fünften Patienten Angioplastien infrapoplitealer Arterien. Die endovaskulären Behandlungen beschränkten sich fast ausschließlich auf einfache Ballonangioplastien, andere Verfahren wie drug eluting Ballons, drug eluting Stents oder Stentgrafts kamen nicht zum Einsatz. Daher entsprachen die damaligen Behandlungstechniken bei weitem nicht den heute verfügbaren.

Die November 2022 publizierte multizentrische prospektiv randomisierte **BEST-CLI Studie** (3) verglich in zwei Kohorten bei Teilnehmenden mit chronischer kritischer Ischämie die Ergebnisse endovaskulärer Revaskularisationen mit denen nach Vena saphena magna-Bypassen (Kohorte 1) und mit denen diverser anderer Bypassarten, davon 57 % Kunststoffbypässe (Kohorte 2). In Kohorte 1 ergab sich für Personen, die mit Vena saphena magna Bypass versorgt worden waren, ein signifikanter Vorteil. Dieser wurde ermittelt für einen zusammengesetzten klinischen Endpunkt: Major-Amputationen, Major-Reinterventionen und Tod im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 2,7 Jahren (HR 0,68; 95 % KI 0,59-0,79;  $p < 0,001$ ). Die Signifikanz resultierte aus der deutlich höheren Reinterventionsrate nach endovaskulärer Behandlung (HR 0,35; 95 % KI 0,27-0,47) sowie der geringeren Majoramputationsrate nach Bypassversorgung (HR 0,73; 95 % KI 0,54-0,98); die Mortalität zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Damit bestätigte die BEST-CLI Studie bezüglich der Mortalität das Ergebnis der BASIL-1-Studie, zeigt aber darüber hinaus, dass sich die Rate von Major-Amputationen sowie Reinterventionen durch Vena saphena magna-Bypässe im Vergleich zur endovaskulären Revaskularisation signifikant verringern ließ. In Kohorte 2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den genannten klinischen Endpunkten nach endovaskulärer Revaskularisation versus Bypassversorgung. Die technische Erfolgsrate der endovaskulären Behandlungen betrug 85 % in Kohorte 1 und 81 % in Kohorte 2. In der Bypassgruppe betrug diese 98 % in Kohorte 1 und 100 % in Kohorte 2. In Kohorte 1 wurden die endovaskulären Behandlungen in 73 % der Fälle von Gefäßchirurgen, in 15 % der Fälle von interventionellen Kardiologen und in 13 % der Fälle von interventionellen Radiologen durchgeführt.

In der im April 2023 publizierten multizentrischen prospektiv randomisierten **BASIL-2 Studie** (349) wurden ähnlich wie in BASIL-1 eine „Bypass-first“-Strategie mit einer „intervention first“ Strategie zur Revaskularisation bei Betroffenen mit chronischer kritischer Ischämie verglichen. Hierzu wurden 345 Teilnehmende 1:1 zur Revaskularisation mittels Venenbypass (172 Personen) oder bestmöglicher endovaskulärer Revaskularisation (173 Personen) randomisiert. Zur chirurgischen und interventionellen Revaskularisation waren alle verfügbaren und bevorzugten Techniken und Materialien nach Wahl der jeweiligen Akteure (in der endovaskulären Gruppe waren dies in 84 % interventionelle Radiologen) zulässig (Ballonangioplastie mit selektiver Stentimplantation, drug-eluting Ballons und drug eluting Stents; in der chirurgischen Gruppe optimale Spendervene) mit der Intention in beiden Gruppen auf pragmatische Weise ein bestmögliches Resultat zu erzielen. Dieser Ansatz unterschied BASIL-2 deutlich von BASIL-1. Der primäre Endpunkt der Studie war das amputationsfreie Überleben, gemessen als Zeitdauer bis zum zuerst eintretenden Ereignis einer Majoramputation (oberhalb des Sprunggelenkes) oder des Todes (jeder Ursache). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten (3,3 Jahre) trat der primäre Endpunkt Majoramputation oder Tod in der Gruppe mit endovaskulärer Revaskularisation bei 53% der Teilnehmenden auf und in der Gruppe mit chirurgischer Bypassversorgung bei 63 % (HR 1,35; 95 % KI 1,02-1,89;  $p = 0,037$ ). Die mediane amputationsfreie Überlebenszeit betrug in der Gruppe mit endovaskulärer Revaskularisation 4,4 Jahre und in der Gruppe mit Bypassversorgung 3,3 Jahre. Während der Nachbeobachtungszeit verstarben nach endovaskulärer Revaskularisation 45% der Teilnehmenden und nach Bypassversorgung 53 % (HR 1,37; 95 % KI 1,00-1,87). Nach

endovaskulärer Revaskularisation waren bei 18 % der Personen Majoramputationen und bei 19 % Reinterventionen erforderlich; nach Bypassversorgung waren bei 20 % der Teilnehmenden Majoramputationen und bei 5 % Reinterventionen erforderlich. Die Autoren schlussfolgerten, dass in dieser Studie die „Bypass-first“-Strategie zur Revaskularisation bei Personen mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie zu einem 35 % höheren Risiko des Versterbens oder einer Majoramputation führte, verglichen zu einer „best endovascular first“-Strategie. Die Autoren interpretieren die gegenüber der BEST-CLI Studie unterschiedlichen Ergebnisse im ersten Ansatz als Folge zahlreicher wesentlicher Unterschiede in der Methodik beider Studien (verschiedene primäre Endpunkte, interventionelle und chirurgische Techniken und Materialien). Weitere Subgruppenanalysen sollen folgen und auch eine gepoolte Datenanalyse beider Studienkollektive auf Ebene der Primärdaten ist geplant.

Bei der Verfahrenswahl muss weiterhin bedacht werden, dass eine vorherige endovaskuläre Behandlung zur Verschlechterung der klinischen Ergebnisse einer sekundären Bypassversorgung im Vergleich zur primären Bypassversorgung führen kann. In einer Metaanalyse von 14 retrospektiven Studien und einem RCT mit insgesamt 11.886 Personen (Daten aus 2005-2018) zeigte sich ein geringer Vorteil für primäre Bypassversorgungen mit amputationsfreiem Überleben nach 1 Jahr von 68,6 % gegenüber 64,2 % ( $p=0,001$ ) nach erfolgloser endovaskulärer Behandlung und sekundärer Bypassversorgung (359). In einer weiteren Metaanalyse mit über 7.000 Personen zeigte sich, dass nach sekundären Bypassversorgungen im Anschluss an erfolglose endovaskuläre Behandlungen mit 12 % der Fälle gehäuft lokale Infektionen auftraten (360).

Eine Limitation bisheriger vergleichender Daten ist die mangelhafte Darstellung der Komplexität der vorhandenen Gefäßverschlüsse in den Studien. Dies trifft auch auf BASIL-, BASIL-2 und die BEST-CLI Studie zu. Dies ist für eine vergleichende Beurteilung der Ergebnisse innerhalb der Studien und zwischen den Studien von wesentlicher Bedeutung und ebenso für praktische Empfehlungen zur Verfahrenswahl. Insbesondere die Reinterventionsrate aber auch die Amputationsrate sind bei langstreckigen und komplexen Gefäßverschlüssen erhöht (357, 358). In ihrer retrospektiven Analyse zeigten Singh et al. 2017 (358), dass infrapopliteale Angioplastien komplexer Läsionen (TASC II C/D) eine geringere technische Erfolgsrate (80 %) hatten und im Verlauf nach 3 Jahren zu einer erhöhten Amputationsrate führten (33 %) verglichen zu Angioplastien von TASC IIA/B Läsionen (95 % technischer Erfolg, 15 % 3-Jahresamputationsrate,  $p=0,02$ ). Daher sollten künftige Vergleichsstudien Klassifikationen wie TACS II oder GLASS (71) nutzen, um die Komplexität behandelter Läsionen detailliert darzustellen. Derzeit stellen diese Klassifikationen die Komplexität der Gefäßpathologie dar und graduieren damit den zu erwartenden Schwierigkeitsgrad insbesondere für endovaskuläre Revaskularisationen. Da die Klassifikationen nicht auf Daten von Therapievergleichsstudien beruhen und andererseits in den bisherigen Vergleichsstudien darauf kein Bezug genommen wird, können daraus bislang keine Empfehlungen zur Verfahrenswahl abgeleitet werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Daten aus prospektiv randomisierten Studien – BASIL-1 und BASIL-2 einerseits und BEST-CLI andererseits – teilweise widersprüchlich sind und dass die Bewertung der Daten zahlreicher retrospektiver Kohortenstudien durch die hierfür typischen Limitationen eingeschränkt ist. Daher ist es anhand wissenschaftlicher Daten derzeit nicht ausreichend sicher möglich für definierte Patientengruppen eine „endovaskulär first“ oder eine „Bypass first“ Strategie zur Revaskularisation bei Personen mit kritischer Ischämie zu empfehlen. Die bisher vorliegenden Daten aus BEST-CLI, BASIL-1 und BASIL-2 sind bislang widersprüchlich und noch nicht ausreichend verstanden, da nicht abschließend und vergleichend analysiert. Aus den bisher vorliegenden Daten dieser drei Studien und der oben genannten zahlreichen retrospektiven Studien kann vorläufig geschlussfolgert werden, dass mit einer „Best endovascular first“-Strategie im Vergleich zur einer „Vein bypass first“ Strategie die Mortalität tendenziell geringer, die Reinterventionsrate größer und die Major-Amputationsrate vergleichbar ist. Angiomorphologische Klassifikationen der Komplexität von Gefäßläsionen (TASC, GLASS) sind bisher nicht anhand vergleichender Outcome-Studien validiert und können daher derzeit für

Alltagsentscheidungen zur Verfahrenswahl nur auf der Grundlage eines Expertenkonsenses herangezogen werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist ein interdisziplinärer Expertenkonsens die beste Möglichkeit um ausgewogene individuelle Entscheidungen bezüglich der Verfahrenswahl zur Revaskularisation der kritischen unteren Extremitätenischämie zu treffen. Hierbei sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Allgemeinzustand der Betroffenen (Fragilität, Lebenserwartung, Komorbiditäten und Operationsrisiko)
- Grad der Komplexität der angiomorphologischen Veränderungen und Qualität der Zielgefäße
- Verfügbarkeit einer adäquaten Spendervene für die Bypassversorgung
- Grad der lokalen und systemischen Infektion und lokalen Gewebsnekrosen
- Verfügbare technische Ressourcen und Expertise der behandelnden Ärztinnen und Ärzte
- Bei sehr komplexen Situationen sollte die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum erwogen werden

Wenn mit mutmaßlich vergleichbarem technischem und klinischem Erfolg eine endovaskuläre Revaskularisation möglich ist, sollte dieser im ersten Schritt der Vorzug gegeben werden. Dies trifft insbesondere bei Personen mit bedeutsamen Komorbiditäten und in reduziertem Allgemeinzustand zu. Bei Personen mit langstreckigen, die Femoralisbifurkation oder die Trifurkation überschreitenden Verschlüssen sollte einer „Bypass first“-Strategie der Vorzug gegeben werden, sofern kein erhöhtes Operationsrisiko und keine wesentlich eingeschränkte Lebenserwartung vorliegen und eine geeignete Spendervene verfügbar ist.



**Tabelle 5-10: Vergleich offen-chirurgischer und endovaskulärer Revaskularisationen bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Ischämie der unteren Extremität**

Studie	Design	Zeit- raum	Therapien	Anzahl Extremit.	30d Mort.	Wund- heilung	Reintervent. Rate	Major- Amput.rate	Rate Erhalt d. Extrem.	Overall Survival	amput.freies Überleben	Anteil DM	Besondere Merkmale
BASIL Bradbury 2010 (1, 2)	RCT	1999- 2004	Bypass first Endovask first	228 224	5% 3%	-	17%/1a 28%/1a	-	-	-	3,84 a 3,62 a	n.r.	75% keine 24% mit 1% alleinige PTA/BTK
Söderström 2010 (4)	matched pairs	2000- 2007	Venenbypass POBA	208 208	-	-	-	-	69%/5a 74%/5a	40%/5a 46%/5a	30%/5a 37%/5a	75,5% 74%	alle mit PTA BTK
Korhonen 2011 (351)	matched pairs	2000- 2007	Bypass*** Endovask	241 241	-	-	23,5%/5a 25,5%/5a	-	88,2%/5a 77,3%/5a p=.031	52,5%/5a 53,4%/5a	47,6%/5a 44,6%/5a	42,3% 41,5%	nur fem.pop. PTA, keine PTA der BTK Aa.
Casella 2010 (572)	retrosp. Monoz.	2000- 2007	Venenbypass Endovaskul.	50 48	0% 4%	-	-	-	85%/73% 74%/68% (1a/2a)	-	-	74% 85%	Anteil PTA BTK: 22%
Patel 2016 (5)	matched pairs	2010- 2014	Venenbypass Endovaskul.	125 125	1% 2%	-	36%/1a 29%/1a	12%/1a 5%/1a	90%/1a 94%/1a	88%/1a 79%/1a p .004	79%/1a 74%/1a p .04	48,8% 55,2%	
Chen 2017 (573)	retro- spektiv	2011- 2014	Bypass Endovask.	2.214* 838*	0,9% 0,6%	-	6,5%/1a** 6,8%/1a**	2,8%** 5,3%**	-	-	-	37% 45%	Nur aktive Raucher
Darling 2017 (357)	retrosp. Monoz.	2005- 2014	Bypass first Endovask. First	668 668	3,3% 2,8%	43%/6Mo 36%/6Mo	38%/3a 48%/3a	19%/3a 15%/3a	-	61%/3a 52%/3a	-	73% 76%	

Bodewes 2018 (574)	retro- spektiv	2011- 2014	Bypass first Endov. First	3.193 2.805	2,2%** 2,1%**	-	3,1%/30d** 4,3%/30d**	-	-	-	-	67% 73%	Nur 30d Ergebnisse
Mohapatra 2018 (352)	retro- spektiv	2006- 2013	Bypass tibial Aa Endovask	105 312	1% 3,5%	40,1%/1a 45,2%/1a	-	15,1%/1a 17,2%/1a	-	86,2/49,9% 70,4/25,1% (1a/5a) P<0,0001	72,2/38,1% 62,4/22,6% (1a/5a) P=0,0002	80% 76%	Bypasse nur Aa. Tibiales PTA alle Aa.
Mohapatra 2019 (575)	retro- spektiv	2006- 2013	Bypass Peroneal Endovask	200 138	-	52,6%/1a 37,7%/1a	-	18,5%/1a 25,3%/1a	-	-	-	61% 72%	Bypasse nur A. peronea PTA alle Aa.
Dayama 2019 (350)	retro- spektiv	2012- 2015	Bypass first Endov. First	534 821	3,2% 1,8%	-	4,3% 3,0%	4,3/30d 7,4%/30d	-	-	-	-	Nur Fälle mit isolierter AVK der BTK Aa. Nur 30d Ergebn.
Futchko 2021 (355)	matched pairs	2009- 2016	non-aut. Byp. Endovask	60 65				10% 1,5% p=.04		77% 85% p=.29	65% 76% p=.07		Nur nicht autologe Bypasse
BEST-CLI Farber 2022 (3)	RCT Kohorte 1	2014- 19	V. saph. Magna Endovaskulär	718 716	1,7% 1,3%	- -	9,2%/2,7a 23,5%/2,7a	10,4%/2,7a 14,9%/2,7a	89,6%/2,7a 85,1%/2,7a	67%/2,7a 62,4%/2,7a	- -	72,1% 71,6%	Techn.Erfolg 98,3% Techn. Erfolg 84,7%
BEST-CLI Farber 2022 (3)	RCT Kohorte 2	2014- 19	div.Bypasse**** Endovaskulär	197 199	- -	- -	14,4% 25,6%	14,9% 14,1%	85,1% 85,9%	74,1%/1,6a 75,9//1,6a	- -	62,2% 58,3%	Technischer Erfolg 100% Technischer Erfolg 80,6%

BASIL-2 Bradbury 2023 (349)	RCT	2014- 20	Venenbypass best endovascular	172 173	6% 3%	- -	5% 19%	20% 18%	80% 82%	47% 55%	37% 47%	68% 69%	- -
-----------------------------------	-----	-------------	-------------------------------------	------------	----------	--------	-----------	------------	------------	------------	------------	------------	--------

DM: Diabetes mellitus; RCT: randomisiert kontrollierte Studie.

\*Anteil der Personen mit CLTI, \*\*Ergebnisse der Personen mit CLTI; \*\*\* in 78,7 % der Fälle Venenbypasse, 21,3 % Kunststoff

## 5.7 Offene Sympathektomie

Unter der Vorstellung, dass eine sympathische Denervation eine Erweiterung des Gefäßquerschnitts durch eine Senkung des peripheren Widerstands bewirkt, wurde die offene Sympathektomie (aber auch die weniger invasive Sympathikolyse) in die Behandlung der pAVK eingeführt. Zum Einsatz kommen diese Verfahren, wenn eine Wiederherstellung der peripheren Perfusion aus verschiedenen Gründen nicht mehr möglich ist. Sie haben daher gewissermaßen einen palliativen Charakter und sollen beispielsweise schmerzreduzierend wirken. Es wird teilweise auch postuliert, dass die (zeitlich begrenzte) Perfusionsverbesserung die Abheilungsrate von peripheren Ulcera erhöht.

Ein Cochrane Review aus 2016 konnte aber keine randomisierten kontrollierten Studien identifizieren, die Erkrankte anhand von klar definierten Einschlusskriterien bezüglich des Schweregrads der pAVK rekrutierten (576). Ein weiterer Cochrane Review aus 2018 (577) vergleicht die konventionelle Therapie mit Prostanoiden mit der chirurgischen Sympathektomie bei Personen mit Endangitis obliterans (Morbus Bürger) anhand einer Studie mit 200 Teilnehmenden. In diesem Review war die konservative Therapie der offenen Sympathektomie bezüglich Ulkusheilung ohne Ruheschmerz und Amputation überlegen. Die Prostanoid-Therapie ging aber mit einer erhöhten Nebenwirkungs-/Komplikationsrate einher. Ob minimalinvasive sympatholytische Verfahren, z.B. CT-gesteuerte neurolytische Interventionen oder Thermokoagulation, vergleichbare oder bessere Ergebnisse wie eine offene Sympathektomie liefern, ist unklar. Der Stellenwert der Sympathektomie und Sympathikolyse in der Behandlung der pAVK ist aufgrund eines Mangels an aussagekräftigen klinischen Studien nicht abschließend zu beurteilen.

## 5.8 Epidurale Rückenmarkstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS)

R. Ahmadi

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.39	Epidurale Rückenmarkstimulation (SCS) sollte Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer/no-Option CLTI ohne Polyneuropathie angeboten werden.	B	2	(578)	Starker Konsens

Die epidurale Rückenmarkstimulation (SCS) stellt eine sichere und effektive Methode zur Optimierung der Schmerztherapie bei pAVK dar und kann eine drohende Amputation abwenden oder die Heilung der bereits aufgetretenen Ulcera unterstützen (579, 580, 581).

Die Methode der SCS zur Behandlung von Schmerzen und Ulzera, bedingt durch periphere arterielle Verschlusskrankheit, wurde erstmals 1976 beschrieben (582). Danach erschien eine Serie von Fall-Kontrollstudien, die den Erfolg der SCS im Sinne der Verbesserung der Lebensqualität, Steigerung der Wegstrecke, Reduktion der VAS (Ruheschmerz) und der Analgetikaeinnahme beschrieben (273, 583).

Eine Reihe von randomisierten kontrollierten Studien konnten den positiven Effekt auf die Schmerzen durch die SCS bestätigen, allerdings zeigten diese RCTs unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Erhaltung der Extremitäten (584, 585, 586, 587). Die SCS ist in Bezug auf den Extremitätenerhalt, die Schmerzreduktion sowie zur Verbesserung des klinischen Zustands der

Patientin bzw. des Patienten der konservativen Therapie überlegen, wie ein Cochrane Review (273) und eine Meta-Analyse (588) mit Pooling der Daten nachweisen. Diese positiven Studieneffekte beziehen sich auf Personen im Stadium III bzw. im Stadium IV nach Fontaine mit Minorgewebeläsionen (Ulcera < 3 cm). Aktuellere Arbeiten bestätigen diese Erkenntnisse, die Anzahl der Teilnehmenden und Studiendesign können jedoch nicht ausreichend hohe Evidenzgrade aufweisen (589, 590, 591).

Der schmerztherapeutische Effekt der SCS kann in therapieresistenten Fällen der Stadien III-IV im Vordergrund stehen und die Behandlung suffizient und sicher optimieren (581). Durch die Verbesserung der Technologien von SCS konnte die Methode in den letzten Jahren weiter verbessert werden und zusätzliche Indikationen miteinbeziehen. Beispielsweise konnte der Einsatz von hochfrequenten SCS die Therapie von schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie deutlich verbessern (592). Basiert auf den stabilen und langanhaltenden Erfolg der Schmerztherapie durch SCS bei ischämischen Schmerzen und die innovativen Möglichkeiten der neuen Hard- und Soft-Ware gehen wir davon aus, dass der Einsatz dieser minimal-invasiven Therapiemethode auch bei der Behandlung von pAVK-Schmerzen an Stellenwert gewinnen wird.

Zur Erhöhung der Effektivität der Therapie mit SCS wird von der „Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee“ (NACC) eine Testphase vor der Implantation des permanenten Systems empfohlen (593).

Eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis von 14 Studien (1 Beobachtungsstudie, 3 Fallserien, 10 randomisiert-kontrollierte Studien) mit leichten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine ausgeweitete Suche, knappe Beschreibung der Ausschlussgründe von Studien) untersuchte die Kosteneffektivität von Rückenmarkstimulation für verschiedene chronische Schmerzleiden. In nur einer Studie wurden auch Erkrankte mit pAVK eingeschlossen, in der eine Kosteneffektivität über einen Zeitraum von 20 Jahren mit zusätzlichem, nicht näher spezifiziertem Benefit bei den qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALY) gezeigt wurde. Eine weitere Studie schloss unter anderem Personen mit pAVK ein, so dass die Ergebnisse durch wenige Personen mit pAVK nicht direkt übertragbar sind (578). Deshalb kann die Frage der Kosteneffektivität der SCS-Therapie bei Erkrankten mit pAVK nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden.

Hierzu werden große prospektive Studien zur Frage des schmerztherapeutischen Outcomes und deren Kosten-Benefit-Analysen benötigt.

## 5.9 Weichteilinfektion

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.40	Bei einer lokalen Weichteilinfektion soll wegen der Gefahr einer raschen und fulminant verlaufenden systemischen Ausbreitung eine unverzügliche chirurgische Beurteilung vor allem bei Vorliegen einer durchblutungsgestörten Extremität erfolgen.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Bei Weichteilinfektionen handelt es sich, nach Definition des Infektionsschutzgesetzes (§2;Abs.2), um die Aufnahme eines Erregers und dessen Vermehrungen in den Weichteilen, hier des Beines. Ursächlich hierfür sind in der Regel Traumen oder bereits bestehende, kontaminierte oder infizierte Ulcerationen, die als Eintrittspforten für die Erreger dienen.

Weichteilinfektionen stellen eine häufige und schwerwiegende Komplikation einer chronischen Ischämie der Extremitäten dar und beeinflussen entscheidend die Dauer einer Wundheilung und die Wahrscheinlichkeit einer Amputation. Um dieses Risiko einordnen und therapeutische Empfehlungen strukturiert geben zu können, wurde neben zahlreichen anderen, als unzulänglich empfundenen, Scores von der SVES der Wifl Score entwickelt, in dem Wundcharakteristiken, der Grad der pedalen Perfusionsstörung und das Ausmaß der Infektion und damit explizit eine Korrelation zwischen Ischämie und Wundinfektion abgebildet und darauf basierend Amputationswahrscheinlichkeiten und Handlungsempfehlungen ausgesprochen werden können (366). Kurz zusammengefasst korreliert ein höherer Wifl Score mit einer höheren Amputationsrate und sollte daher zu einer großzügigen Indikation zur Revaskularisation führen, wohingegen Erkrankte mit einem niedrigeren Wifl Score noch keiner oder gegebenenfalls nur einer femoralen Perfusionsverbesserung bedürfen (594).

Die Behandlung von Personen mit einer Weichteilinfektion erfolgt zunächst lokal mittels aktiver und passiver Wundreinigung, falls nötig erweitert mit einem Debridement der Wunde (274).

Bei den, aufgrund ihrer krankheitsbedingten Immunsuppression, besonders gefährdeten Personen mit einem Diabetes mellitus, wird zusätzlich bereits bei leichten bis moderaten Infektionen die Gabe eines Antibiotikums empfohlen (485).

Wegen der Anatomie des Fußes mit den langstreckigen Muskel- und Sehnenkompartimenten können sich Infektionen leicht nach proximal ausbreiten. Die Entzündungsreaktion, verursacht durch die Infektion, kann zu einer Steigerung des Kompartimentdrucks führen, die eine bereits vorliegende Gewebsischämie verschlimmern oder ggf. auch erst hervorrufen kann. Gerade bei Betroffenen mit Diabetes mellitus und einer pAVK kann dieser Prozess unter Umständen sehr schnell verlaufen und erfordert daher rasches und in der Regel operatives Handeln.

Spontan oder auch aus einer unbehandelten Weichteilinfektion kann es zum fulminanten Bild einer nekrotisierenden Weichteilinfektion (NSTI) mit, im schlimmsten Fall, tödlichem Verlauf kommen. Vor allem durch die Exotoxine von Gruppe A Streptokokken oder auch Staphylokokken kann sich das Bild einer nekrotisierenden Faszitis und eines toxischen Schock Syndroms entwickeln dessen Prognose ohne radikale chirurgische Sanierung, bis hin zur hohen Maioramputation, infaust ist.

Aufgrund dieser Gefahr ist eine zeitnahe chirurgische Beurteilung einer Weichteilinfektion vor allem bei durchblutungsgestörter Extremität unabdingbar (595).

## 5.10 Amputation

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
5.41	Vor jeder Amputation soll durch eine gefäßmedizinische Facharztbeurteilung ein Gefäßstatus erhoben, ein lokaler Infekt saniert und im Falle einer Ischämie eine Revaskularisation durchgeführt werden.		KE		Starker Konsens
5.42	Die Amputationshöhe sollte durch die Perfusion, die zu erwartende Mobilität und Funktionalität der Extremität sowie die orthopädische Belastbarkeit des Stumpfes bestimmt werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die Sanierung einer kritisch ischämischen Extremität erfordert zunächst die Sanierung oder zumindest Entlastung einer möglicherweise vorliegenden Infektion, der dann die Revaskularisation folgt.

Nach gelungener und vollständiger Revaskularisation werden eventuell sich ischämisch demarkierende Defektzonen amputiert.

Von diesem Standardvorgehen abweichend verfolgt die primäre Amputation (definiert als Amputation der Extremität ohne einen vorherigen Revaskularisationsversuch) folgende Ziele:

1. Reduktion bzw. Vermeidung des Ischämieschmerzes.
2. Entfernung alles erkrankten, nekrotischen oder schwer infizierten Gewebes,
3. Sicherung der primären Wundheilung,
4. Sicherung der selbständigen und selbstbestimmten Versorgung der Patientin bzw. Des Patienten.

Nach Conte et al. (71) bestehen 5 Hauptindikationen für eine primäre Amputation bei Vorliegen einer kritischen Ischämie des Beines:

1. Nicht rekonstruierbare arterielle Verschlusskrankheit
2. Zerstörung der gewichtstragenden Anteile des Fußes
3. Funktionsunfähige Extremität, z.B. bei Paralyse nach Apoplex
4. Schwere Begleiterkrankungen oder stark eingeschränkte Lebenserwartung; bei diesen Personen steht die Schmerzreduktion im Vordergrund
5. Notwendigkeit zahlreicher chirurgischer Prozeduren, um die Funktion des Beines zu erhalten. (Diese Eingriffe setzen eine ausreichende Therapieadhärenz der Patienten bzw. des Patienten sowie einen ausreichend guten Allgemeinzustand voraus, sollten diese Grundbedingungen nicht erfüllt sein, so ist die primäre Amputation anzustreben).

Immer ist aber auch in den o.g. Fällen eine Verbesserung des Zuflusses bis in die Amputationsregion anzustreben, wenn dies erforderlich und möglich ist.

## 6 Nachsorge

E. Schmidt-Trucksäss, G. Dörr, C. Kalka, R. Nechwatal, H. Böhner, N. Malyar

Die Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit pAVK in der Sekundär-Prävention umfasst in Analogie zur KHK aufgrund gemeinsamer atherothrombotischer Pathomechanismen die Kontrolle und Therapie der Risikofaktoren: Nikotinstopp, Lipidsenkung, Diabetesbehandlung, Blutdruckbehandlung, Thrombozytenfunktionshemmung und Gewichtskontrolle. Empfehlungen zur Therapie dieser kardiovaskulären Risikofaktoren sowie hinsichtlich einer evidenz-basierten konservativen und pharmakologischen Sekundärprophylaxe sind im Kapitel 4 Konservative Therapie der pAVK ausführlich beschrieben. Die Nachsorge in diesem Kapitel umfasst im engeren Sinne eine Nachsorge nach einer Gefäßrekonstruktion/Intervention.

### 6.1 Nachsorge nach Revaskularisation

N. Malyar, H. Böhner

#### Schlüsselfrage 5

Ist eine zeit-intervall-spezifische, regelmäßige Nachsorge bei Patientinnen und Patienten mit pAVK mit einem besseren Outcome hinsichtlich kardiovaskulären (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod) und Beinereignisrate (Revaskularisation, chirurgisch oder endovaskulär, und Amputation) assoziiert?

#### Stand der Bewertung der Evidenz

Patientinnen und Patienten mit pAVK sind chronisch krank und haben ein hohes Risiko für Tod, kardiovaskuläre und Bein-Ereignisse. Deshalb erscheint eine regelmäßige Nachsorge mit Kontrolle und ggf. Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren als indiziert und sinnvoll.

Die Nachsorge von Personen mit pAVK in der sekundären Prävention umfasst in Analogie zur KHK aufgrund gemeinsamer atherothrombotischer Pathomechanismen die Kontrolle und Therapie der Risikofaktoren: Nikotinstopp, Lipidsenkung, Diabetesbehandlung, Blutdruckbehandlung, Thrombozytenfunktionshemmung und Gewichtskontrolle (s. Kapitel konservative Therapie der pAVK, Therapie der Risikofaktoren). Zudem sollen Erkrankte zu regelmäßigem Gehtraining angeleitet und idealerweise in Gefäßsportgruppen eingebunden werden (s. hierzu Kapitel 6.2 Gefäßstraining in der Nachsorge und Kapitel 6.3 Rehabilitation bei pAVK).

#### **Nachsorge nach Gefäßeingriffen**

Die Datenlage zum Stellenwert einer regelmäßigen Nachsorge nach peripheren Revaskularisationen (endovaskulär oder gefäßchirurgisch) bei Personen mit pAVK ist sehr spärlich. Qualitativ hochwertige Evidenz anhand randomisierter, kontrollierter Studien oder gar systematischer Übersichten zu Fragestellungen wie Häufigkeit, Dauer und der eingesetzten Methodik (inklusive apparativer Mittel) der Nachsorge liegen nicht vor.

Zur Nachsorge nach endovaskulären Eingriffen gibt es ein narratives systematisches Review zu Häufigkeiten eingesetzter Nachsorge-Protokolle und Methoden (596). Die am häufigsten zur Anwendung kommende Modalität ist die klinische Untersuchung (96 %), gefolgt von ABI-Messung (80 %), Ultraschall (75 %) und der digitalen Subtraktionsangiografie (51 %). Die mediane Anzahl von Verlaufskontrollen innerhalb von 12 Monaten nach einem endovaskulären Eingriff beträgt 3



(5 nach infrapoplitealen, 3 nach femoropoplitealen Eingriffen), die mittlere Nachsorgezeit beträgt 21 Monate (26 Monate nach Verwendung von beschichteten vs. 19 Monate nach unbeschichteten Devices).

Randomisierte, kontrollierte Studien zur Nachsorge nach endovaskulären Eingriffen sind nicht vorhanden, jedoch dringlich notwendig.

In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie mit 594 Teilnehmenden mit Venen-Bypässen zur Therapie der pAVK wurde ein primär klinisches (Inspektion, Pulsstatus, ABI-Messung) gegen ein Ultraschall-Überwachungsprogramm mit Verlaufsintervallen von 6 Wochen, 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten verglichen. Im Verlauf von 18 Monaten war die primäre (69 % vs. 67 %), primäre assistierte (76 % vs. 76 %) sowie die sekundären Offenheitsraten (80 % vs. 79 %) vergleichbar. Auch hinsichtlich der Lebensqualität sowie der harten klinischen Endpunkte wie Amputation (7 % in beiden Gruppen) und Mortalität (3 % vs. 4 %) gab es keinen Unterschied, jedoch waren die Kosten in der Ultraschall-Überwachungsgruppe höher als in der rein klinischen Überwachungsgruppe (597). Ein systematisches Review und Meta-Analyse aus USA mit 15 randomisierte und nicht-randomisierten Studien mit insgesamt 2.675 Personen (104) und einem Nachbeobachtungszeitraum von 12-36 Monaten nach infrainguinalen Bypässen zeigte ebenfalls keinen Nutzen für den Ultraschall hinsichtlich der primären, der primär-assistierten und der sekundären Offenheitsraten. Hinsichtlich des Beinerhalts zeigte sich lediglich eine Tendenz zu niedrigeren Amputationsrate in der Ultraschall-Nachsorgegruppe (Odds Ratio 0,70; 95 % KI 0,23-2,13).

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
6.1	Hinsichtlich ihrer Symptome (Gehleistung, Ruheschmerzen, trophische Störungen) sollten Patientinnen und Patienten mit pAVK regelmäßig befragt und klinisch nachuntersucht werden.	B	3		Starker Konsens
6.2	Eine routinemäßige Ultraschallkontrolle nach venösen Bypass-Operationen sollte in der Nachsorge nicht durchgeführt werden, da in den bisherigen Studien ein Nutzen hinsichtlich der Lebensqualität, der Beinerhalt- sowie der Überlebensrate nicht gezeigt werden konnte.	B	2	(104, 597)	Konsens
6.3	Der Stellenwert routinemäßiger Ultraschall-Untersuchungen nach einem endovaskulären Eingriff ist unklar, hier besteht ein eklatanter Mangel an entsprechenden Studien.	Statement			Starker Konsens

<b>6.4</b>	In der Nachsorge kann eine adjuvante Ultraschallkontrolle bei Patientinnen und Patienten nach endovasculären oder chirurgischer Revaskularisation mit hohem Risiko für Restenosen und Beinereignisraten nach Ermessen der Behandelnden durchgeführt werden.	KE			Starker Konsens
<b>6.5</b>	Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK sollten regelmäßig die kardiovaskulären Risikofaktoren und die vaskuläre Komorbidität nachuntersucht und entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien therapiert werden.	B	2	(598, 599, 600, 601, 602, 603, 604)	Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Die Datenlage zu der Fragestellung der kontrollierten Nachsorge nach interventionellen oder gefäßchirurgischen Eingriffen an den peripheren Gefäßen ist sehr spärlich. Qualitativ hochwertige, kontrollierte randomisierte Untersuchungen oder systematische Übersichten zu den Fragestellungen Häufigkeit, Dauer und der eingesetzten Methodik (inklusive Einsatz von apparativen Mitteln) zur Nachsorge, insbesondere nach endovaskulären Gefäßeingriffen, liegen nicht vor.

### Medikamentöse Sekundärprävention in der Nachsorge

Die medikamentöse Sekundärprävention ist ein elementarer Bestandteil in der Nachsorge bei Personen mit pAVK. Die entsprechenden Empfehlungen zu lipidmodifizierenden, antithrombotischen und antihypertensiven Therapie sind im Kapitel 4 Konservative Therapie der pAVK beschrieben.

### Nachsorge nach endovaskulären Eingriffen

Zur Nachsorge nach endovaskulären Eingriffen gibt es nur ein narratives systematisches Review zu Häufigkeiten eingesetzter Nachsorge-Protokolle und Methoden (596). Die am häufigsten zur Anwendung kommende Modalität ist die klinische Untersuchung (96 %), gefolgt von ABI-Messung (80 %), Ultraschall (75 %) und der digitalen Subtraktionsangiografie (51 %). Die mediane Anzahl von Verlaufskontrollen innerhalb von 12 Monaten nach einem endovaskulären Eingriff beträgt 3 (5 nach infrapoplitealen, 3 nach femoropoplitealen Eingriffen), die mittlere Nachsorgezeit beträgt 21 Monate (26 Monate nach Verwendung von beschichteten vs. 19 Monate nach unbeschichteten Devices). Randomisierte, kontrollierte Studien zur Nachsorge nach endovaskulären Eingriffen sind nicht vorhanden, jedoch dringlich notwendig.

### Nachsorge nach gefäßchirurgischen Eingriffen

In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie mit 594 Teilnehmenden mit Venen-Bypassen zur Therapie der pAVK wurde ein primär klinisches (Inspektion, Pulsstatus, ABI-Messung) gegen ein Ultraschall-Überwachungsprogramm mit Verlaufsintervallen von 6 Wochen, 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten verglichen. Im Verlauf von 18 Monaten gab es in der rein klinisch überwachten Gruppe mehr Bypass-Stenosen als in der Ultraschall-Überwachungsgruppe (19 % vs. 12 %, p=0,04). Die primäre (69 % vs. 67 %), primäre assistierte (76 % vs. 76 %) sowie die sekundären Offenheitsraten (80 % vs. 79 %) waren vergleichbar. Auch hinsichtlich der

Lebensqualität sowie der harten klinischen Endpunkte wie Amputation (7 % in beiden Gruppen) und Mortalität (3 % vs. 4 %) gab es keinen Unterschied, jedoch waren die Kosten in der Ultraschall-Überwachungsgruppe höher als in der rein klinischen Überwachungsgruppe (597).

Ein systematisches Review und Meta-Analyse aus den USA mit 15 randomisierten und nicht-randomisierten Studien mit insgesamt 2.675 Personen (104) und einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 – 36 Monaten nach infrainguinalen Bypassen zeigte ebenfalls keinen Nutzen für den Ultraschall hinsichtlich der primären, der primär-assistierten und der sekundären Offenheitsraten. Hinsichtlich des Beinhalts zeigte sich lediglich eine Tendenz zu niedrigerer Amputationsrate in der Ultraschall-Nachsorgegruppe (OR 0,70; 95 % KI 0,23-2,13).

Aufgrund des aktuellen Stands der Evidenz kann eine routinemäßige Ultraschall-Überwachung in Zeitintervallen nicht empfohlen werden, da sie im Vergleich zu rein klinischer Überwachung keinen Mehrnutzen hinsichtlich Beinhalts oder Überlebens hat bei allerdings höheren Kosten.

Eine adjuvante Ultraschallkontrolle kann jedoch bei Erkrankten mit hohem Risiko für Restenosen und Beinereignisraten nach Ermessen der Behandlerin bzw. des Behandlers durchgeführt werden.

Im Allgemeinen werden die periphere Verschlussdruckmessung nach erfolgreicher arterieller Revaskularisation mit Bestimmung des ABI sowie die klinisch körperliche Untersuchung mit Palpation der Fußpulse empfohlen und im Rahmen von Disease Management Programmen bei Menschen mit Diabetes die regelmäßige klinische Untersuchung der Füße einschließlich Fußpuls und Sensibilität, gegebenenfalls ergänzt durch Druckmessung (ABI) gefordert (605).

Trotz fehlender Evidenz ist nach Anamnese, klinischer Untersuchung und peripherer Dopplerverschlussdruckmessung die farbkodierte Duplexsonografie aufgrund der allgemeinen Verfügbarkeit und der Aussagekraft der Methode (s.a. Kapitel 3.6 Farbkodierte Duplexsonografie (FKDS)) die Methode der Wahl zur Detektion von Rezidivstenosen oder Verschlüssen.

Im Rahmen von Qualitätssicherungsprogrammen sollen nach peripheren Gefäßrekonstruktionen Offenheitsraten (primär und sekundär) erfasst werden. Nichtinvasive bildgebende Verfahren sollen je nach Ausstattung und Expertise eingesetzt werden.

Personen mit pAVK sind chronisch krank und können in den seltensten Fällen geheilt werden. Deshalb ist eine regelmäßige Kontrolle und Nachsorge notwendig. Dies gilt für alle durchgeführten Behandlungsverfahren.

#### **Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm sollte folgenden Elemente umfassen:**

1. Erfassung/Erhebung des klinischen Verlaufs der Erkrankung
2. Beratung zu den und Einstellung der Risikofaktoren,
3. Teilnahme an strukturiertem/supervidiertem Gehtraining, idealerweise in einer Gefäßsportgruppe
4. Ggf. Verlaufskontrollen von invasiven Behandlungsverfahren (OP und endovaskulär) bei Risikopatientinnen und –patienten.

Die Nachsorge ist Aufgabe der hausärztlichen Versorgung, wobei ihr in der Primärversorgung die Anamnese und klinische Befunderhebung und die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren obliegt. Dies geschieht entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen (z.B. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK (606), Nationale Versorgungsleitlinie

Diabetes mellitus (55)).

Die Aufgabe der Gefäßmedizinerin bzw. des Gefäßmediziners ist die regelmäßige Erhebung des Gefäßstatus, Kontrolle nach Gefäßrekonstruktion und die Dokumentation des Behandlungsverlaufes. Hinzu kommt die spezifische Beratung bei gefäßmedizinischen Fragestellungen (z.B. postoperative Antikoagulation/ Thrombozytenfunktionshemmung, Lipidwerteinstellung, Bewegungstherapie, siehe Kapitel 4.3 Grundzüge der konservativen Therapie der pAVK sowie Kapitel 4.6 Gefäßspezifisches Bewegungstraining / REHA-Sport bei pAVK).

Die Nachsorge von Erkrankten mit pAVK in der sekundären Prävention umfasst in Analogie zur KHK aufgrund gemeinsamer atherothrombotischer Pathomechanismen die Kontrolle und Therapie der Risikofaktoren in Form von Nikotinstopp, Lipidsenkung, Diabetesbehandlung, Blutdruckbehandlung, Thrombozytenfunktionshemmung und Gewichtskontrolle.

Zudem sollen Betroffene zu regelmäßigem Gehtraining angeleitet und idealerweise in Gefäßsportgruppen eingebunden werden (siehe Kapitel 6.2 Gefäßtraining in der Nachsorge).

## 6.2 Gefäßtraining in der Nachsorge

E. Schmidt-Trucksäss, G. Dörr

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
6.6	Ein strukturiertes gefäßspezifisches Bewegungstraining unter qualifizierter Anleitung soll allen Patientinnen und Patienten mit pAVK als Bestandteil der Basisbehandlung angeboten werden. Dies gilt auch in der Nachsorge nach medikamentösen, interventionellen oder offen-chirurgischen Behandlungsmaßnahmen.	A	1	(286)	Starker Konsens

Strukturierte supervidierte Gehtrainingsprogramme haben in Bezug auf die Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität eine sehr hohe Evidenz. Sollten strukturierte Programme nicht angeboten werden können, besteht ebenfalls eine hohe Evidenz, home-basierte individualisierte Programme allein oder in Kombination mit der Nutzung von Bewegungsmessern/Akzelerometern oder unter Nutzung internetbasierter (mHealth) Programme anzubieten und damit eine Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität zu erreichen. Sowohl in der Primärtherapie als auch in der Nachsorge hat das Gehtraining einen elementaren Stellenwert (siehe auch detaillierte Ausführungen und Empfehlungen im Kapitel 4 Konservative Therapie der pAVK).

Der Stellenwert der postoperativen Fortführung des strukturierten Gehtrainings wurde in der IRONIC-Studie („Invasive Revascularisation or Not in Intermittent Claudication“) untersucht. Die Studie verglich bei 158 Teilnehmenden mit Claudicatio in einem kontrolliert-randomisierten Design die Revaskularisation (PTA/Bypass + Best Medical Therapy (BMT) + strukturiertes Gehtraining (SET)) mit einer konservativen Therapie (BMT + SET). Nach 5 Jahren zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gehstrecke und Lebensqualität, wohingegen die Behandlungskosten in der Revaskularisationsgruppe (\$ 13.098 vs. \$ 6.095, p=0,02) und die Rate an Re-Eingriffen signifikant erhöht waren (114 vs. 33, p≤0,0001) (341). Diese Daten zeigen in Bezug auf die Lebensqualität einen kurzfristigen Vorteil zum

Zeitpunkt 2 Jahre nach der Revaskularisation, der jedoch nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar ist (s. Schlussfolgerung zur **Schlüsselfrage 1**).

Zusammengefasst sollte spätestens im Rahmen der Nachsorge jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit pAVK ein strukturiertes Gefäßtraining angeboten werden, sofern die Komorbiditäten dies erlauben. Individuell adaptierte Programme sollen als Alternative gemeinsam mit der Patientin bzw. dem Patienten besprochen und das Resultat evaluiert werden. Dabei ist auch immer der Aspekt der sozialen Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu berücksichtigen, der prinzipiell durch eine Gruppentherapie gefördert wird. Auch erscheint grundsätzlich wichtig, unter Berücksichtigung von Schmerztoleranz, Steigerung der Gehstrecke und Motivation für die Art und Dauer des Bewegungstrainings die Patientenperspektive zu berücksichtigen. Daher ist es sinnvoll, ärztlich oder therapeutisch mit der Patientin bzw. dem Patienten regelmäßig die aktuellen Trainingsziele zu evaluieren und damit entsprechend dem Motivationskreislauf "Verhalten-Belohnung-Motivation" die Basis für einen nachhaltigen Therapieerfolg zu schaffen. Ob eine verhaltenstherapeutische Intervention die Compliance zum Gefäßsport fördert, bedarf allerdings weiterer wissenschaftlicher Untersuchung (607).

Die konkrete Durchführung von SET (Art, Dauer, Frequenz und Intensität) ist im Kapitel 4.6 Gefäßspezifisches Bewegungstraining / REHA-Sport bei pAVK detailliert dargelegt.

Rehabilitationsprogramme können den Erkrankten helfen, die Wirksamkeit von Gehtraining im Rahmen einer ambulanten oder stationären Maßnahme über 3 Wochen sowie im Rahmen der sich anschließenden ambulanten Programme zu erfahren und dann auch intrinsisch motiviert, nachhaltig weiter zu führen bzw. auch einzufordern (siehe Kapitel 6.3 Rehabilitation bei pAVK).

Gefäßsportgruppen sind aktuell in Deutschland nicht flächendeckend vorhanden. Die gemeinsame Aufgabe der Gefäßmediziner sollte es sein, diese verstärkt zu implementieren (siehe Gründungsleitfaden Gefäßsportgruppen, abrufbar unter <https://www.dga-gefaessmedizin.de/patienten/gefaesssport.html> sowie [https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Sektionen/Gefaesssport-Gruendungsleitfaden\\_allgemein.pdf](https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Sektionen/Gefaesssport-Gruendungsleitfaden_allgemein.pdf)).

Träger der Gefäßsportgruppen sind der Behindertensportverband (BSB) und die Deutsche Gesellschaft für Rehabilitation und Prävention (DGPR). Die Ausbildung der Gefäßtrainerinnen und -trainer (z.B. Sporttherapeutinnen und -therapeuten, Physiotherapeutinnen und -therapeuten, Ärztinnen und Ärzte) erfolgt über die Landesverbände des BSB und der DGPR. Vorteilhaft ist die Absolvierung des von der DGA und DGPR verabschiedeten Curriculums zur Gefäßtrainerausbildung, welches dazu befähigt, qualitativ hochwertig Gefäßsportgruppen zu leiten. Die Verordnung von Gefäßsport erfolgt in Deutschland als Leistung der Krankenkassen als Rehabilitationssport und kann von jeder Hausärztin bzw. jedem Hausarzt und jeder Gefäßmedizinerin bzw. jedem Gefäßmediziner verordnet werden (Formular 56).

### 6.3 Rehabilitation bei pAVK

G. Dörr, R. Nechwatal

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
6.7	<p>Rehabilitation sollte bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio nach individueller Abwägung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Erlernen des strukturierten Gehtrainings,</li> <li>- zur Optimierung der Sekundärprävention,</li> <li>- zur Adhärenzförderung sowie</li> <li>- zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos mittels Lebensstiländerung,</li> <li>- Verbesserung der Krankheitsverarbeitung,</li> <li>- zur Verbesserung und Förderung der Teilhabe und des erwerbsbezogenen Leistungsvermögens</li> </ul> <p>empfohlen werden.</p>		KE		Starker Konsens

KE: Konsensumempfehlung

Ziele der angiologischen Rehabilitation bei Personen mit pAVK sind es, 1. Das Leben mit einer chronisch atherosklerotischen Erkrankung in Bezug auf die Compliance der Risikofaktoreneinstellung inklusive Lebensstiländerung und Medikamenteneinnahme zu verbessern, 2. Das strukturierte Gehtraining unter Anleitung zu erlernen und zu erleben und damit die Motivation zur nachhaltigen Fortführung im Anschluss zu erhöhen, 3. Unterstützung in der Krankheitsverarbeitung zu finden und 4. Somit wieder am sozialen und beruflichen Leben teilhaben zu können.

Die Rehabilitation hat bei allen klinischen Manifestationen der Atherosklerose wie z.B. dem Herzinfarkt oder dem Schlaganfall einen elementaren Stellenwert. Betroffenen mit pAVK wird dieses Angebot seltener angeboten (608).

Dabei haben Personen mit pAVK eine höhere kardiovaskuläre Mortalität als Personen mit alleiniger KHK (8, 42, 43, 45, 609, 610, 611, 612, 613). Die Sekundärprävention wird für Betroffene mit pAVK im Vergleich zu KHK in geringem Umfang verordnet (601, 610, 614, 615, 616). Der Teufelskreis der Personen mit pAVK durch gefäßspezifische Mobilitätseinschränkung mit nachfolgender orthopädischer Einschränkung, Entwicklung eines metabolischen Syndroms und einer Depression ist wissenschaftlich belegt (617, 618). Des Weiteren sind Personen mit pAVK in der kardiologisch ausgerichteten Rehabilitation bezüglich spezifischer therapeutischer Angebote sowie der notwendigen angiologischen Kenntnisse und Diagnostikmöglichkeiten in Deutschland nicht abgebildet (608). Der wissenschaftlich nachgewiesene Nutzen von spezialisierten, rehabilitativen Programmen in Bezug auf den Progress der pAVK und in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist belegt (334, 341).

In einer Beobachtungsstudie, welche mehrere ambulante Programme mit spezialisiertem Gehtraining und Schulungsprogrammen bezüglich der Erkrankung sowie ärztlich kontrollierter, effektiver medikamentöser Sekundärprävention umfasste, konnte gezeigt werden, dass sowohl in Bezug auf die kardiovaskuläre Ereignisrate als auch die kardiovaskuläre Mortalität und in Bezug auf Minor- und Major-Amputationen die Teilnehmenden innerhalb der Programme ein deutlich

besseres Outcome hatten als Teilnehmende ohne ein solches Angebot (600).

Um die in der Rehabilitation formulierten Therapieziele zu erreichen, ist ein interdisziplinäres Behandlungsteam und daraus resultierendem Behandlungskonzept bestehend aus ärztlicher Therapie, spezialisierter Pflege inklusive Wundversorgung, gefäßtherapeutisch geschulter Sport- und Bewegungstherapie, Physiotherapie, Ernährungstherapie, Psychologie inklusive Raucherentwöhnung, Sozialberatung inklusiver sozialmedizinischer Beurteilung, Ergotherapie und krankheitsspezifischen Schulungsmaßnahmen erforderlich.

### **Indikationen für die Rehabilitation**

Für Betroffene mit den folgenden Diagnosen kann eine Rehabilitation in Betracht gezogen werden. Je nach Reha-Träger können weitere Aspekte (z.B. soziale Teilhabe) eine Rolle spielen.

- pAVK im Stadium I<sub>a</sub> und I<sub>b</sub>
- pAVK im Stadium I<sub>a</sub> und I<sub>b</sub> nach allen interventionellen und offen-chirurgischen Eingriffen
- Diabetisches Fußsyndrom mit pAVK
- Z. n. Minor- und Majoramputation bei pAVK
- pAVK im Stadium III und IV nach stattgehabter Revaskularisierung und damit Überführung in das Stadium II, auch mit unkomplizierten Restläsion.

### **Kontraindikationen für die Rehabilitation**

- pAVK im Stadium III und IV nach Fontaine ohne Möglichkeit der Revaskularisierung
- Angina pectoris CCS III und IV
- Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV
- Interventionspflichtige kardiale Arrhythmien und operationspflichtige Herzklappenerkrankungen
- COPD im Stadium GOLD 3 und 4 +/- Modifizierte MRC Dyspnoe Skala > 2
- Neurologische und orthopädische Erkrankungen mit akuter Symptomatik, so dass ein überwachtes und strukturiertes Gehtraining nicht möglich ist
- Akute psychiatrische Erkrankungen
- Fehlende Motivation oder Motivierbarkeit

Das diabetische Fußsyndrom ohne pAVK stellt keine Indikation zur angiologischen Rehabilitation dar.

Insbesondere ist zu beachten, dass eine Rehabilitation für Betroffene mit einer pAVK gerade in den Fällen empfehlenswert ist, bei denen eine interventionelle oder offen-chirurgische Therapie primär nicht indiziert oder technisch mit einem hohen Risiko behaftet ist, sofern das Stadium II noch besteht. Die Ausschöpfung aller konservativen Möglichkeiten sollte leitliniengerecht erfolgen, bevor potentiell komplikationsbehaftete invasive Verfahren gewählt werden (46).

### **Verordnung von ambulanten oder stationären Rehabilitationsleistungen**

Den stationär oder ambulant behandelnden Ärztinnen und Ärzten obliegt die Information der

Patientin bzw. des Patienten über mögliche Rehabilitationsverfahren. Je nach Träger der Rehabilitationsleistung stellt die Patientin bzw. der Patient den Antrag und die zuständige Ärztin bzw. der zuständige Arzt unterstützt sie oder ihn dabei. Die organisatorischen Träger der Rehabilitation sind angehalten, ihre Zuständigkeit untereinander zu klären.

Die im Krankenhaus tätigen Medizinerinnen und Mediziner können im Hinblick auf die von ihnen gefäßmedizinisch akut behandelten Personen im Anschluss an die stationäre Akutbehandlung eine stationäre oder ambulante Rehabilitation in Form einer Anschlussrehabilitation (AHB) einleiten (619). Der Antrag auf eine AHB wird während der akuten Krankenhausbehandlung gestellt. Die AHB soll innerhalb von 14 Tagen nach der Entlassung aus der Akutbehandlung beginnen. Alternativ können die ambulant tätigen Gefäßmedizinerinnen bzw. –mediziner oder Allgemeinmedizinerinnen bzw. –mediziner im Rahmen des Heilverfahrens einen Rehabilitationsantrag einleiten.

Rehabilitationsmaßnahmen müssen indiziert sein. Daher muss die Ärztin bzw. der Arzt im Antrag zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

- Ist die Reha-Maßnahme indiziert, d.h. gibt es eine manifeste oder drohende Beeinträchtigung der beruflichen, psychosozialen und gesellschaftlichen Teilhabe und gibt es ein (Teilhabe-)Ziel, das durch die Rehabilitation erreicht werden soll?
- Ist die Patientin bzw. der Patient rehabilitationsfähig, d.h. kann er an den Behandlungsangeboten während der Rehabilitation aktiv teilnehmen?
- Wie ist die Rehabilitationsprognose, d.h. besteht eine realistische Chance, dass die Patientin bzw. der Patient das angestrebte Rehabilitationsziel erreichen kann?

### **Rehabilitationsziele**

Wesentliches Rehabilitationsziel bei der pAVK sind der nachhaltige Erhalt und die Verbesserung der Gehfähigkeit, die Sicherung einer ausreichenden Mobilität und damit der Erhalt der Teilhabe am beruflichen, psychosozialen und gesellschaftlichen Leben.

#### **Spezielle Therapieziele**

- Verbesserung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke und damit der Mobilität
- Verbesserung postoperativer Folgezustände
- Verbesserung der Gehfähigkeit mit der Prothese nach Major-Amputation
- Erlernen der Durchführung von Gefäßsport und Gehtraining sowie Erlernen der Fertigkeiten zur selbständigen nachhaltigen Durchführung im Alltag
- Verbesserung der Compliance und des Krankheitsverständnisses in Bezug auf Risikofaktorenmanagement und Sekundärprävention
- Förderung der Krankheitsverarbeitung und Reduktion depressiver Entwicklungen mittels psychologischer Unterstützung
- Erreichen einer Nikotinkarenz durch Kurzberatung und Gruppenschulung
- Verbesserung des Diabetesselbstmanagements mittels Diabeteschulung
- Schulung bei diabetischem Fußsyndrom zur Prävention

### **Beispielhafte Inhalte der Rehabilitation**

Die medizinische Therapie in ärztlicher Verantwortung ist auf die Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren ausgerichtet. Darüber hinaus soll eine Aufklärung über die



individuelle Erkrankung, deren Ursachen, Behandlungsmöglichkeiten und die Komorbiditäten in anderen Gefäßregionen erfolgen. Diese Informationen sollen unter Bezugnahme auf die individuelle Erkrankungssituation mittels ärztlicher Einzelberatung und auf die allgemeinen krankheitsspezifischen Informationen für alle Gefäßpatientinnen und –patienten in spezifischen Schulungsgruppen vermittelt werden.

Ziel ist eine nachhaltige Stärkung der Motivation, durch eigenverantwortliche Änderung des Bewegungs-, Ernährungs- und Risikoverhaltens (Nikotinkarenz) den weiteren Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Die Schulung für Personen mit pAVK umfasst folgende Themen/Inhalte und wird durch das interdisziplinäre Team vermittelt (66, 620, 621):

- Krankheitsdefinition, -ursachen und Symptome
- Diagnostik, Therapie und Risikofaktoren-Management (Rauchen, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Diabetes)
- Bedeutung und Inhalte eines gesundheitsfördernden Lebensstils (Raucherentwöhnung, gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion)
- Notwendigkeit, Nutzen, Verlauf und Durchführung des Geh- und Gefäßtrainings
- Selbstpflege und Symptombemerkung zur Fußgesundheit (z.B. tägliche Eigen- und/oder Fremdspektion der Füße, Auswahl passender Schuhe und Socken, Vermeiden von Barfußlaufen, Fußpflege und Hygiene); Wichtigkeit, bei neuen Fußproblemen einen Arzt aufzusuchen.

Die Sport- und Bewegungstherapie stellt einen elementaren Bestandteil der Rehabilitation der pAVK dar (siehe Kapitel 4.6 Gefäßspezifisches Bewegungstraining / REHA-Sport bei pAVK).

### **Rehabilitationseinrichtungen**

Unabhängig von der Rehabilitationsform sollte die Rehabilitations-Einrichtung Struktur- und Porezsvoraussetzungen erfüllen, die eine gefäßmedizinisch spezialisierte Rehabilitation ermöglichen. Um das zu realisieren, haben die Fachgesellschaften DGA und DGPR ein Zertifikat „Rehabilitationsklinik mit Gefäßexpertise“ sowie ein entsprechendes Ausbildungsmodul für Medizinerinnen bzw. Mediziner und Sporttherapeutinnen bzw. –therapeuten in der Rehabilitation konzipiert. Seit dem Jahr 2022 können sich entsprechende Kliniken als „Klinik mit gefäßmedizinischer Expertise“ zertifizieren lassen.

Die Verlegung gefäßmedizinischer Patientinnen und Patienten kann bereits am Ende der postoperativen Frühmobilisation in eine qualifizierte Klinik zur weiteren medizinischen Rehabilitation erfolgen.

Bekanntermaßen besteht ein eklatanter Mangel an angiologischen Rehabilitations-Einrichtungen und an Gefäßsportgruppen. Hier Abhilfe zu schaffen, ist eine gemeinsame Herausforderung der Kostenträger, der gefäßmedizinischen Fachgesellschaften und der Selbsthilfegruppen der Erkrankten.

### **Sozialmedizinische Beurteilung**

Sowohl in der medizinischen Rehabilitation wie auch in der beruflichen und sozialen Rehabilitation ist die sozialmedizinische Begutachtung ein elementarer Bestandteil. Sie umfasst die exakte Erhebung der krankheitsspezifischen und tätigkeitsbezogenen Anamnese, des bisherigen klinischen Verlaufs sowie die Objektivierung des Leistungsvermögens durch

verschiedene apparative Techniken sowie spezifische klinische Untersuchungen. Die krankheitsspezifischen Möglichkeiten der Indikationsstellung zur Rehabilitation und der Beantragung von Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsplatz sowie die Beurteilung des erwerbsbezogenen Leistungsvermögens und einer Berentung wegen Erwerbsminderung werden dargelegt. Dem Grundsatz „Rehabilitation vor Rente“ sollte Rechnung getragen werden.

Für die soziale und berufliche Teilhabe der Personen mit pAVK ist die Wegefähigkeit häufig der limitierende Parameter. Unter Wegefähigkeit versteht man nach der gefestigten Rechtsprechung des BSG ist dabei entscheidend, ob – gegebenenfalls auch unter Verwendung von Hilfsmitteln (z.B. Gehhilfen) – eine Wegstrecke von mehr als 500 Metern viermal pro Tag in einer zumutbaren Zeit (jeweils weniger als 20 Minuten) zurückgelegt werden kann.

Daher muss die Einschränkung der Wegefähigkeit entsprechend der Definition der Deutschen Rentenversicherung Bund auch in der sozialmedizinischen Beurteilung angemessen berücksichtigt werden. Steht daher der oder dem gehbehinderten Versicherten kein Kraftfahrzeug zur Verfügung, ist es maßgebend, ob die Betroffene einen Arbeitsplatz – z.B. auch unter Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel – erreichen kann. Verfügt die bzw. der Versicherte über ein eigenes Kfz, über eine gültige Fahrerlaubnis und die Fähigkeit zum Führen eines Kfz, so ist davon auszugehen, dass die Person einen möglichen Arbeitsplatz erreichen kann, selbst wenn ihr die geforderte Wegstrecke von mehr als 500 Meter bis zu viermal täglich nicht zumutbar ist. Diesbezüglich ist auch die Beantragung von Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA, Synonym berufliche Rehabilitation) zu prüfen. (z.B. behindertengerechter Kfz-Umbau) (622).

## 6.4 Nachsorge nach einer Amputation

H. Böhner, N. Malyar

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
6.8	Patientinnen und Patienten nach Majoramputationen sollen in einer hierfür spezialisierten Rehaklinik aufgenommen werden und eine Prothesenversorgung erhalten.		KE		Starker Konsens
6.9	Bei allen Patientinnen und Patienten mit Zustand nach Amputation der Extremitäten in Folge einer kritischen Ischämie sollen in regelmäßigen Abständen (z.B. 6 – 12 Monaten) ambulante gefäßmedizinische Kontrolluntersuchungen erfolgen.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Nach vorangegangener Minoramputation wird das Tragen von geeignetem Schuhwerk empfohlen. Diesbezüglich wird auf Empfehlungen der betreffenden Fachgesellschaften verwiesen (55, 623). Nach Durchführung einer Majoramputation kann eine Prothesenversorgung indiziert sein. Zur Prothesenversorgung und Form der Rehabilitation wird auf entsprechende Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie verwiesen (623). Hilfsmittel sind für bedürftige Personen zur Verfügung zu stellen.

Zur fachgerechten Nachsorge nach einer Majoramputation gehören insbesondere die Wundbehandlung bei Sekundärheilung und die Behandlung möglicher Phantomschmerzen nach

erfolgter Majoramputation. Dabei gilt es, Stumpfschmerzen von Phantomschmerzen zu unterscheiden. Letztere sind bei rechtzeitiger Anlage von periduralen Regionalanästhesieverfahren seltener (624) und bei zu erwartender hoher Amputation zu empfehlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Bei anhaltenden Schmerzzuständen ist eine interdisziplinäre Behandlung oft hilfreich. Die spezifischen Leistungen nach Amputation müssen umfassen: Wundpflege, Stumpfpflege, entstauende Therapie, Kontrakturprophylaxe, Krankengymnastik, Muskelaufbautraining.

Wichtig ist eine psychologische Begleitung mit Verarbeitung der Amputation. Eine Interimsprothese sollte für alle Betroffenen mit Amputation indiziert sein, auch und gerade, wenn eine Mobilisierung mittels einer Prothese zum Transfer in den Rollstuhl angestrebt wird.

Bei Eignung ist für die Betroffenen ein zeitnahes Prothesentraining mit Steh- und Gehübungen sowie qualitative Gang- bzw. Gehschulung anzubieten.

Zur Stabilisierung der Mobilisation und zur Sekundärprävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse ist die Teilnahme am Behindertensport und die wohnortnahe Rehabilitation in ambulanten Zentren anzustreben, die mit gefäßmedizinischen Praxen oder Ambulanzen vernetzt sind.

Nach erfolgten Amputationen sollte eine den individuellen Therapiewünschen und den Begleiterkrankungen der Patientin bzw. des Patienten entsprechende Rehabilitation eingeleitet werden.

Das Behandlungsziel nach hoher Amputation besteht in der Wiederherstellung der beruflichen, psychosozialen und gesellschaftlichen Teilhabe und einer selbst bestimmten und erfüllten Lebensführung. Dazu gehören auch sozialrechtliche und sozialmedizinische Beratungen und Unterstützungen bei Fragen der häuslichen Pflege, behindertengerechtem Wohnen, Unterstützung bei Fragen zur prothetischen Versorgung, der Erhalt eines Schwerbehindertenausweises, Pflegeversicherungsleistungen, Umschulung, Sonderfahrdienste, Kraftfahrzeugumbau sowie Vernetzung zu Facharztpraxen/Fachkliniken, Physiotherapieeinrichtung, zur Gehschulung und zu podologischen Praxen.

Allen Gefäßamputierten wird empfohlen, auch zum Erhalt des noch vorhandenen Teils des Beines, sich in regelmäßigen Abständen von 6–12 Monaten in die ambulanten Gefäßsprechstunden zur Nachuntersuchung zu begeben.

## 7 Die pAVK in der Geriatrie

C. Ploenes, H. Görtz

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsens- stärke
7.1	Das Tasten der Fußpulse soll bei geriatrischen Patientinnen und Patienten im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung auch ohne Symptome der pAVK Bestandteil der körperlichen Untersuchung sein, um das Gefährdungspotential vor allem für pedale Druckläsionen zu erkennen. Bei nicht tastbaren Fußpulsen sollte bei Risikopatientinnen und –patienten eine nicht-invasive weitere Abklärung der arteriellen Perfusion erfolgen.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Eine betagte Person ist nicht immer gleichzusetzen mit einer geriatrischen Person, die sich neben dem höheren Lebensalter (meist über 70 Jahre) durch eine geriatritypische Multimorbidität auszeichnet. Allerdings erhöht sich mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine derartige, in der Folge näher beschriebene Konstellation entwickelt, vor allem dann, wenn ein akutes Krankheitsereignis eintritt.

Die geriatritypische Multimorbidität ist definiert durch folgende Merkmalskomplexe, die in variablem Maße vorliegen können (625): Immobilität, Sturzneigung und Schwindel, kognitive Defizite wie Demenz, Inkontinenz, Dekubitalulcera, Fehl- und Mangelernährung, Störungen im Flüssigkeit- und Elektrolythaushalt, Depression und Angststörungen, chronische Schmerzsyndrome, Sensibilitätsstörungen, Seh- und Hörbehinderungen, Medikationsprobleme.

Diese Zustände gehen teilweise im Begriff des Frailty- (Gebrechlichkeits-) Syndroms mit herabgesetzter Belastbarkeit auf. Zudem manifestieren sich meist in Mehrzahl gleichzeitig vorliegende organspezifische Erkrankungen in einem oft veränderten klinischen Bild. Ebenfalls geriatritypisch und prognostisch relevant ist das verminderte Kompensationsvermögen gegenüber Stressoren jeder Art. Dazu gehören nicht nur Krankheiten, sondern auch soziale Faktoren wie Änderung des Lebensumfelds und der Verlust von Angehörigen. Kennzeichnend für diese Konstellationen ist ein erhöhtes Komplikationsrisiko von Erkrankungen wie auch Behandlungen, des Weiteren eine verlängerte Rekonvaleszenzphase mit erhöhtem Risiko des Autonomieverlusts.

Daher spielen sowohl die Vorbeugung einer vermeidbaren Morbidität wie auch die gezielte rehabilitative Nachbehandlung in der Geriatrie eine wesentliche Rolle und sind bei der Formulierung von Behandlungsleitlinien zu berücksichtigen.

Die Inzidenz der pAVK steigt mit dem Alter und erreicht bei über 80-jährigen über 20 % (626). Es gibt nach wie vor keine qualitativ vergleichbaren epidemiologischen Studien über Personen mit geriatrischem Symptomenkomplex. Man kann vermuten, dass die Häufigkeit der pAVK bei dieser Patientengruppe noch höher liegt, da hier der polymorbid erkrankte Anteil der Alterspopulation über 70 Jahren überproportional hoch liegen dürfte. So betrug die Prävalenz einer symptomatischen pAVK 32 % (Männer) und 26 % (Frauen) bei über 3.500 Bewohnern von Pflegeheimen mit einem Durchschnittsalter von 81 Jahren (627). Das klinische Erscheinungsbild

der pAVK ist bereits bei betagten, nicht-geriatrischen Personen dadurch gekennzeichnet, dass das Stadium der Claudicatio seltener manifest wird, vor allem bei Menschen mit Diabetes (628). Die Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen, aber klinisch stummen pAVK bei geriatrischen Personen ist vermutlich noch größer. Bei rund der Hälfte einer untersuchten Gruppe von Personen in einem Pflegeheim wurde ein ABI < 0,7 gemessen (629). Es konnte gezeigt werden, dass betagte Menschen bereits mit subklinischer pAVK Defizite in der Mobilität aufwiesen (630).

Das Erkennen einer pAVK hat daher bei geriatrischen Personen bereits in expositionsprophylaktischer Hinsicht eine große Bedeutung: Das Risiko von Druckläsionen wie Fersennekrosen ist bei Vorliegen einer pAVK erhöht, vor allem bei Bettlägerigkeit. Umgekehrt kann eine unerkannte pAVK nach Eingriffen an Fuß oder Unterschenkel Wundheilungsstörungen nach sich ziehen (631).

Daher ist die Erhebung des arteriellen Pulsstatus bei geriatrischen Personen auch unter dem Aspekt der Vermeidung einer Folgemorbidität als wesentlich anzusehen.

Einmal symptomatisch geworden, äußert sich die pAVK bei geriatrischen Personen klinisch relativ häufiger in pedalen/cruralen Wunden oder in Ruheschmerz. Zudem leiden sie oft gleichzeitig an einer koronaren Herzkrankheit (68 %) oder haben einen Schlaganfall (42 %) durchgemacht (632). Ein allgemein gesteigertes Behandlungsrisiko geht in diesen Fällen also häufig einher mit einer komplexeren klinischen Ausgangslage.

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
7.2	Bei geriatrischen Patientinnen und Patienten mit CLTI soll überprüft werden, ob ein Frailty- Syndrom vorliegt. Ist dies der Fall, soll die Indikation revaskularisierender Maßnahmen restriktiv gestellt werden unter Berücksichtigung der zu erwartenden Invasivität des Eingriffs und im Einklang mit dem primären Therapieziel einer Beschwerdelinderung.	A	3	(346, 633, 634, 635)	Starker Konsens

In den letzten Jahren widmeten sich in zunehmender Zahl Beobachtungsstudien gezielt der pAVK-Behandlung betagter Personen, meist im klinischen CLTI-Stadium.

Dabei standen vor allem die Auswirkungen des prätherapeutischen Verlusts von Selbstständigkeit betagter Personen mit CLTI im Mittelpunkt. Untersucht wurden vor allem Merkmale der Gebrechlichkeit (Frailty). „Frailty“ ist in Übereinstimmung der gängigen Definitionen gekennzeichnet durch das Vorliegen von Muskelschwäche (Sarkopenie), verbunden mit Immobilität oder Gangunsicherheit, Zeichen der Mangelernährung mit Untergewicht oder unfreiwilligem Gewichtsverlust sowie Verminderung der Alltagsaktivitäten mit Erschöpfungssyndrom (633). Die Clinical Frailty Scale ist (in deutscher Übersetzung) als Klassifikationstool am weitesten verbreitet mit einer Einteilung in 9 Kategorien, wobei ab Kategorie 7 (komplette Hilfsbedürftigkeit bei der Körperpflege) von schwergradiger Gebrechlichkeit auszugehen ist (636).

Eine retrospektive französische Studie zeigte bei Hochbetagten über 80 Jahren mit CLTI eine 1-Jahres-Mortalität von 34,1 % (vs. 15,2 % der Vergleichsgruppe) bei gleicher Amputationsrate von ca. 8 %. Signifikante Risikofaktoren waren Mangelernährung und vorherige Immobilität (634). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine niederländische Kohorten-Beobachtungsstudie, die zeigte,

dass Alter, Unterbringung im Pflegeheim und physische Behinderung am stärksten mit der 6-Monats-Mortalität korrelierten (635).

Kam es infolge einer CLTI nach frustriertem Revaskularisationsversuch zu einer Major-Amputation, war in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren die 1-Jahres-Mortalität bei Betroffenen  $\geq 80$  Lebensjahren mit rund 60 % deutlich erhöht und stieg linear pro Lebensjahr um 4 % an, unabhängig von dem Grad der Komorbidität und der initialen Rutherford-Klassifikation (637). Die gleiche Untersuchungsgruppe berichtete über eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate in einem Untersuchungskollektiv hochbetagter Personen mit CLTI, unabhängig vom Therapieansatz (gefäßchirurgisch, interventionell oder konservativ). Insbesondere war die Prognose unter konservativer Behandlung hinsichtlich der Mortalität einer invasiven Behandlung nicht unterlegen (346).

Eine nordamerikanische Studie ging der Frage nach, welchen Einfluss offen-chirurgische und endovaskuläre Behandlungsmodalitäten auf den funktionellen Status von alten, pflegebedürftigen Personen mit CLTI und Frailty-Syndrom im Langzeitverlauf hatten. Dazu führte man Daten der Krankenversicherung mit Assessment-Daten der Pflegeinstitutionen zusammen. Beide Therapiemodalitäten führten zu einer signifikanten initialen Verschlechterung des funktionellen Status. Personen, die offen gefäßchirurgisch behandelt worden waren, erholten sich nach der Entlassung aus dem Krankenhaus schneller ( $p=0,011$ ). Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dagegen, dass ein endovaskulär-interventioneller Ansatz ex ante mit geringerer Beeinträchtigung des funktionellen Status bei vergleichbarem Outcome einhergeht.

Die Autoren empfahlen, den funktionellen Status alter Menschen mit Frailty-Syndrom bei der Wahl der therapeutischen Mittel im Auge zu behalten (638). Der Abhängigkeit in Basisverrichtungen des täglichen Lebens (ADL) scheint unabhängig vom Lebensalter eine negativ prognostische Bedeutung zuzukommen (639).

In einer prospektiven, nicht randomisierten japanische Beobachtungsstudie korrelierte der Frailty-Grad hochsignifikant invers mit der 2-Jahres-Überlebensrate (Frailty Grad I: 80,5 %, Grad II 63,1 % und Grad III 49,3 %;  $p<0,001$ ), unabhängig von der Art der Revaskularisation (endovaskulär oder Bypass-Operation) (640). Auch unabhängig von der Risikoeinstufung und Art chirurgischer Eingriffe steigt die postoperative Komplikationsrate und –mortalität mit dem Frailty-Grad (641).

Der Barthel-Index im Kontext des geriatrischen Assessments scheint ein unabhängiger Prognosefaktor für das postoperative Überleben zu sein (642). Dies gilt ebenso für den modified Frailty Index 11 (mFI-11). Dabei zeigte sich zudem, dass die Mobilität bei Menschen mit einem hohen Frailty-Score  $> 5$  nach dem Eingriff sich nicht verbesserte, sondern weiter verschlechterte (643).

Eine japanische Arbeitsgruppe definierte einen CLTI-Frailty-Index, der aus 3 Parametern abgeleitet wurde (reduzierter Ernährungszustand, Sarkopenie und Vorliegen von Bettlägerigkeit). Hochgradige Frailty wurde bei Vorliegen von zwei dieser Parameter angenommen. Sie erwies sich als unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tages-Mortalität sowie für das amputationsfreie 2-Jahres-Überleben (644).

Hohes Alter an sich ging in einer weiteren japanischen Beobachtungsstudie nicht mit erhöhter Mortalitäts- und Komplikationsrate nach infragenualer Bypasschirurgie einher, wohl aber ein erniedrigtes Serum-Albumin und Immobilität vor dem Eingriff (645).

Zwei Beobachtungsstudien zeigten eine Assoziation mit erhöhter Mortalität von Erkrankten mit CLTI und Sarkopenie oder Mangelernährung trotz vergleichbarer Komorbidität (646, 647). Die Ergebnisse einer nordamerikanischen Registerstudie deuten ebenfalls auf eine erhöhte Mortalität von mangelernährten Personen nach CLTI-Eingriffen hin (648).

Ein Grundproblem bleibt in der vergleichenden Bewertung der Behandlungsmodalitäten (endovaskulär, offen-chirurgisch): Es ist zu vermuten, dass in retrospektiven Studien bzw. Beobachtungsstudien die prätherapeutische Morbiditätscharakteristik der jeweiligen

Patientengruppe nicht homogen ist insofern, als bei gebrechlicheren bzw. kränkeren Menschen nicht-offen-chirurgische Therapieoptionen möglicherweise präferiert wurden. Für diese Annahme spricht die Auswertung der Daten der gleichen Registerstudie mit Erfassung von 85.060 Personen mit CLTI > 65 Jahren. Die als „frail“ eingestufte Patientengruppe (n = 35.484) wurde seltener einer Revaskularisationstherapie zugeführt (OR 0,78). Wenn sie erfolgte, so häufiger endovaskulär als offen-chirurgisch (OR 0,76). Die Art der Revaskularisation hatte aber auch hier keinen Einfluss auf das schlechtere Outcome der Frailty-Gruppe hinsichtlich des Überlebens und der Amputationsrate (649). Zusammengefasst begründet die Studienlage eine besondere Sorgfalt in der Differenzialtherapie der CLTI bei betagten Personen mit Frailty-Syndrom. Dies bedeutet nicht, von vorneherein von Revaskularisationseingriffen Abstand zu nehmen, sondern das individuelle Risiko der an sich indizierten therapeutischen Prozedur abzugleichen mit dem allenfalls zu erwartenden Benefit.

Das Therapieziel bei dieser Hochrisikogruppe sollte sein, Beschwerden zu lindern, ohne ein unangemessen hohes Risiko einer Verschlechterung des Allgemeinzustands einzugehen. Die Wahl des Eingriffs sollte sich daran orientieren.

Aufgrund der Komplexität der Problematik ist es sinnvoll, geriatrische Fachkompetenz frühzeitig in den Prozess der Beurteilung einzubinden, d.h. zu Beginn der diagnostischen/therapeutischen Kaskade.

Im Vergleich zu Elektiv-Eingriffen ist bei Notfall-Operationen das Risiko von Delirien, Stürzen, Dekubitalulzera und Verlust der Selbstständigkeit signifikant höher, vor allem bei präexistenten funktionellen Einschränkungen (Activities of Daily Living, ADL) (650). Die Inzidenz des postoperativen Delirs beträgt bei geriatrischen Personen mit arteriellen Gefäßrekonstruktionen rund 40 %. Vorbestehende Demenz, kritische Beinischämie und Alter > 72 Jahren sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs bei Erkrankten mit CLTI (651). Das Delirium ist zwar eine häufige Komplikation bei betagten Menschen mit CLTI, geht aber nicht regelhaft mit einer gesteigerten Mortalität einher (652). Mangelernährung und Diabetes mellitus scheinen unabhängige Risikofaktoren zu sein (653).

Die Grundprinzipien in der Diagnostik und Therapie der pAVK gelten in vollem Umfang auch für geriatrischen Personen. Die in dieser Leitlinie an den entsprechenden Orten ausgesprochenen Empfehlungen sollten bei dieser Patientengruppe in gesteigertem Maße Beachtung finden, vor allem jene, die sich auf die Risiko-/Nutzen-Abwägung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen beziehen. Entscheidend ist die Beantwortung der Ausgangsfrage, inwieweit die Symptome der pAVK den reduzierten Gesamtzustand der geriatrischen Patientin bzw. des geriatrischen Patienten mitbestimmen oder ihn gefährden in Relation zur Invasivität geeigneter Behandlungsmaßnahmen.

Nr.	Empfehlung	Grad	LoE	Literatur	Konsensstärke
7.3	Bei geriatrischen Patientinnen und Patienten mit pAVK sollten nach Hospitalisierung oder invasiven Eingriffen die Voraussetzungen für eine indikationsübergreifende geriatrische (Früh-) Rehabilitation geprüft werden.		KE		Starker Konsens

KE: Konsensempfehlung

Bei geriatrischen Personen kommt es häufig zu einer verlängerten Rekonvaleszenzphase mit initial nur bedingter Rehabilitationsfähigkeit durch akutmedizinischen Komplikationen wie auch durch Probleme in der Wiedererlangung des gewohnten Grades von Selbstständigkeit (z.B. passagere Desorientiertheit, Inkontinenz, Frailty-Syndrom).

Auf diese Patientengruppe zielt die geriatrische Frührehabilitation. Sie wird entweder (§ 39 Abs. 1 SGB V) in Fachkrankenhäusern oder Krankenhausfachabteilungen für Geriatrie mit vorgegebener rehabilitativ-geriatrischer Strukturqualität durchgeführt, alternativ in geriatrischen Rehabilitationseinrichtungen, sofern sie die notwendigen personellen und apparativen Voraussetzungen zur Durchführung einer geriatrischen Frührehabilitation mit akutmedizinischem Strukturstandard erfüllen (625). Die Einleitung einer indikationsübergreifenden geriatrischen Rehabilitation sollte erwogen werden, wenn Kreislaufstabilität und allgemeine Belastbarkeit eine mehrmals tägliche, aktive Teilnahme an rehabilitativen Maßnahmen erlauben (625). Die geriatrische Rehabilitation führt zu einer Senkung der Mortalität, Besserung des funktionellen Outcomes sowie einer Reduktion der Pflegeheim- Einweisungen (654).



## **8 Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Die vorliegende, aktualisierte Leitlinie wurde auf Initiative und unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) e.V. erstellt. Alle an der Erstellung beteiligten und stimmberechtigten Teilnehmer wurden durch ein schriftliches Mandat als Fachvertreter über die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen benannt. Die vollständige Übersicht der Zusammensetzung der Leitliniengruppe ist auf Seite 13 dargestellt.

### **8.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpersonen**

#### Leitlinienkoordinator:

PD Dr. med. Nasser Malyar  
Klinik für Kardiologie I: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, A1  
48149 Münster  
Tel.: 0251-83-47688  
Fax: 0251-83-45101  
E-Mail: [nasser.malyar@ukmuenster.de](mailto:nasser.malyar@ukmuenster.de)

#### Leitliniensekretariat:

Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.  
Geschäftsstelle  
Nina Langbehn, Katarina Pyschik und Sebastian Rauch  
Haus der Bundespressekonferenz  
Schiffbauerdamm 40  
10117 Berlin  
Tel.: 030-208888-31  
Fax: 030-208888-33

### **8.2 Methodische Begleitung**

Bei der Erstellung/Aktualisierung wurde die Leitlinie durch Frau Dr. med. Monika Nothacker, AWMF Leitlinienberaterin, methodisch begleitet.

## **9 Redaktionelle Unabhängigkeit**

### **9.1 Finanzierung der Leitlinie**

Die anfallenden Kosten der Leitlinienerstellung übernahm die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA). Es bestanden keine finanziellen Unterstützungen außerhalb der DGA. Insbesondere gibt es keine Unterstützung durch die Industrie oder durch Kostenträger. Reisekosten für Mandatsträger wurden von den beteiligten Fachgesellschaften übernommen. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben Interessenkonflikte schriftlich offengelegt.

## 9.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die an den Konsensuskonferenzen teilnehmenden und stimmberechtigten Experten und Mandatstragenden haben vor der jeweiligen Konsensuskonferenz ihre aktuellen Interessenkonflikte im AWMF-Online-Portal (<https://interessenerklaerung-online.awmf.org/>) dargelegt. Alle mit finanziellem Gegenwert geleisteten Tätigkeiten mit Medizinprodukte- oder Pharmaunternehmen wurden als Interessenkonflikt gewertet. Die Einschätzung und Bewertung eines möglichen Interessenkonfliktes wurde im Vorfeld der Konsensuskonferenz durch die AWMF-Vertreterin, Frau Dr. M. Nothacker, vorgenommen. Die Interessenkonflikte von Frau Dr. M. Nothacker wurden von Herrn PD Dr. N. Malyar bewertet. Dabei wurde ein Interessenkonflikt eingestuft als (siehe hierzu auch den Methodenreport, Abschnitt 7 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten):

Gering: gelegentliche Vortragshonorare

Moderat: Tätigkeiten in Advisory Boards, Berater- und Gutachteraktivitäten, Drittmittelforschung mit Bezug zur Leitlinie

Hoch: Aktienbesitz, Patentrechte, Haupteinkommen bzw. Angestelltenverhältnis bei einem Unternehmen im Gesundheitssektor

Ein geringer Interessenkonflikt hatte keinen Einfluss auf die Abstimmung. Ein moderater thematischer Interessenkonflikt zu der jeweiligen Empfehlung hatte eine Doppelabstimmung mit Stimmenthaltung in der zweiten Abstimmung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema.

Eine Zusammenfassung der Angaben zu den Interessenkonflikten der Leitliniengruppe und die daraus resultierenden Konsequenzen sind in der Tabelle 18 im Methodenreport dargelegt.

## 10 Externe Begutachtung und Verabschiedung

In Absprache mit allen Beteiligten der Leitlinie wurde auf eine fakultative öffentliche Konsultationsphase verzichtet. Die Verabschiedung durch die Vorstände und Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte in der Zeit vom 26.06.2024 bis 05.09.2024.

## 11 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 18.09.2024 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis 17.09.2029 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Geschäftsstelle

Nina Langbehn, Katarina Pyschik und Sebastian Rauch

Haus der Bundespressekonferenz

Schiffbauerdamm 40

10117 Berlin

Tel. 030-208888-31

Fax 030-208888-33

E-Mail: [info@dga-gefaessmedizin.de](mailto:info@dga-gefaessmedizin.de)

## 12 Verwendete Abkürzungen

ABI	Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index)
Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin konvertierendes Enzym)
ACR	American College of Radiology
ADA	American Diabetes Association
ADL	Activities of Daily Living
AHA	American Heart Association
ANV	Akutes Nierenversagen
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
Asympt.	Asymptomatisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BBA	Becken- und Beinarterien
BMS	Bare Metal Stent
BMT	Best Medical Therapy
BSB	Behindertensportverband
BSG	Bundessozialgericht
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
ceMRA	contrast enhanced Magnetresonanz-Angiografie
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenfunktionseinschränkung)
CLI	Critical Limb Ischemia (kritische Extremitätenischämie)
CLTI	Chronic Limb Threatening Ischemia (chronische Extremitäten-bedrohende Ischämie)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografische Angiografie
cw	continuous wave
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DeGIR	Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGfW	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DGPL	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie
DGPR	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
DGT	Deutsche Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DRG	Deutsche Röntgen-Gesellschaft
DAS	Digitale Subtraktionsangiografie
DCB	Drug Coated Balloon
DES	Drug Eluting Stent
DOAC	Direktes Orales Antikoagulans
DPP	Dipeptidylpeptidase
EAS	European Atherosclerosis Society
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBR	Evidence-Based Revascularization
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
ESVM	European Society of Vascular Medicine
FGF	Fibroblast Growth Factor
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
Gd-KM	Gadoliniumhaltige Kontrastmittel
GF	Growth Factor
GLASS	Global Limb Anatomic Staging System
GLP	Glucagon Like Peptide
HDL	High Density Lipoprotein
HPS	Heart Protection Study
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Kardiovask.	Kardiovaskulär
KE	Konsensusempfehlung
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LDL	Low Density Lipoprotein
LTA	Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MALE	Major Adverse Limb Events
MRA	Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number Needed to Treat
n.s.	nicht signifikant

NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OPO	Opitsche Pulsoszillografie
OR	Odds Ratio
PAD	Peripheral Artery Disease (Periphere arterielle Verschlusskrankheit)
Pat.	Patientinnen und Patienten
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Phasen-Kontrast
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Typ 9
PDIP-SOS	Proton Density-weighted, InPhase Stack of Stars
POBA	Plain Old Balloon Angioplasty
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
pw	pulsed wave
QUISS	Quiescent-Interval Single-Shot
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAPT	Single Antiplatelet Therapy (Mono-Plättchenhemmung)
SCS	Spinal Cord Stimulation
SET	Structured Exercise Training
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium dependent Glucose co-Transporter
sympt.	symptomatisch
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TASC	Trans Atlantic Intersociety Consensus
TBI	Toe-Brachial-Index (Zehen-Arm-Index)
tcPO <sub>2</sub>	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TIA	Transischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TOF	Time of Flight
vs.	versus
VQI	Vascular Quality Initiative
WHO	World Health Organisation
WIQ	Walking Impairment Questionnaire
WIFI	Wound, Ischemia, and foot Infection
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 13 Literatur

1. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):18s-31s.
2. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):5s-17s.
3. Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med.* 2022;387(25):2305-2316.
4. Soderstrom MI, Arvela EM, Korhonen M, Halmesmaki KH, Alback AN, Biancari F, et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. *Ann Surg.* 2010;252(5):765-773.
5. Patel SD, Biasi L, Paraskevopoulos I, Silickas J, Lea T, Diamantopoulos A, et al. Comparison of angioplasty and bypass surgery for critical limb ischaemia in patients with infrapopliteal peripheral artery disease. *Br J Surg.* 2016;103(13):1815-1822.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
7. Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I, Belch J, Bäck M, Fitridge R, et al. Editor's Choice -- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024;67(1):9-96.
8. Song P, Rudan D, Zhu Y, 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-e1030.
9. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-1340.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. . Verfügbar unter <https://www.diabetesatlas.org>. Zugriff am 30.11.2021
11. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985;71(3):510-515.
12. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):95-105.
13. Jacobi N, Walther C, Borof K, Heydecke G, Seedorf U, Lamprecht R, et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(10):2048.
14. Behrendt CA, Thomalla G, Rimmel DL, Petersen EL, Twerenbold R, Debus ES, et al. Editor's Choice - Prevalence of Peripheral Arterial Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Risk Factors in the Hamburg City Health Study: A Cross Sectional Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(4):590-598.
15. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):279-285.
16. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-1324.
17. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B, et al. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2011;6(6):509-519.

18. Kreutzburg T, Peters F, Rieß HC, Hischke S, Marschall U, Kriston L, et al. Editor's Choice - Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(1):59-66.
19. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Luders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J.* 2015;36(15):932-938.
20. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20(2):384-392.
21. Makowski L, Feld J, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, et al. Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. *Atherosclerosis.* 2021;325:75-82.
22. Makowski L, Köppe J, Engelbertz C, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, et al. Sex-related differences in treatment and outcome of chronic limb-threatening ischaemia: a real-world cohort. *Eur Heart J.* 2022;43(18):1759-1770.
23. Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A, Kleinman L, Marin M, Faries PL, et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1196-1202.
24. Gallagher KA, Meltzer AJ, Ravin RA, Graham A, Connolly P, Escobar G, et al. Gender differences in outcomes of endovascular treatment of infrainguinal peripheral artery disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2011;45(8):703-711.
25. Behrendt CA, Bischoff MS, Schwaneberg T, Hohnhold R, Diener H, Debus ES, et al. Population Based Analysis of Gender Disparities in 23,715 Percutaneous Endovascular Revascularisations in the Metropolitan Area of Hamburg. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(5):658-665.
26. Behrendt CA, Sigvant B, Kuchenbecker J, Grima MJ, Schermerhorn M, Thomson IA, et al. Editor's Choice - International Variations and Sex Disparities in the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Report from VASCUNET and the International Consortium of Vascular Registries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(6):873-880.
27. Ortman J, Nüesch E, Traupe T, Diehm N, Baumgartner I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2012;55(1):98-104.
28. Kreutzburg T, Peters F, Kuchenbecker J, Marschall U, Lee R, Kriston L, et al. Editor's Choice - The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five Year Amputation Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(2):248-256.
29. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, et al. Amputation Rates, Mortality, and Pre-operative Comorbidities in Patients Revascularised for Intermittent Claudication or Critical Limb Ischaemia: A Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(4):480-486.
30. Kaschwich M, Peters F, Hischke S, Rieß HC, Gansel M, Marschall U, et al. Long-term incidence of cancer after index treatment for symptomatic peripheral arterial disease - a health insurance claims data analysis. *Vasa.* 2020;49(6):493-499.
31. Kotov A, Peters F, Debus ES, Zeller T, Heider P, Stavroulakis K, et al. The prospective GermanVasc cohort study. *Vasa.* 2021;50(6):446-452.
32. Malyar N, Stausberg J, Langhoff R, Tatò F, Kalka C, Ito WD, et al. Demographic and procedural characteristics in the RECORDing COURses of vascular Diseases (RECCORD) registry - the first 1000 patients. *Vasa.* 2020;49(5):382-388.
33. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-1339.
34. Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal Artery Stenosis in Patients with Peripheral Artery Disease: Prevalence, Risk Factors and Long-term Prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(3):380-385.

35. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of Significant Asymptomatic Carotid Artery Disease in Patients with Peripheral Vascular Disease: A Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc*. 2009;37(3):262-271.
36. Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Baumgartner WA, et al. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):159-166; discussion 159-166.
37. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1861-1867.
38. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007;100(1):1-6.
39. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):283-294.
40. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):779-783.
41. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):541-549.
42. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk*. 1994;1(4):333-339.
43. Wilterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 1992;49(8):857-863.
44. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89(3):1333-1445.
45. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-386.
46. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
47. Kownator S, Cambou JP, Cacoub P, Léger P, Luizy F, Herrmann MA, et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(8-9):625-631.
48. Cho SW, Kim BG, Kim DH, Kim BO, Byun YS, Rhee KJ, et al. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Int Heart J*. 2015;56(2):209-212.
49. 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):323-330.
50. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-1206.
51. Inglis SC, McMurray JJ, Böhm M, Schaufelberger M, van Veldhuisen DJ, Lindberg M, et al. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):698-705.



52. Jones WS, Clare R, Ellis SJ, Mills JS, Fischman DL, Kraus WE, et al. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol.* 2011;108(3):380-384.
53. Meltzer AJ, Shrikhande G, Gallagher KA, Aiello FA, Kahn S, Connolly P, et al. Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):353-362.
54. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
55. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0 AWMF-Register Nr. nvl-001. 2023. Verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>. Zugriff am 22.03.2024
56. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8):e42551.
57. Charles M, Ejckjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2244-2249.
58. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):641-654.
59. Engelhardt M, Boos J, Bruijnen H, Wohlgemuth W, Willy C, Tannheimer M, et al. Critical limb ischaemia: initial treatment and predictors of amputation-free survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(1):55-61.
60. Lüders F, Bunzemeier H, Engelbertz C, Malyar NM, Meyborg M, Roeder N, et al. CKD and Acute and Long-Term Outcome of Patients with Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):216-222.
61. Andras A, Ferket B. Screening for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4):CD010835.
62. Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, Bartelink ML, Peters RJ, de Bie RA, et al. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease--the benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study. *Vasc Med.* 2007;12(1):5-11.
63. Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):474-479.
64. 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.* 2018;320(2):184-196.
65. Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;17(1):51-61.
66. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149:e1313-e1410.
67. 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):e0224608.
68. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA.* 2006;295(5):536-546.

69. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med.* 1998;158(12):1357-1364.
70. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3657.
71. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1-S109 e133.
72. Kieback AG, Gähwiler R, Thalhammer C. PAD screening: why? whom? when? how? - a systematic review. *Vasa.* 2021;50(2):85-91.
73. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-2909.
74. Herraiz-Adillo Á, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Solera-Martínez M. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2020;315:81-92.
75. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008;118(9):961-967.
76. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44(3):531-536.
77. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(4):391-398.
78. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(9):e171-e191.
79. Danieluk A, Chlabicz S. Automated Measurements of Ankle-Brachial Index: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(21):5161.
80. Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):553-559.
81. Pereira Filho AJG, Sartipy F, Lundin F, Wahlberg E, Sigvant B. Impact of Ankle Brachial Index Calculations on Peripheral Arterial Disease Prevalence and as a Predictor of Cardiovascular Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;64(2-3):217-224.
82. Layden J, Michaels J, Bermingham S, Higgins B. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;345:e4947.
83. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019;48(Suppl 102):1-79.
84. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
85. Rose SC. Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Part I--hemodynamic principles and tools of the trade. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(9):1107-1114.
86. Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, Mahn M, Kunert J, Groh S, et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med.* 2007;12(2):105-112.
87. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg.* 2008;48(5):1197-1203.
88. Smith FC, Shearman CP, Simms MH, Gwynn BR. Falsely elevated ankle pressures in severe leg ischaemia: the pole test--an alternative approach. *Eur J Vasc Surg.* 1994;8(4):408-412.

89. Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013;58(1):231-238.
90. Hyun S, Forbang NI, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH, Ix JH. Ankle-brachial index, toe-brachial index, and cardiovascular mortality in persons with and without diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):390-395.
91. Stoekenbroek RM, Ubbink DT, Reekers JA, Koelemay MJ. Hide and seek: does the toe-brachial index allow for earlier recognition of peripheral arterial disease in diabetic patients? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(2):192-198.
92. Spronk S, den Hoed PT, de Jonge LC, van Dijk LC, Pattynama PM. Value of the duplex waveform at the common femoral artery for diagnosing obstructive aortoiliac disease. *J Vasc Surg.* 2005;42(2):236-242; discussion 242.
93. Métairie A, Tollenaere Q, Lanéelle D, Le Faucheur A, Le Pabic E, Omarjee L, et al. Simplification of ankle-brachial-index measurement using Doppler-waveform classification in symptomatic patients suspected of lower extremity artery disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:941600.
94. Aboyans V, Lacroix P, Tran MH, Salamagne C, Galinat S, Archambeaud F, et al. The prognosis of diabetic patients with high ankle-brachial index depends on the coexistence of occlusive peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2011;53(4):984-991.
95. Vega J, Romani S, Garciperez FJ, Vicente L, Pacheco N, Zamorano J, et al. [Peripheral arterial disease: efficacy of the oscillometric method]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):619-621.
96. Arsenault KA, McDonald J, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict complications of chronic wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2011;19(6):657-663.
97. Zwicky S, Mahler F, Baumgartner I. Evaluation of clinical tests to assess perfusion in chronic critical limb ischemia. *Vasa.* 2002;31(3):173-178.
98. Degischer S, Labs KH, Aschwanden M, Tschoepl M, Jaeger KA. Reproducibility of constant-load treadmill testing with various treadmill protocols and predictability of treadmill test results in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):83-88.
99. Congnard F, Bruneau A, Abraham P, Colas-Ribas C, Picquet J, Noury-Desvaux B. Time and reliability issues associated with automatic vs. manual measurements of Ankle to Brachial pressure Index (ABI) following heavy load exercise. *J Sci Med Sport.* 2015;18(6):737-741.
100. Boström A, Karacagil S, Löfberg AM, Ljungman C, Nyman R, Logason K, et al. Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg.* 2001;35(6):437-442.
101. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ.* 2007;334(7606):1257.
102. Schlager O, Francesconi M, Haumer M, Dick P, Sabeti S, Amighi J, et al. Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a "real-world" setting. *J Endovasc Ther.* 2007;14(4):452-459.
103. Ranke C, Creutzig A, Alexander K. Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18(5):433-440.
104. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Farah W, Haydour Q, Zierler RE, Wang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasound surveillance for infrainguinal vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2017;66(6):1885-1891 e1888.
105. Sun Z. Diagnostic accuracy of multislice CT angiography in peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(12):1915-1921.
106. Heijenbrok-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology.* 2007;245(2):433-439.
107. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(4):415-424.

108. Jens S, Koelemay MJ, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013;23(11):3104-3114.
109. Mishra A, Jain N, Bhagwat A. CT Angiography of Peripheral Arterial Disease by 256-Slice Scanner: Accuracy, Advantages and Disadvantages Compared to Digital Subtraction Angiography. *Vasc Endovascular Surg.* 2017;51(5):247-254.
110. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(5):325-334.
111. Healy DA, Boyle EM, Clarke Moloney M, Hodnett PA, Scanlon T, Grace PA, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in diabetic patients with infra-genicular peripheral arterial disease: systematic review. *Int J Surg.* 2013;11(3):228-232.
112. Mell M, Tefera G, Thornton F, Siepmann D, Turnipseed W. Clinical utility of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) magnetic resonance angiography for infrageniculate arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2007;45(3):543-548; discussion 548.
113. Bley T, Kuhlencordt P. MR-Angiographie in der Gefäßmedizin. In: Debus ES, Gross-Fengels W, editors. *Operative und interventionelle Gefäßmedizin.* Band 1 ed: Springer, Deutschland; 2020. p. 179-184.
114. Altaha MA, Jaskolka JD, Tan K, Rick M, Schmitt P, Menezes RJ, et al. Non-contrast-enhanced MR angiography in critical limb ischemia: performance of quiescent-interval single-shot (QISS) and TSE-based subtraction techniques. *Eur Radiol.* 2017;27(3):1218-1226.
115. Varga-Szemes A, Wichmann JL, Schoepf UJ, Suranyi P, De Cecco CN, Muscogiuri G, et al. Accuracy of Noncontrast Quiescent-Interval Single-Shot Lower Extremity MR Angiography Versus CT Angiography for Diagnosis of Peripheral Artery Disease: Comparison With Digital Subtraction Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt A):1116-1124.
116. Wei LM, Zhu YQ, Zhang PL, Lu HT, Zhao JG. Evaluation of Quiescent-Interval Single-Shot Magnetic Resonance Angiography in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia Undergoing Digital Subtraction Angiography: Comparison With Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography With Calf Compression at 3.0 Tesla. *J Endovasc Ther.* 2019;26(1):44-53.
117. Lam A, Perchyonok Y, Ranatunga D, Lukies MW, Richmond D, Hornsey EK, et al. Accuracy of non-contrast quiescent-interval single-shot and quiescent-interval single-shot arterial spin-labelled magnetic resonance angiography in assessment of peripheral arterial disease in a diabetic population. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020;64(1):35-43.
118. Varga-Szemes A, Penmetsa M, Emrich T, Todoran TM, Suranyi P, Fuller SR, et al. Diagnostic accuracy of non-contrast quiescent-interval slice-selective (QISS) MRA combined with MRI-based vascular calcification visualization for the assessment of arterial stenosis in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Eur Radiol.* 2021;31(5):2778-2787.
119. Edelman RR, Sheehan JJ, Dunkle E, Schindler N, Carr J, Koktzoglou I. Quiescent-interval single-shot unenhanced magnetic resonance angiography of peripheral vascular disease: Technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med.* 2010;63(4):951-958.
120. Saini A, Wallace A, Albadawi H, Naidu S, Alzubaidi S, Knuttinen MG, et al. Quiescent-Interval Single-Shot Magnetic Resonance Angiography. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(4):84.
121. Knobloch G, Lauff MT, Hanke M, Schwenke C, Hamm B, Wagner M. Non-contrast-enhanced MR-angiography (MRA) of lower extremity peripheral arterial disease at 3 tesla: Examination time and diagnostic performance of 2D quiescent-interval single-shot MRA vs. 3D fast spin-Echo MRA. *Magn Reson Imaging.* 2021;76:17-25.
122. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1385-1388.
123. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):31-34.

124. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):409-415.
125. ACR. ACR Manual On Contrast Media 2023. Verfügbar unter [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf). Zugriff am 19.03.2024
126. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Leitlinien für Kontrastmittel. Version 10.0 2022. Verfügbar unter <https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-V0-Deutsch.pdf>. Zugriff am 27.03.2024
127. Latus J, Schwenger V, Schlieper G, Reinecke H, Hoyer J, Persson PB, et al. [Contrast medium-induced acute kidney injury-Consensus paper of the working group "Heart and Kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology]. *Internist (Berl).* 2021;62(1):111-120.
128. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2020;294(3):660-668.
129. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018;378(7):603-614.
130. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28 Suppl 2:S3-11.
131. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2014;271(1):65-73.
132. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014;273(3):714-725.
133. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, Carter RE, Katzberg RW, Williamson EE, et al. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1046-1053.
134. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, Gulati R, Katzberg RW, Williamson EE, et al. Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort. *Invest Radiol.* 2016;51(12):804-809.
135. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):774-784.
136. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* 2013;267(1):106-118.
137. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):653-659.
138. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute Kidney Injury After Computed Tomography: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2018;71(1):44-53.e44.
139. McDonald JS, Hunt CH, Kolbe AB, Schmitz JJ, Hartman RP, Maddox DE, et al. Acute Adverse Events Following Gadolinium-based Contrast Agent Administration: A Single-Center Retrospective Study of 281 945 Injections. *Radiology.* 2019;292(3):620-627.
140. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol.* 2001;23(5):383-393.
141. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):1104-1108.
142. Nephrogenic Systemic Fibrosis [ICNSFR Website]. 2001-2013. [Internet]. [cited 26.04.2024]. Available from: <http://www.icnsfr.org>
143. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(11):1206-1216.

144. Attari H, Cao Y, Elmholdt TR, Zhao Y, Prince MR. A Systematic Review of 639 Patients with Biopsy-confirmed Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology*. 2019;292(2):376-386.
145. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223-230.
146. Rasschaert M, Weller RO, Schroeder JA, Brochhausen C, Idée JM. Retention of Gadolinium in Brain Parenchyma: Pathways for Speciation, Access, and Distribution. A Critical Review. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(5):1293-1305.
147. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015;275(3):783-791.
148. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001;358(9289):1257-1264.
149. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1628-1637.
150. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1-S321.
151. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 5 AWMF-Register Nr. nvl-001e 2011. Verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/archiv-nvl-neuropathie-bei-diabetes-im-erwachsenenalter>. Zugriff am 01.04.2024
152. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
153. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
154. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
155. Li Y, Rother U, Rosenberg Y, Hinterseher I, Uhl C, Mylonas S, et al. A prospective survey study on the education and awareness about walking exercise amongst inpatients with symptomatic peripheral arterial disease in Germany. *Vasa*. 2023;52(4):218-223.
156. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1555-1570.
157. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Handlungsleitlinie pAVK aus Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2004.
158. Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation. Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. Version 4.0 AWMF-Register Nr. 008-023. 2022. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-023l\\_S3\\_Epidurale-Rueckenmarkstimulation-Therapie-chronische-Schmerzen\\_2024-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-023l_S3_Epidurale-Rueckenmarkstimulation-Therapie-chronische-Schmerzen_2024-05.pdf). Zugriff am 10.06.2024
159. Wattanakit K, Williams JE, Schreiner PJ, Hirsch AT, Folsom AR. Association of anger proneness, depression and low social support with peripheral arterial disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Vasc Med*. 2005;10(3):199-206.

160. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. AWMF-Register-Nr. 053-024. 2017. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024l\\_S3\\_Hausaerztliche\\_Risikoberat\\_kardiovask\\_Praevention\\_2018-09-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024l_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09-abgelaufen.pdf). Zugriff am 26.04.2024
161. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V., Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Tübingen. S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung. AWMF-Register Nr. 076-006. 2020. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-006l\\_S3\\_Rauchen\\_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung\\_2021-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-006l_S3_Rauchen_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf). Zugriff am 26.04.2024
162. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie - Langfassung. Version 1.0 AWMF-Register-Nr. nvl-009. . 2023. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l\\_S3\\_Hypertonie\\_2023-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l_S3_Hypertonie_2023-06.pdf). Zugriff am 26.04.2024
163. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1565-1571.
164. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3332-3365.
165. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016;387(10037):2507-2520.
166. IQWiG. [A22-34 ] Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit. Projektnummer: A22-34. . 2024. Verfügbar unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-34.html>. Zugriff am 24.04.2024
167. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 1997;2(3):243-251.
168. Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 1998;28(1):129-135.
169. Young JC, Paul NJ, Karatas TB, Kondrasov SA, McGinagle KL, Crouner JR, et al. Cigarette smoking intensity informs outcomes after open revascularization for peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2019;70(6):1973-1983 e1975.
170. Reitz KM, Althouse AD, Meyer J, Arya S, Goodney PP, Shireman PK, et al. Association of Smoking With Postprocedural Complications Following Open and Endovascular Interventions for Intermittent Claudication. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):45-54.
171. Willigendael EM, Tejjink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1158-1165.
172. Aboyans V, Thomas D, Lacroix P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(5):469-477.
173. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999;340(9):685-691.
174. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(7):447-454.

175. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2105-2112.
176. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1 AWMF-Register Nr. nvl-003. 2021. Verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/copd>. Zugriff am 26.04.2024
177. Krabbe B, Espinola-Klein C, Malyar N, Brodmann M, Mazzolai L, Belch JF, et al. Health effects of e-cigarettes and their use for smoking cessation from a vascular perspective. *Vasa.* 2023;52(2):81-85.
178. World Health Organisation. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. 2021. Verfügbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>. Zugriff am 26.04.2024
179. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313-2330.
180. Daskalopoulou SS, Pathmarajah M, Kakkos SK, Daskalopoulos ME, Holloway P, Mikhailidis DP, et al. Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication. *Circ J.* 2008;72(3):441-448.
181. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 1. Auflage, Version 2.0 2023. Verfügbar unter [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf). Zugriff am 28.03.2024
182. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
183. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004;363(9411):757-767.
184. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007;45(4):645-654; discussion 653-644.
185. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Molinero G, Bluro I. Effects of lipid-lowering therapy on major adverse limb events in patients with peripheral arterial disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Vascular.* 2022;30(6):1134-1141.
186. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham T, Amsterdam EA, et al. High-Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005699.
187. Sagris M, Katsaros I, Giannopoulos S, Rosenberg RD, Altin SE, Rallidis L, et al. Statins and statin intensity in peripheral artery disease. *Vasa.* 2022;51(4):198-211.
188. 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):866-875.
189. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol.* 2003;92(6):711-712.
190. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108(12):1481-1486.
191. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and



- meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):463-474.
192. 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):106-117.
  193. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):774-781.
  194. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107.
  195. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722.
  196. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-350.
  197. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-1440.
  198. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-1364.
  199. Makowski L, Engelbertz C, Köppe J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, et al. Contemporary Treatment and Outcome of Patients with Ischaemic Lower Limb Amputation: A Focus on Sex Differences. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66(4):550-559.
  200. Rammos C, Steinmetz M, Lortz J, Mahabadi AA, Petrikhovich O, Kirsch K, et al. Peripheral artery disease in Germany (2009-2018): Prevalence, frequency of specialized ambulatory care and use of guideline-recommended therapy - A population-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;5:100113.
  201. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110(23):3512-3517.
  202. Hiatt WR, Hirsch AT, Creager MA, Rajagopalan S, Mohler ER, Ballantyne CM, et al. Effect of niacin ER/lovastatin on claudication symptoms in patients with peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2010;15(3):171-179.
  203. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2009;32(7):365-372.
  204. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(10):1024-1033.
  205. Mackay I, Ford I, Thies F, Fielding S, Bachoo P, Brittenden J. Effect of Omega-3 fatty acid supplementation on markers of platelet and endothelial function in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):514-520.
  206. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369(9567):1090-1098.
  207. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
  208. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten). 2021. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730> Zugriff am 26.04.2024

209. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, Matsuzaki M, Origasa H, Oikawa S, et al. Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J*. 2010;74(7):1451-1457.
210. Balletshofer B, Böckler D, Diener H, Heckenkamp J, Ito W, Katoh M, et al. Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(S 01):S127-S136.
211. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR, et al. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):894-899.
212. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002;25(1):113-120.
213. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393.
214. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
215. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
216. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
217. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139.
218. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406.
219. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(10):978.
220. Control G, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298.
221. Adler AI, Erqou S, Lima TAS, Robinson AHN. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53(5):840-849.
222. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765-1772.
223. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes. Version 5.1 AWMF-Register Nr. 057-013. . 2023. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2023-09\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf). . Zugriff am 26.04.2024
224. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Typ-2-Diabetes. DEGAM-Anwenderversion als Addendum zur Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes. AWMF-Register-Nr. nvl-001. 2021. Verfügbar unter [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Beteiligungen%20Leitlinien/NVL-001\\_Typ-2-Diabetes/oeffentlich/nvl001\\_DEGAM%20LL%20DIABETES%20Anwenderversion\\_final\\_07-06-2022.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Beteiligungen%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/oeffentlich/nvl001_DEGAM%20LL%20DIABETES%20Anwenderversion_final_07-06-2022.pdf). Zugriff am 11.06.2024
225. Khan SZ, Rivero M, Nader ND, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML, et al. Metformin Is Associated with Improved Survival and Decreased Cardiac Events with No Impact on Patency and Limb Salvage after Revascularization for Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg*. 2019;55:63-77.
226. Rodriguez-Valadez JM, Tahsin M, Fleischmann KE, Masharani U, Yeboah J, Park M, et al. Cardiovascular and Renal Benefits of Novel Diabetes Drugs by Baseline Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Diabetes Care*. 2023;46(6):1300-1310.

227. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
228. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2024;132(7):340-388.
229. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004.
230. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ, Chang TI. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation*. 2018;138(17):1805-1814.
231. Saiz LC, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD010315.
232. Saiz LC, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD010315.
233. Shahin Y, Mazari F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg*. 2011;9(3):209-213.
234. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):283-290.
235. Shahin Y, Cockcroft JR, Chetter IC. Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013;100(9):1154-1163.
236. Schindler C, Mueller A, Bramlage P, Boecking W, Kirch W, Schweizer J. Comparison of selective AT1-receptor blockade versus ACE inhibition for restenosis prophylaxis in patients with peripheral occlusive arterial disease after stent angioplasty: a randomized, controlled, proof-of-concept study. *Angiology*. 2007;58(6):710-716.
237. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1769-1776.
238. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(1):66-70.
239. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107(5):753-756.
240. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, Jörning PJ, Boersma E, Simoons ML, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1):13-19.
241. Poise Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-1847.
242. 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.
243. Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-1860.
244. 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.

245. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y(12) inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10235):1487-1495.
246. 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):1922-1932.e1926.
247. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841-1854.
248. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-229.
249. Debus ES, Nehler MR, Govskyev N, Bauersachs RM, Anand SS, Patel MR, et al. Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the VOYAGER PAD Trial. *Circulation*. 2021;144(14):1104-1116.
250. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1994-2004.
251. Rymer J, Anand SS, Sebastian Debus E, Haskell LP, Hess CN, Jones WS, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone After Endovascular Revascularization for Symptomatic PAD: Insights From VOYAGER PAD. *Circulation*. 2023;148(24):1919-1928.
252. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD001999.
253. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt CA, Bellmunt-Montoya S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(5):627-689.
254. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):815S-843S.
255. Soejima H, Morimoto T, Saito Y, Ogawa H. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb Haemost*. 2010;104(6):1085-1088.
256. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
257. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(9):841-848.
258. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
259. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgärde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*. 1990;227(5):301-308.
260. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 2001;88(6):787-800.
261. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):609S-626S.

262. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706-1717.
263. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(1):32-40.
264. Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18(1):10-15.
265. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):217-227.
266. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330.
267. 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):654-655.
268. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9201):346-351.
269. Johnson WC, Williford WO, Department of Veterans Affairs Cooperative S. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):413-421.
270. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):825-833, 833.e821-822.
271. Jämsén TS, Manninen HI, Tulla HE, Jaakkola PA, Matsi PJ. Infrainguinal revascularization because of claudication: total long-term outcome of endovascular and surgical treatment. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):808-815.
272. Vietto V, Franco JV, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD006544.
273. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2):CD004001.
274. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz. Version 2.2 AWMF-Register Nr. 091-001 2023. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/091-001\\_S3\\_Lokalthherapie-schwerheilender-chronischer-Wunden\\_2023-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/091-001_S3_Lokalthherapie-schwerheilender-chronischer-Wunden_2023-11.pdf). Zugriff am 29.04.2024
275. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e.V. S2k-Leitlinie: Medizinische Kompressionstherapie der Extremitäten mit Medizinischem Kompressionsstrumpf (MKS), Phlebologischem Kompressionsverband (PKV) und Medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK). 2018. Verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/037-005><https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/037-005>. Zugriff am 09.09.2024
276. Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. S2K-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. 2024. Verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/037-009>. Zugriff am 09.09.2024
277. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, et al. The Intersocietal IWGDF, ESVS, SVS Guidelines on Peripheral Artery Disease in People With Diabetes Mellitus and a Foot Ulcer. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66(4):454-483.
278. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol.* 1994;13(2):133-142.

279. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa*. 2004;33(3):137-144.
280. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD006544.
281. Lawall H, Pokrovsky A, Checinski P, Ratushnyuk A, Hamm G, Randerath O, et al. Efficacy and Safety of Alprostadil in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease Fontaine Stage IV: Results of a Placebo Controlled Randomised Multicentre Trial (ESPECIAL). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):559-566.
282. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001099.
283. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J*. 2008;156(5):1010-1018.
284. Walter DH, Krankenberg H, Balzer JO, Kalka C, Baumgartner I, Schluter M, et al. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):26-37.
285. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, Slaper-Cortenbach IC, van der Graaf Y, Algra A, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation*. 2015;131(10):851-860.
286. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD000990.
287. Fakhry F, van de Luijtgaarden KM, Bax L, den Hoed PT, Hunink MG, Rouwet EV, et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2012;56(4):1132-1142.
288. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD005263.
289. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD005263.
290. Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, van den Houten MM, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD005263.
291. 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):2076-2085.e2020.
292. 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):319-331.
293. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD009638.
294. Jansen SC, Abaraogu UO, Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Teijink JA. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD009638.
295. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, Singh MA. A systematic review of randomized controlled trials: Walking versus alternative exercise prescription as treatment for intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):1-12.
296. Parmenter BJ, Mavros Y, Ritti Dias R, King S, Fiatarone Singh M. 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):452-461.

297. Blears EE, Elias JK, Tapking C, Porter C, Rontoyanni VG. Supervised Resistance Training on Functional Capacity, Muscle Strength and Vascular Function in Peripheral Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(10):2193.
298. 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):1625-1633.
299. Barbosa JP, Farah BQ, Chehuen M, Cucato GG, Farias Júnior JC, Wolosker N, et al. Barriers to physical activity in patients with intermittent claudication. *Int J Behav Med*. 2015;22(1):70-76.
300. Mika P, Konik A, Januszek R, Petriczek T, Mika A, Nowobilski R, et al. Comparison of two treadmill training programs on walking ability and endothelial function in intermittent claudication. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):838-842.
301. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzel LI. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2005;42(4):702-709.
302. Novaković M, Krevel B, Rajković U, Vižintin Cuderman T, Janša Trontelj K, Fras Z, et al. Moderate-pain versus pain-free exercise, walking capacity, and cardiovascular health in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2019;70(1):148-156.
303. Seed SA, Harwood AE, Sinclair J, Pymer S, Caldow E, Ingle L, et al. A Systematic Review of Exercise Prescription in Patients with Intermittent Claudication: Does Pain Matter? *Ann Vasc Surg*. 2021;77:315-323.
304. Birkett ST, Sinclair J, Seed SA, Pymer S, Caldow E, Ingle L, et al. Effects of exercise prescribed at different levels of claudication pain on walking performance in patients with intermittent claudication: a protocol for a randomised controlled trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2022;16:17539447221108817.
305. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Optimal exercise program length for patients with claudication. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1346-1354.
306. Bulmer AC, Coombes JS. Optimising exercise training in peripheral arterial disease. *Sports Med*. 2004;34(14):983-1003.
307. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(12):975-980.
308. Parmenter BJ, Raymond J, Fiatarone Singh MA. The effect of exercise on fitness and performance-based tests of function in intermittent claudication: a systematic review. *Sports Med*. 2013;43(6):513-524.
309. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(2):165-174.
310. Hammond MM, Spring B, Rejeski WJ, Sufit R, Criqui MH, Tian L, et al. Effects of Walking Exercise at a Pace With Versus Without Ischemic Leg Symptoms on Functional Performance Measures in People With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: The LITE Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(15):e025063.
311. 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):e24080.
312. 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):676-687.
313. Veiga C, Pedras S, Oliveira R, Paredes H, Silva I. A systematic review on smartphone use for activity monitoring during exercise therapy in intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2022;76(6):1734-1741.
314. Parmenter BJ, Dieberg G, Phipps G, Smart NA. Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2015;20(1):30-40.

315. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Tejjink 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):1293-1308.e1292.
316. Harwood AE, Smith GE, Cayton T, Broadbent E, Chetter IC. A Systematic Review of the Uptake and Adherence Rates to Supervised Exercise Programs in Patients with Intermittent Claudication. *Ann Vasc Surg.* 2016;34:280-289.
317. de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD001368.
318. Bocalon H, Lehert P, Mosnier M. [Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2001;50(3):175-182.
319. Spengel F, Clement D, Bocalon H, Liard F, Brown T, Lehert P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol.* 2002;21(1):20-27.
320. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012;99(12):1630-1638.
321. Brown T, Forster RB, Cleanthis M, Mikhailidis DP, Stansby G, Stewart M. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD003748.
322. Regensteiner JG, Ware JE, Jr., McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1939-1946.
323. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD005262.
324. Martini R, Ageno W, Amato C, Favaretto E, Porfidia A, Visonà A. Cilostazol for peripheral arterial disease - a position paper from the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine. *Vasa.* 2024;53(2):109-119.
325. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1608-1621.
326. Sallustio F, Rotondo F, Di Legge S, Stanzione P. Cilostazol in the management of atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(3):363-372.
327. Hiatt WR. The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication. *Atheroscler Suppl.* 2005;6(4):21-31.
328. de Backer TL, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3):CD000988.
329. Nicolaï SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Stokmans RA, Broos PP, et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD006888.
330. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD000986.
331. Creager MA, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2008;13(1):5-13.
332. Jéhannin P, Craughwell M, Omarjee L, Donnelly A, Jaquinandi V, Mahé 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):354-363.
333. McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1612-1620.
334. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg.* 2015;61(3 Suppl):54s-73s.
335. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Tejjink JA, Hoffmann WH, et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(18):1936-1944.



336. Eugster T, Marti R, Gurke L, Stierli P. Ten years after arterial bypass surgery for claudication: venous bypass is the primary procedure for TASC C and D lesions. *World J Surg.* 2011;35(10):2328-2331.
337. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training--randomized controlled trial. *Radiology.* 2009;250(2):586-595.
338. Lindgren HIV, Qvarfordt P, Bergman S, Gottsäter A. Primary Stenting of the Superficial Femoral Artery in Patients with Intermittent Claudication Has Durable Effects on Health-Related Quality of Life at 24 Months: Results of a Randomized Controlled Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(6):872-881.
339. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, et al. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(6):680-688.
340. Mazari FA, Khan JA, Samuel N, Smith G, Carradice D, McCollum PC, et al. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *Br J Surg.* 2017;104(1):76-83.
341. Djerf H, Millinger J, Falkenberg M, Jivegard L, Svensson M, Nordanstig J. Absence of Long-Term Benefit of Revascularization in Patients With Intermittent Claudication: Five-Year Results From the IRONIC Randomized Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(1):e008450.
342. Koelemay MJW, van Reijen NS, van Dieren S, Frans FA, Vermeulen EJJ, Buscher H, et al. Editor's Choice - Randomised Clinical Trial of Supervised Exercise Therapy vs. Endovascular Revascularisation for Intermittent Claudication Caused by Iliac Artery Obstruction: The SUPER study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(3):421-429.
343. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, 3rd, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):999-1009.
344. Makris GC, Lattimer CR, Lavidia A, Geroulakos G. Availability of supervised exercise programs and the role of structured home-based exercise in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(6):569-575; discussion 576.
345. Madabhushi V, Davenport D, Jones S, Khoudoud SA, Orr N, Minion D, et al. Revascularization of intermittent claudicants leads to more chronic limb-threatening ischemia and higher amputation rates. *J Vasc Surg.* 2021;74(3):771-779.
346. Klaphake S, de Leur K, Mulder PGH, Ho GH, de Groot HGW, Veen EJ, et al. Life Expectancy and Outcome of Different Treatment Strategies for Critical Limb Ischemia in the Elderly Patients. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:241-248.
347. Pandey A, Banerjee S, Ngo C, Mody P, Marso SP, Brilakis ES, et al. Comparative Efficacy of Endovascular Revascularization Versus Supervised Exercise Training in Patients With Intermittent Claudication: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(7):712-724.
348. Krankenberg H, Sorge I, Zeller T, Tübler T. Percutaneous transluminal angioplasty of infrapopliteal arteries in patients with intermittent claudication: acute and one-year results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(1):12-17.
349. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1798-1809.
350. Dayama A, Tsilimparis N, Kolakowski S, Matolo NM, Humphries MD. Clinical outcomes of bypass-first versus endovascular-first strategy in patients with chronic limb-threatening ischemia due to infrageniculate arterial disease. *J Vasc Surg.* 2019;69(1):156-163 e151.

351. Korhonen M, Biancari F, Söderström M, Arvela E, Halmesmäki K, Albäck A, et al. Femoropopliteal balloon angioplasty vs. bypass surgery for CLI: a propensity score analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(3):378-384.
352. Mohapatra A, Henry JC, Avgerinos ED, Boitet A, Chaer RA, Makaroun MS, et al. Bypass versus endovascular intervention for healing ischemic foot wounds secondary to tibial arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;68(1):168-175.
353. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, Undavalli C, Wang Z, Elamin MB, et al. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016;63(1):244-253 e211.
354. 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(1S):S110-S119.
355. Futchko J, Friedmann P, Phair J, Trestman EB, Denesopolis J, Shariff S, et al. A Propensity-Matched Analysis of Endovascular Intervention versus Open Nonautologous Bypass as Initial Therapy in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2021;75:194-204.
356. Garimella PS, Balakrishnan P, Correa A, Poojary P, Annapureddy N, Chauhan K, et al. Nationwide Trends in Hospital Outcomes and Utilization After Lower Limb Revascularization in Patients on Hemodialysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(20):2101-2110.
357. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Korepta L, Guzman RJ, Wyers MC, et al. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for lower extremity chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2017;66(2):466-475.
358. Singh GD, Brinza EK, Hildebrand J, Waldo SW, Foley TR, Laird JR, et al. Midterm Outcomes After Infrapopliteal Interventions in Patients With Critical Limb Ischemia Based on the TASC II Classification of Below-the-Knee Arteries. *J Endovasc Ther.* 2017;24(3):321-330.
359. 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):382-391.
360. Bodewes TCF, Ultee KHJ, Soden PA, Zettervall SL, Shean KE, Jones DW, et al. Perioperative outcomes of infrainguinal bypass surgery in patients with and without prior revascularization. *J Vasc Surg.* 2017;65(5):1354-1365.e1352.
361. Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:187-208.
362. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9501):1925-1934.
363. Balletshofer B, Böckler D, Diener H, Heckenkamp J, Ito W, Katoh M, et al. Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei Menschen mit Diabetes mellitus. *Die Diabetologie.* 2024;20(2):261-270.
364. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(6):620-627.
365. Sigala F, Georgopoulos S, Langer S, Baunach C, Papalambros E, Sigalas K, et al. Outcome of infrainguinal revascularization for critical limb ischemia in diabetics with end stage renal disease. *Vasa.* 2006;35(1):15-20.
366. Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):220-234.e221-222.
367. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2006;43(4):742-751; discussion 751.

368. Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, Osborne NH, Mills JL, Sr., Bradbury AW, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infrainguinal revascularization. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S120-S134 e123.
369. van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's Choice - The Prognostic Value of the WIfI Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(3):362-371.
370. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(9):931-941.
371. Shirasu T, Takagi H, Gregg A, Kuno T, Yasuhara J, Kent KC, et al. Predictability of the Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) for Technical and Limb Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;64(1):32-40.
372. Premaratne S, Newman J, Hobbs S, Garnham A, Wall M. Meta-analysis of direct surgical versus endovascular revascularization for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2020;72(2):726-737.
373. Salem M, Hosny MS, Francia F, Sallam M, Saratzis A, Saha P, et al. Management of Extensive Aorto-Iliac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 9319 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(10):1518-1535.
374. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2013;20(4):443-455.
375. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Spithoven JH, Buskens E, van Baal JG, et al. Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology.* 2006;238(2):734-744.
376. Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg.* 2013;100(9):1148-1153.
377. 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(12):CD007561.
378. Mwipatayi BP, Sharma S, Daneshmand A, Thomas SD, Vijayan V, Altaf N, et al. Durability of the balloon-expandable covered versus bare-metal stents in the Covered versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2016;64(1):83-94.e81.
379. Mwipatayi BP, Ouriel K, Anwari T, Wong J, Ducasse E, Panneton JM, et al. A systematic review of covered balloon-expandable stents for treating aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2020;72(4):1473-1486.e1472.
380. Bekken JA, Vroegindeweij D, Vos JA, de Vries JPM, Lardenoije J, Petri BJ, et al. Editor's Choice - Two Year Results of the Randomised DISCOVER Trial Comparing Covered Versus Bare Metal Stents in the Common Iliac Artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(3):359-368.
381. Krankenberg H, Zeller T, Ingwersen M, Schmalstieg J, Gissler HM, Nikol S, et al. Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents for Iliac Artery Occlusive Disease: The Randomized ICE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(16):1694-1704.
382. Capoccia L, Rimbau V, da Rocha M. Is femorofemoral crossover bypass an option in claudication? *Ann Vasc Surg.* 2010;24(6):828-832.
383. Mellièrè D, Labastie J, Becquemin JP, Kassab M, Paris E. Proximal anastomosis in aortobifemoral bypass: end-to-end or end-to-side? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1990;31(1):77-80.
384. Ricco JB, Probst H, French University Surgeons A. Long-term results of a multicenter randomized study on direct versus crossover bypass for unilateral iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2008;47(1):45-53; discussion 53-44.
385. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(4):460-471.
386. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1425-1435 e1421.

387. Schrijver AM, Moll FL, De Vries JP. Hybrid procedures for peripheral obstructive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010;51(6):833-843.
388. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, et al. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(5):616-622.
389. Starodubtsev V, Mitrofanov V, Ignatenko P, Gostev A, Preece R, Rabtsun A, et al. Editor's Choice - Hybrid vs. Open Surgical Reconstruction for Iliofemoral Occlusive Disease: A Prospective Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(4):557-565.
390. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2011;53(6):1728-1737.
391. Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J, Temple SE, Vijayan V, Jackson M, et al. A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(6):1561-1570.
392. 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.
393. Boufi M, Ejargue M, Gaye M, Boyer L, Alimi Y, Loundou AD. Systematic review and meta-analysis of endovascular versus open repair for common femoral artery atherosclerosis treatment. *J Vasc Surg*. 2021;73(4):1445-1455.
394. Ballotta E, Gruppo M, Mazzalai F, Da Giau G. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: an 8-year single-center prospective study. *Surgery*. 2010;147(2):268-274.
395. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, Lamuraglia GM, Chung TK, Cambria RP. Common femoral artery occlusive disease: contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2008;48(4):872-877.
396. Chagal KH, Syed MA, Dar T, Mangi MA, Sheikh MA. Systematic Review and Proportional Meta-Analysis of Endarterectomy and Endovascular Therapy with Routine or Selective Stenting for Common Femoral Artery Atherosclerotic Disease. *J Interv Cardiol*. 2019;2019:1593401.
397. Uhl C, Gotzke H, Zeman F, Woronowicz S, Betz T, Topel I, et al. Long-Term Outcome of Common Femoral Artery Endarterectomy In Octogenarians and Non-Octogenarians. *Scand J Surg*. 2021;110(3):400-406.
398. Derksen WJ, Verhoeven BA, van de Mortel RH, Moll FL, de Vries JP. Risk factors for surgical-site infection following common femoral artery endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg*. 2009;43(1):69-75.
399. Gouëffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, Rosset E, Favre JP, Salomon du Mont L, et al. Stenting or Surgery for De Novo Common Femoral Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1344-1354.
400. Linni K, Ugurluoglu A, Hitzl W, Aspalter M, Hölzenbein T. Bioabsorbable stent implantation vs. common femoral artery endarterectomy: early results of a randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2014;21(4):493-502.
401. Giannopoulos S, Lyden SP, Bisdas T, Micari A, Parikh SA, Jaff MR, et al. Endovascular Intervention for the Treatment of Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) D Femoropopliteal Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;22:52-65.
402. Bosiers M, Setacci C, De Donato G, Torsello G, Silveira PG, Deloose K, et al. ZILVERPASS Study: ZILVER PTX Stent vs Bypass Surgery in Femoropopliteal Lesions. *J Endovasc Ther*. 2020;27(2):287-295.
403. Fashandi AZ, Mehaffey JH, Hawkins RB, Kron IL, Upchurch GR, Jr., Robinson WP. Major adverse limb events and major adverse cardiac events after contemporary lower extremity bypass and infrainguinal endovascular intervention in patients with claudication. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1817-1823.
404. 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):139-148.

405. 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):981-995 e910.
406. Zhen Y, Ren H, Chen J, Chang Z, Wang C, Zheng J. Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Coated Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis in Femoropopliteal Artery Disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2022;33(4):368-374 e366.
407. Stella J, Stausberg J, Lichtenberg M, Hoffmann U, Malyar NM, Investigators R. Clinical Characteristics and Current Practice of Endovascular Revascularization in Aorto-Iliac, Femoropopliteal and Infra-Popliteal Lower Extremity Artery Disease-Insights from the RECCORD Registry. *J Clin Med.* 2022;11(20):6074.
408. 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.
409. 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;128:181-188.
410. 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):1320-1328.
411. 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 Endovasc Ther.* 2020;27(2):175-185.
412. 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):e011245.
413. 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):2538-2546.
414. Freisinger E, Koeppel J, Gerss J, Goerlich D, Malyar NM, Marschall U, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2020;41(38):3732-3739.
415. Behrendt CA, Sedrakyan A, Peters F, Kreutzburg T, Schermerhorn M, Bertges DJ, et al. Editor's Choice - Long Term Survival after Femoropopliteal Artery Revascularisation with Paclitaxel Coated Devices: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(4):587-596.
416. Heidemann F, Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, Sedrakyan A, Marschall U, et al. Long Term Outcomes After Revascularisations Below the Knee with Paclitaxel Coated Devices: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(4):549-558.
417. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(15):1472-1483; discussion 1483.
418. Gouëffic Y, Torsello G, Zeller T, Esposito G, Vermassen F, Hausegger KA, et al. Efficacy of a Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stents for Symptomatic Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: Primary Results of the EMINENT Randomized Trial. *Circulation.* 2022;146(21):1564-1576.
419. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):495-504.
420. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, et al. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18(5):613-623.

421. Bosiers M, Peeters P, Tessarek J, Deloose K, Strickler S. The Zilver® PTX® Single Arm Study: 12-month results from the TASC C/D lesion subgroup. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013;54(1):115-122.
422. Müller-Hülsbeck S, Benko A, Soga Y, Fujihara M, Iida O, Babaev A, et al. Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(3):368-375.
423. 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. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):42-59.
424. Bausback Y, Wittig T, Schmidt A, Zeller T, Bosiers M, Peeters P, et al. Drug-Eluting Stent Versus Drug-Coated Balloon Revascularization in Patients With Femoropopliteal Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):667-679.
425. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1320-1327.
426. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(1):25-32.
427. Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2013;58(2):386-395.e384.
428. Saxon RR, Chervu A, Jones PA, Bajwa TK, Gable DR, Soukas PA, et al. Heparin-bonded, expanded polytetrafluoroethylene-lined stent graft in the treatment of femoropopliteal artery disease: 1-year results of the VIPER (Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease) trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(2):165-173; quiz 174.
429. Böhme T, Noory E, Brechtel K, Scheinert D, Bosiers M, Beschorner U, et al. Heparin-Bonded Stent-Graft for the Treatment of TASC II C and D Femoropopliteal Lesions: 36-Month Results of the Viabahn 25 cm Trial. *J Endovasc Ther*. 2021;28(2):222-228.
430. Kedora J, Hohmann S, Garrett W, Munschaur C, Theune B, Gable D. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):10-16; discussion 16.
431. McQuade K, Gable D, Hohman S, Pearl G, Theune B. Randomized comparison of ePTFE/nitinol self-expanding stent graft vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2009;49(1):109-115, 116.e101-109; discussion 116.
432. Reijnen M, van Walraven LA, Fritschy WM, Lensvelt MMA, Zeebregts CJ, Lemson MS, et al. 1-Year Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Heparin-Bonded Endoluminal to Femoropopliteal Bypass. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(22):2320-2331.
433. Dias-Neto M, Matschuck M, Bausback Y, Banning-Eichenseher U, Steiner S, Branzan D, et al. Endovascular Treatment of Severely Calcified Femoropopliteal Lesions Using the "Pave-and-Crack" Technique: Technical Description and 12-Month Results. *J Endovasc Ther*. 2018;25(3):334-342.
434. Arena FJ. Arterial kink and damage in normal segments of the superficial femoral and popliteal arteries abutting nitinol stents--a common cause of late occlusion and restenosis? A single-center experience. *J Invasive Cardiol*. 2005;17(9):482-486.
435. Avisse C, Marcus C, Ouedraogo T, Delattre JF, Menanteau B, Flament JB. Anatomico-radiological study of the popliteal artery during knee flexion. *Surg Radiol Anat*. 1995;17(3):255-262.
436. Babalik E, Gülbaran M, Gürmen T, Oztürk S. Fracture of popliteal artery stents. *Circ J*. 2003;67(7):643-645.

437. Schulte KL, Kralj I, Gissler HM, Bagnaschino LA, Buschmann I, Pernes JM, et al. MISAGO 2: one-year outcomes after implantation of the Misago self-expanding nitinol stent in the superficial femoral and popliteal arteries of 744 patients. *J Endovasc Ther.* 2012;19(6):774-784.
438. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Braunlich S, Ulrich M, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):312-315.
439. MacTaggart J, Poulson W, Seas A, Deegan P, Lomneth C, Desyatova A, et al. Stent Design Affects Femoropopliteal Artery Deformation. *Ann Surg.* 2019;270(1):180-187.
440. Bishu K, Armstrong EJ. Supera self-expanding stents for endovascular treatment of femoropopliteal disease: a review of the clinical evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:387-395.
441. Wong G, Lahsaei S, Aoun J, Garcia LA. Management of common femoral artery occlusive disease: A review of endovascular treatment strategies and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(3):514-521.
442. Wardle BG, Ambler GK, Radwan RW, Hinchliffe RJ, Twine CP. Atherectomy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD006680.
443. Ramkumar N, Martinez-Cambor P, Columbo JA, Osborne NH, Goodney PP, O'Malley AJ. Adverse Events After Atherectomy: Analyzing Long-Term Outcomes of Endovascular Lower Extremity Revascularization Techniques. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12):e012081.
444. Zeller T, Langhoff R, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Blessing E, Amann-Vesti B, et al. Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency: Twelve-Month Results of the DEFINITIVE AR Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):e004848.
445. Rocha-Singh KJ, Sachar R, DeRubertis BG, Nolte-Ernsting CCA, Winscott JG, Krishnan P, et al. Directional atherectomy before paclitaxel coated balloon angioplasty in complex femoropopliteal disease: The VIVA REALITY study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(3):549-558.
446. Abusnina W, Al-Abdouh A, Radaideh Q, Kanmanthareddy A, Shishehbor MH, White CJ, et al. Atherectomy Plus Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Disease Compared to Balloon Angioplasty Alone: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions.* 2022;1(6):100436.
447. 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):253-261.
448. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(5):CD001487.
449. Albers M, Battistella VM, Romiti M, Rodrigues AAE, Pereira CAB. Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *Journal of Vascular Surgery.* 2003;37(6):1263-1269.
450. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32(2):268-277.
451. 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):649-661.
452. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Eikelboom BC. Risk factors for occlusion of infrainguinal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(2):118-124.
453. Arvela E, Venermo M, Soderstrom M, Alback A, Lepantalo M. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(3):396-403.
454. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CAB. Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *Journal of Vascular Surgery.* 2005;42(3):449-455.

455. McPhee JT, Barshes NR, Ozaki CK, Nguyen LL, Belkin M. Optimal conduit choice in the absence of single-segment great saphenous vein for below-knee popliteal bypass. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1008-1014.
456. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(4):357-362.
457. van Det RJ, Vriens BH, van der Palen J, Geelkerken RH. Dacron or ePTFE for femoro-popliteal above-knee bypass grafting: short- and long-term results of a multicentre randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(4):457-463.
458. Larena-Avellaneda A, Russmann S, Fein M, Debus ES. Prophylactic use of the silver-acetate-coated graft in arterial occlusive disease: a retrospective, comparative study. *J Vasc Surg.* 2009;50(4):790-798.
459. Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, et al. The Scandinavian Propaten<sup>®</sup> trial - 1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses - a randomised clinical controlled multi-centre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(5):668-673.
460. Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD001487.
461. Twine CP, Williams IM, Fligelstone LJ. Systematic review and meta-analysis of vein cuffs for below-knee synthetic bypass. *Br J Surg.* 2012;99(9):1195-1202.
462. Khalil AA, Boyd A, Griffiths G. Interposition vein cuff for infragenicular prosthetic bypass graft. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):CD007921.
463. Debus ES, Larena-Avellaneda A, Heimlich F, Goertz J, Fein M. Alloplastic bypass material below the knee: actual rationale. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2013;54(1 Suppl 1):159-166.
464. Tiek J, Remy P, Sabbe T, D'Hont C, Houthoofd S, Daenens K, et al. Laparoscopic versus open approach for aortobifemoral bypass for severe aorto-iliac occlusive disease--a multicentre randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(6):711-715.
465. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, Harrington DP. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making.* 1994;14(1):71-81.
466. Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg.* 2006;44(3):510-517.
467. Berglund J, Björck M, Elfström J. Long-term results of above knee femoro-popliteal bypass depend on indication for surgery and graft-material. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(4):412-418.
468. Neufang A, Espinola-Klein C, Dorweiler B, Messow CM, Schmiedt W, Vahl CF. Femoropopliteal prosthetic bypass with glutaraldehyde stabilized human umbilical vein (HUV). *J Vasc Surg.* 2007;46(2):280-288.
469. Rother U, Gruber M, Behrendt CA, Gunther J, Lang W, Meyer A. Outcomes and Fate of the Distal Landing Zone Compared Between Prosthetic and Autologous Grafts After Infra-Inguinal Graft Occlusions. *Front Surg.* 2022;9:811126.
470. Stavroulakis K, Schwindt A, Torsello G, Stachmann A, Hericks C, Bosiers MJ, et al. Directional Atherectomy With Antirestenotic Therapy vs Drug-Coated Balloon Angioplasty Alone for Isolated Popliteal Artery Lesions. *J Endovasc Ther.* 2017;24(2):181-188.
471. Rastan A, Krankenberg H, Baumgartner I, Blessing E, Müller-Hülsbeck S, Pilger E, et al. Stent placement versus balloon angioplasty for the treatment of obstructive lesions of the popliteal artery: a prospective, multicenter, randomized trial. *Circulation.* 2013;127(25):2535-2541.
472. Peregrin JH, Koznar B, Kovác J, Lastovicková J, Novotný J, Vedlich D, et al. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(4):720-725.
473. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Hon JJ, Guzman RJ, Wyers MC, et al. Clinical results of single-vessel versus multiple-vessel infrapopliteal intervention. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1675-1681.
474. Huizing E, Schreve MA, de Vries JPM, Ferraresi R, Kum S, Ünlü Ç. Below-the-Ankle Angioplasty in Patients with Critical Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(9):1361-1368.e1362.



475. Nakama T, Watanabe N, Haraguchi T, Sakamoto H, Kamoi D, Tsubakimoto Y, et al. Clinical Outcomes of Pedal Artery Angioplasty for Patients With Ischemic Wounds: Results From the Multicenter RENDEZVOUS Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(1):79-90.
476. Troisi N, Guidotti A, Turini F, Lombardi R, Falciani F, Baggione C, et al. Influence of pedal arch quality on 5-year survival and limb salvage in patients with diabetic foot ulcers undergoing peripheral angiography. *Vascular.* 2022;30(5):848-855.
477. Taylor GI, Palmer JH. 'Angiosome theory'. *Br J Plast Surg.* 1992;45(4):327-328.
478. Alexandrescu VA, Hubermont G, Philips Y, Guillaumie B, Ngongang C, Vandebosche P, et al. Selective primary angioplasty following an angiosome model of reperfusion in the treatment of Wagner 1-4 diabetic foot lesions: practice in a multidisciplinary diabetic limb service. *J Endovasc Ther.* 2008;15(5):580-593.
479. Alexandrescu V, Vincent G, Azdad K, Hubermont G, Ledent G, Ngongang C, et al. A reliable approach to diabetic neuroischemic foot wounds: below-the-knee angiosome-oriented angioplasty. *J Endovasc Ther.* 2011;18(3):376-387.
480. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):367-373.
481. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T, et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(6):830-836.
482. Varela C, Acin F, De Haro J, Michel I. The role of foot collateral vessels on angiosome-oriented revascularization. *Ann Transl Med.* 2017;5(21):431.
483. Biancari F, Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(5):517-522.
484. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JG, Lepantalo MJ, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 2013;58(3):814-826.
485. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3276.
486. 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 Suppl 1:e3279.
487. Acin F, Varela C, Lopez de Maturana I, de Haro J, Bleda S, Rodriguez-Padilla J. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:270539.
488. Bolia A, Sayers RD, Thompson MM, Bell PR. Subintimal and intraluminal recanalisation of occluded crural arteries by percutaneous balloon angioplasty. *Eur J Vasc Surg.* 1994;8(2):214-219.
489. Nydahl S, Hartshorne T, Bell PR, Bolia A, London NJ. Subintimal angioplasty of infrapopliteal occlusions in critically ischaemic limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14(3):212-216.
490. Vraux H, Hammer F, Verhelst R, Goffette P, Vandeleene B. Subintimal angioplasty of tibial vessel occlusions in the treatment of critical limb ischaemia: mid-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(5):441-446.
491. Ingle H, Nasim A, Bolia A, Fishwick G, Naylor R, Bell PR, et al. Subintimal angioplasty of isolated infragenicular vessels in lower limb ischemia: long-term results. *J Endovasc Ther.* 2002;9(4):411-416.
492. Tartari S, Zattoni L, Rolma G, Sacco A. Subintimal angioplasty of infrapopliteal artery occlusions in the treatment of critical limb ischaemia. Short-term results. *Radiol Med.* 2004;108(3):265-274.
493. Vraux H, Bertoncetto N. Subintimal angioplasty of tibial vessel occlusions in critical limb ischaemia: a good opportunity? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(6):663-667.
494. Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(4):687-697.

495. Korosoglou G, Schmidt A, Lichtenberg M, Torsello G, Grözinger G, Mustapha J, et al. Crossing Algorithm for Infrapopliteal Chronic Total Occlusions: An Interdisciplinary Expert Opinion Statement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(3):317-331.
496. 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 Endovasc Ther.* 2018;25(3):345-352.
497. Grözinger G, Hallecker J, Grosse U, Syha R, Ketelsen D, Brechtel K, et al. Tibiopodal and distal femoral retrograde vascular access for challenging chronic total occlusions: predictors for technical success, and complication rates in a large single-center cohort. *Eur Radiol.* 2021;31(1):535-542.
498. Huppert P, Gross-Fengels W, Debus ES. Verschlusskrankung der kruropedalen Arterien: Perkutane Angioplastie. In: Debus ES, Gross-Fengels W, editors. *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*: Springer Deutschland; 2020. p. 911-928.
499. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-342.
500. Soder HK, Manninen HI, Jaakkola P, Matsi PJ, Rasanen HT, Kaukanen E, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(8):1021-1031.
501. Sadek M, Ellozy SH, Turnbull IC, Lookstein RA, Marin ML, Faries PL. Improved outcomes are associated with multilevel endovascular intervention involving the tibial vessels compared with isolated tibial intervention. *J Vasc Surg.* 2009;49(3):638-643; discussion 643-634.
502. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, et al. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):834-842.
503. Boyer L, Therre T, Garcier JM, Perez N, Ravel A, Privat C, et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty for limb salvage. *Acta Radiol.* 2000;41(1):73-77.
504. Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):466-475.
505. Johansen KL, Garimella PS, Hicks CW, Kalra PA, Kelly DM, Martens S, et al. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;100(1):35-48.
506. 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):331-340 e334.
507. Ortmann J, Gahl B, Diehm N, Dick F, Traupe T, Baumgartner I. Survival benefits of revascularization in patients with critical limb ischemia and renal insufficiency. *J Vasc Surg.* 2012;56(3):737-745.e731.
508. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Vermassen F. Angioplasty or primary stenting for infrapopliteal lesions: results of a prospective randomized trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(2):260-269.
509. Brodmann M, Froehlich H, Dorr A, Gary T, Portugaller RH, Deutschmann H, et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting in infrapopliteal arteries in critical limb ischemia. *Vasa.* 2011;40(6):482-490.
510. Biondi-Zoccai GG, Sangiorgi G, Lotrionte M, Feiring A, Commeau P, Fusaro M, et al. Infragenicular stent implantation for below-the-knee atherosclerotic disease: clinical evidence from an international collaborative meta-analysis on 640 patients. *J Endovasc Ther.* 2009;16(3):251-260.
511. Yang X, Lu X, Ye K, Li X, Qin J, Jiang M. Systematic review and meta-analysis of balloon angioplasty versus primary stenting in the infrapopliteal disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2014;48(1):18-26.
512. Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013;128(6):615-621.

513. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1568-1576.
514. Zeller T, Beschorner U, Pilger E, Bosiers M, Deloose K, Peeters P, et al. Paclitaxel-Coated Balloon in Infrapopliteal Arteries: 12-Month Results From the BIOLUX P-II Randomized Trial (BIOTRONIK'S-First in Man study of the Paseo-18 LUX drug releasing PTA Balloon Catheter vs. the uncoated Paseo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(12):1614-1622.
515. Zeller T, Micari A, Scheinert D, Baumgartner I, Bosiers M, Vermassen FEG, et al. The IN.PACT DEEP Clinical Drug-Coated Balloon Trial: 5-Year Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(4):431-443.
516. Haddad SE, Shishani JM, Qtaish I, Rawashdeh MA, Qtaishat BS. One Year Primary Patency of Infrapopliteal Angioplasty Using Drug- Eluting Balloons: Single Center Experience at King Hussein Medical Center. *J Clin Imaging Sci.* 2017;7:31.
517. Mustapha JA, Brodmann M, Geraghty PJ, Saab F, Settlage RA, Jaff MR. Drug-Coated vs Uncoated Percutaneous Transluminal Angioplasty in Infrapopliteal Arteries: Six-Month Results of the Lutonix BTK Trial. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(8):205-211.
518. Cassese S, Ndrepepa G, Liistro F, Fanelli F, Kufner S, Ott I, et al. Drug-Coated Balloons for Revascularization of Infrapopliteal Arteries: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(10):1072-1080.
519. Wu R, Tang S, Wang M, Li Z, Yao C, Wang S. Drug-eluting balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arterial disease: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg.* 2016;35:88-94.
520. Ipema J, Huizing E, Schreve MA, de Vries JPM, Ünlü Ç. Editor's Choice - 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):265-275.
521. 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):202-212.
522. Falkowski A, Poncyłjusz W, Wilk G, Szczerbo-Trojanowska M. The evaluation of primary stenting of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in the treatment of atherosclerotic lesions of crural arteries. *Eur Radiol.* 2009;19(4):966-974.
523. Tepe G, Schmehl J, Heller S, Brechtel K, Heuschmid M, Fenchel M, et al. Drug eluting stents versus PTA with GP IIb/IIIa blockade below the knee in patients with current ulcers--The BELOW Study. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2010;51(2):203-212.
524. Rastan A, Tepe G, Krankenberg H, Zahorsky R, Beschorner U, Noory E, et al. Sirolimus-eluting stents vs. bare-metal stents for treatment of focal lesions in infrapopliteal arteries: a double-blind, multi-centre, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2274-2281.
525. Rastan A, Brechtel K, Krankenberg H, Zahorsky R, Tepe G, Noory E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of infrapopliteal arteries reduce clinical event rate compared to bare-metal stents: long-term results from a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(7):587-591.
526. Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):390-398.
527. Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, Koppensteiner R, Commeau P, Bosiers M, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2290-2295.
528. Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial

- occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(9):1048-1056.
529. Spreen MI, Martens JM, Hansen BE, Knippenberg B, Verhey E, van Dijk LC, et al. Percutaneous Transluminal Angioplasty and Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia (PADI) Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(2):e002376.
530. Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, van Dijk LC, de Vries JPM, Vos JA, et al. Long-Term Follow-up of the PADI Trial: Percutaneous Transluminal Angioplasty Versus Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e004877.
531. Katsanos K, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Karnabatidis D, Sabharwal T, Siablis D. Systematic review of infrapopliteal drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(3):645-658.
532. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, Ott I, et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1284-1293.
533. Varcoe RL, Paravastu 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):121-135.
534. Abdullah O, Omran J, Enezate T, Mahmud E, Shammas N, Mustapha J, et al. Percutaneous angioplasty versus atherectomy for treatment of symptomatic infra-popliteal arterial disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(4):423-428.
535. Jayet J, Coscas R, Heim F, Goeau-Brissonniere O, Javerliat I, Chakfe N, et al. Laser Uses in Noncoronary Arterial Disease. *Ann Vasc Surg.* 2019;57:229-237.
536. Sultan S, Tawfik W, Hynes N. Cool excimer laser-assisted angioplasty (CELA) and tibial balloon angioplasty (TBA) in management of infragenicular arterial occlusion in critical lower limb ischemia (CLI). *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(3):179-191.
537. Chow CY, Mathlouthi A, Zarrintan S, Swafford EP, Siracuse JJ, Malas MB. Outcomes of elective peripheral endovascular interventions for peripheral arterial disease performed in hospital outpatient departments, ambulatory surgical centers and office-based labs. *J Vasc Surg.* 2023;77(6):1732-1740.
538. Rodway A, Stafford M, Wilding S, Ntagiantas N, Patsiogiannis V, Allan C, et al. Day case angioplasty in a secondary care setting - initial experience. *Vasa.* 2021;50(3):202-208.
539. Haqqani MH, Alonso A, Kobzeva-Herzog A, Farber A, King EG, Meltzer AJ, et al. Variations in Practice Patterns for Peripheral Vascular Interventions Across Clinical Settings. *Ann Vasc Surg.* 2023;92:24-32.
540. Thieme M, Krankenberg H, Schilling T, Betge S, Korosoglou G, Rammos C, et al. Endovascular interventions in outpatient care. *Vasa.* 2023;52(3):141-146.
541. Farber A, Menard MT, Conte MS, Rosenfield K, Schermerhorn M, Schanzer A, et al. Prosthetic Conduits have Worse Outcomes compared to Great Saphenous Vein Conduits in Femoropopliteal and Infrapopliteal Bypass in Patients with Chronic Limb Threatening Ischemia. *J Vasc Surg.* 2024.
542. van der Feen C, Neijens FS, Kanters SD, Mali WP, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(5):366-370.
543. Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31(1):59-63.
544. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, et al. Chapter II: Diagnostic methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42 Suppl 2:S13-32.
545. Haider SN, Kavanagh EG, Forlee M, Colgan MP, Madhavan P, Moore DJ, et al. Two-year outcome with preferential use of infrainguinal angioplasty for critical ischemia. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):504-512.
546. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Pereira CAB. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *Journal of Vascular Surgery.* 2006;43(3):498-503.

547. Veith FJ, Gupta SK, Samson RH, Flores SW, Janko G, Scher LA. Superficial femoral and popliteal arteries as inflow sites for distal bypasses. *Surgery*. 1981;90(6):980-990.
548. Brochado-Neto FC, Cury MV, Bonadiman SS, Matiello MF, Tiossi SR, Godoy MR, et al. Vein bypasses to branches of pedal arteries. *J Vasc Surg*. 2012;55(3):746-752.
549. Bergamini TM, George SM, Jr., Massey HT, Henke PK, Klamer TW, Lambert GE, Jr., et al. Pedal or peroneal bypass: which is better when both are patent? *J Vasc Surg*. 1994;20(3):347-355; discussion 355-346.
550. Albers M, Romiti M, Pereira CAB, Antonini M, Wulkan M. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc*. 2004;28(5):462-472.
551. Teodorescu VJ, Chun JK, Morrissey NJ, Faries PL, Hollier LH, Marin ML. Radial artery flow-through graft: a new conduit for limb salvage. *J Vasc Surg*. 2003;37(4):816-820.
552. Meyer A, Boxberger E, Behrendt CA, Yagshyyev S, Welk I, Lang W, et al. Long-Term Outcomes of Extra-Anatomic Femoro-Tibial Bypass Reconstructions in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Clin Med*. 2022;11(5):1237.
553. Rother U, Lang W, Horch RE, Ludolph I, Meyer A, Gefeller O, et al. Pilot Assessment of the Angiosome Concept by Intra-operative Fluorescence Angiography After Tibial Bypass Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):215-221.
554. Rother U, Krenz K, Lang W, Horch RE, Schmid A, Heinz M, et al. Immediate changes of angiosome perfusion during tibial angioplasty. *J Vasc Surg*. 2017;65(2):422-430.
555. Spillerova K, Biancari F, Leppaniemi A, Alback A, Soderstrom M, Venermo M. Differential impact of bypass surgery and angioplasty on angiosome-targeted infrapopliteal revascularization. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(4):412-419.
556. Spillerova K, Settembre N, Biancari F, Alback A, Venermo M. Angiosome Targeted PTA is More Important in Endovascular Revascularisation than in Surgical Revascularisation: Analysis of 545 Patients with Ischaemic Tissue Lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):567-575.
557. Soderstrom M, Alback A, Biancari F, Lappalainen K, Lepantalo M, Venermo M. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2013;57(2):427-435.
558. Reekers JA, Lammer J. Diabetic foot and PAD: the endovascular approach. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:36-39.
559. Kim KG, Meshkin DH, Tirrell AR, Bekeny JC, Tefera EA, Fan KL, et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular angiosomal revascularization in the setting of collateral vessels. *J Vasc Surg*. 2021;74(4):1406-1416.e1403.
560. Bekeny JC, Alfawaz A, Day J, Naz I, Attinger CE, Fan KL, et al. Indirect Endovascular Revascularization via Collaterals: A New Classification to Predict Wound Healing and Limb Salvage. *Ann Vasc Surg*. 2021;73:264-272.
561. 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. *Ann Vasc Surg*. 2022;81:1-21.
562. Lu XW, Idu MM, Ubbink DT, Legemate DA. Meta-analysis of the clinical effectiveness of venous arterialization for salvage of critically ischaemic limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(5):493-499.
563. Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P, Chandra V, Prent A, Lee J, et al. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg*. 2020;71(6):2152-2160.
564. Kum S, Huizing E, Schreve MA, Ünlü Ç, Ferraresi R, Samarakoon LB, et al. Percutaneous deep venous arterialization in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(5):665-669.
565. Kum S, Tan YK, Schreve MA, Ferraresi R, Varcoe RL, Schmidt A, et al. Midterm Outcomes From a Pilot Study of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther*. 2017;24(5):619-626.

566. Clair DG, Mustapha JA, Shishehbor MH, Schneider PA, Henao S, Bernardo NN, et al. PROMISE I: Early feasibility study of the LimFlow System for percutaneous deep vein arterialization in non-option chronic limb-threatening ischemia: 12-month results. *J Vasc Surg.* 2021;74(5):1626-1635.
567. Shishehbor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF, Dua A, Martinez-Trabal JL, Bunte MC, et al. Transcatheter Arterialization of Deep Veins in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med.* 2023;388(13):1171-1180.
568. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2016;64(1):e1-e21.
569. Houliand K, Christensen J, Hallenberg C, Jepsen JM. Early results from an angiosome-directed open surgical technique for venous arterialization in patients with critical lower limb ischemia. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4(1).
570. Schreve MA, Minnee RC, Bosma J, Leijdekkers VJ, Idu MM, Vahl AC. Comparative study of venous arterialization and pedal bypass in a patient cohort with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(5):1123-1127.
571. Djoric P, Zeleskov-Djoric J, Stanisavljevic DM, Markovic ZD, Zivkovic V, Vuletic M, et al. Distal venous arterialization and reperfusion injury: focus on oxidative status. *Eur Surg Res.* 2012;48(4):200-207.
572. Casella IB, Brochado-Neto FC, Sandri Gde A, Kalaf MJ, Godoy MR, Costa VS, et al. Outcome analysis of infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty and bypass graft surgery with nonreversed saphenous vein for individuals with critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2010;44(8):625-632.
573. Chen SL, Whealon MD, Kabutey NK, Kuo IJ, Sgroi MD, Fujitani RM. Outcomes of open and endovascular lower extremity revascularization in active smokers with advanced peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;65(6):1680-1689.
574. Bodewes TCF, Darling JD, Deery SE, O'Donnell TFX, Pothof AB, Shean KE, et al. Patient selection and perioperative outcomes of bypass and endovascular intervention as first revascularization strategy for infrainguinal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):206-216.e202.
575. Mohapatra A, Boitet A, Malak O, Henry JC, Avgerinos ED, Makaroun MS, et al. Peroneal bypass versus endovascular peroneal intervention for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(1):148-155.
576. Karanth VK, Karanth TK, Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD011519.
577. 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(4):CD009366.
578. 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 Health.* 2020;23(5):656-665.
579. Jacobs MJ, Jörning PJ, Beckers RC, Ubbink DT, van Kleef M, Slaaf DW, et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg.* 1990;12(3):354-360.
580. Nachbur B, Gersbach P, Hasdemir M. Spinal cord stimulation for unreconstructible chronic limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg.* 1994;8(4):383-388.
581. Kufe TM, Pintea B, Vatter H. Is Spinal Cord Stimulation Useful and Safe for the Treatment of Chronic Pain of Ischemic Origin? A Review. *Clin J Pain.* 2016;32(1):7-13.
582. Cook AW, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med.* 1976;76(3):366-368.
583. Kumar K, Toth C, Nath RK, Verma AK, Burgess JJ. Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study. *J Neurosurg.* 1997;86(4):662-669.

584. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H. Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES Study Group. *Lancet*. 1999;353(9158):1040-1044.
585. Jivegård LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995;9(4):421-425.
586. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group. *Eur J Pain*. 2000;4(2):173-184.
587. Amann W, Berg P, Gersbach P, Gamain J, Raphael JH, Ubbink DT, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26(3):280-286.
588. Ubbink DT, Vermeulen H, Spincemaille GH, Gersbach PA, Berg P, Amann W. Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischaemia. *Br J Surg*. 2004;91(8):948-955.
589. Piedade GS, Vesper J, Reichstein D, Dauphin AK, Damirchi S. Spinal cord stimulation in non-reconstructable critical limb ischemia: a retrospective study of 71 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(4):967-973.
590. Gersbach PA, Argitis V, Gardaz JP, von Segesser LK, Haesler E. Late outcome of spinal cord stimulation for unreconstructable and limb-threatening lower limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(6):717-724.
591. Cyrek AE, Henn N, Meinhardt F, Lainka M, Pacha A, Paul A, et al. Improving Limb Salvage for Chronic Limb-Threatening Ischemia With Spinal Cord Stimulation: A Retrospective Analysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;55(4):367-373.
592. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(6):687-698.
593. Deer TR, Russo MA, Grider JS, Pope J, Rigoard P, Hagedorn JM, et al. The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC): Recommendations for Surgical Technique for Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. 2022;25(1):1-34.
594. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg*. 2014;60(6):1535-1541.
595. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2253-2265.
596. 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):372-380.e315.
597. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG, Participants V. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation*. 2005;112(13):1985-1991.
598. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004;25(1):17-24.
599. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
600. Hussain MA, Al-Omran M, Mamdani M, Eisenberg N, Premji A, Saldanha L, et al. Efficacy of a Guideline-Recommended Risk-Reduction Program to Improve Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Peripheral Arterial Disease. *JAMA Surg*. 2016;151(8):742-750.
601. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000697.

602. Hata Y, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Tsujimura T, et al. Impact of Guideline-Directed Medical Therapy on 10-Year Mortality after Revascularization for Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(6):663-674.
603. Frank U, Nikol S, Belch J. 5 Conservative treatment for PAD - Risk factor management. *Vasa.* 2019;48(Suppl 102):1-12.
604. Mazzolai L, Belch J, Venermo M, Aboyans V, Brodmann M, Bura-Rivière A, et al. Exercise therapy for chronic symptomatic peripheral artery disease. *Eur Heart J.* 2024;45(15):1303-1321.
605. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V. 2023. Verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3399/DMP-A-RL\\_2023-11-16\\_iK-2024-03-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3399/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-03-09.pdf). Zugriff am 30.04.2024
606. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, Version 6.0 AWMF-Register Nr. nvl-004. 2022. Verfügbar unter [www.leitlinien.de/khk](http://www.leitlinien.de/khk). Zugriff am 24.03.2024
607. Rejeski WJ, Spring B, Domanchuk K, Tao H, Tian L, Zhao L, et al. A group-mediated, home-based physical activity intervention for patients with peripheral artery disease: effects on social and psychological function. *J Transl Med.* 2014;12:29.
608. Falk J, Haaf HG, Brunger M. [Rehabilitation of Patients with Peripheral Arterial Disease in the Context of Guideline Recommendations]. *Rehabilitation (Stuttg).* 2019;58(4):225-233.
609. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:8295054.
610. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 2009;120(21):2053-2061.
611. Kalbaugh CA, Loehr L, Wruck L, Lund JL, Matsushita K, Bengtson LGS, et al. Frequency of Care and Mortality Following an Incident Diagnosis of Peripheral Artery Disease in the Inpatient or Outpatient Setting: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8):e007332.
612. Mohammedi K, Potier L, Belhatem N, Matallah N, Hadjadj S, Roussel R, et al. Lower-extremity amputation as a marker for renal and cardiovascular events and mortality in patients with long standing type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:5.
613. Pereg D, Elis A, Neuman Y, Mosseri M, Segev D, Granek-Catarivas M, et al. Comparison of mortality in patients with coronary or peripheral artery disease following the first vascular intervention. *Coron Artery Dis.* 2014;25(1):79-82.
614. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorceyca K, Iorga Ş R, Ansell D. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis.* 2018;268:99-107.
615. Sharma S, Thapa R, Jeevanantham V, Myers T, Hu C, Brimacombe M, et al. Comparison of lipid management in patients with coronary versus peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1320-1325.
616. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):682-690.
617. Scierka LE, Mena-Hurtado C, Ahmed ZV, Yousef S, Arham A, Grimshaw AA, et al. The association of depression with mortality and major adverse limb event outcomes in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;320:169-177.
618. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med.* 2007;120(9):799-806.
619. Brand W. [Ambulatory rehabilitation--usefulness and cost savings]. *Versicherungsmedizin.* 1995;47(3):95-96.
620. Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. S3-Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation (LL-KardReha) im deutschsprachigen Raum



- Europas, Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH), Langversion - Teil 1, Version 1.1 AWMF Registernummer: 133-001. 2020. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/133-001l\\_S3-Kardiologische-Rehabilitation-in-D-A-CH\\_2020-12\\_verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/133-001l_S3-Kardiologische-Rehabilitation-in-D-A-CH_2020-12_verlaengert.pdf). Zugriff am 20.06.2024
621. 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.
622. Deutsche Rentenversicherung. Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung. Sozialmedizinische Beurteilung von Menschen mit arteriellen Gefäßkrankheiten. 2013. Verfügbar unter [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos\\_fuer\\_aerzte/begutachtung/leitlinie\\_arterielle\\_gefasskrankheiten.html](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinie_arterielle_gefasskrankheiten.html).
623. Sektion Physikalische Medizin und Rehabilitation der DGOOC, Vereinigung Technische Orthopädie (VTO) der DGOOC. Rehabilitation nach Majoramputation an der unteren Extremität (proximal des Fußes). Version 14 AWMF-Register Nr. 033/044. 2019. Verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-044l\\_S2k\\_Rehabilitation\\_Majoramputation-untere\\_Extremitaet\\_2019-09\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-044l_S2k_Rehabilitation_Majoramputation-untere_Extremitaet_2019-09_01.pdf). Zugriff am 30.04.2024
624. Dertwinkel R, Tryba M, Zenz M. Sympathische Reflekdystrophie, Stumpf- und Phantomschmerz. *Dtsch Arztebl*. 1994;91:1275-1281.
625. Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen e.V., der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., und der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V. Abgrenzungskriterien der Geriatrie; Version V1.3 2004. Verfügbar unter [http://www.geriatrie-drug.de/public/docs/Abgrenzungskriterien\\_Geriatrie\\_V13\\_16-03-04.pdf](http://www.geriatrie-drug.de/public/docs/Abgrenzungskriterien_Geriatrie_V13_16-03-04.pdf) Zugriff am 24.04.2024
626. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(10):566-573.
627. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence and incidence of cardiovascular disease in 1160 older men and 2464 older women in a long-term health care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(1):M45-46.
628. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH, Burke GL, Bittner V, Gottdiener JS, et al. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1233-1239.
629. Paris BE, Libow LS, Halperin JL, Mulvihill MN. The prevalence and one-year outcome of limb arterial obstructive disease in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(7):607-612.
630. McDermott MM, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. *Circulation*. 2000;101(9):1007-1012.
631. Hafner J, Schaad I, Schneider E, Seifert B, Burg G, Cassina PC. Leg ulcers in peripheral arterial disease (arterial leg ulcers): impaired wound healing above the threshold of chronic critical limb ischemia. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):1001-1008.
632. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(10):1255-1256.
633. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-156.
634. Yannoutsos A, Lin F, Gaisset R, Jaillette C, Lazareth I, Emmerich J, et al. Characteristics and outcomes of octogenarians with revascularized critical limb ischemia: Impact of altered cardiac function for early mortality. *J Med Vasc*. 2021;46(5-6):224-231.
635. Roijers JP, Rakke YS, Hopmans CJ, Buimer MG, Ho GH, de Groot HGW, et al. A mortality prediction model for elderly patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2020;71(6):2065-2072 e2062.
636. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. Clinical Frailty Scale. 2020. Verfügbar unter [https://www.dggeriatrie.de/images/Bilder/PosterDownload/200331\\_DGG\\_Platat\\_A4\\_Clinical\\_Frailty\\_Scale\\_CFS.pdf](https://www.dggeriatrie.de/images/Bilder/PosterDownload/200331_DGG_Platat_A4_Clinical_Frailty_Scale_CFS.pdf). Zugriff am 26.04.2024

637. Klaphake S, de Leur K, Mulder PG, Ho GH, de Groot HG, Veen EJ, et al. Mortality after major amputation in elderly patients with critical limb ischemia. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1985-1992.
638. Vogel TR, Petroski GF, Kruse RL. Functional status of elderly adults before and after interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):350-358.
639. Dinga Madou I, Slade MD, Orion KC, Sarac T, Ochoa Char CI. The Impact of Functional Status on the Outcomes of Endovascular Lower Extremity Revascularization for Critical Limb Ischemia in the Elderly. *Ann Vasc Surg*. 2017;45:42-48.
640. Takeji Y, Yamaji K, Tomoi Y, Okazaki J, Tanaka K, Nagae A, et al. Impact of Frailty on Clinical Outcomes in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(7):e006778.
641. Shah R, Attwood K, Arya S, Hall DE, Johanning JM, Gabriel E, et al. Association of Frailty With Failure to Rescue After Low-Risk and High-Risk Inpatient Surgery. *JAMA Surg*. 2018;153(5):e180214.
642. Kodama A, Koyama A, Sugimoto M, Niimi K, Banno H, Komori K. Association Between Preoperative Frailty and Mortality in Patients With Critical Limb Ischemia Following Infrainguinal Bypass Surgery - Usefulness of the Barthel Index. *Circ J*. 2017;82(1):267-274.
643. Soon SX, D'Cruz R, Yap CJ, Tay WL, Chng SP, Choke ET, et al. The modified frailty index-11 predicts medium-term outcomes after endovascular revascularisation for chronic limb threatening ischaemia in Asian patients. *Vascular*. 2022;30(1):42-51.
644. Morisaki K, Yamaoka T, Iwasa K, Ohmine T. Influence of frailty on treatment outcomes after revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2017;66(6):1758-1764.
645. Shirasu T, Hoshina K, Nishiyama A, Akagi D, Miyahara T, Yamamoto K, et al. Favorable outcomes of very elderly patients with critical limb ischemia who undergo distal bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):377-384.
646. Taniguchi R, Deguchi J, Hashimoto T, Sato O. Sarcopenia as a Possible Negative Predictor of Limb Salvage in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2019;12(2):194-199.
647. Li J, Arora S, Ikeoka K, Smith J, Dash S, Kimura S, et al. The utility of geriatric nutritional risk index to predict outcomes in chronic limb-threatening ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(1):121-133.
648. Karim AM, Li J, Panhwar MS, Arshad S, Shalabi S, Mena-Hurtado C, et al. Impact of malnutrition and frailty on mortality and major amputation in patients with CLTI. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(4):1300-1309.
649. Butala NM, Raja A, Xu J, Strom JB, Schermerhorn M, Beckman JA, et al. Association of Frailty With Treatment Selection and Long-Term Outcomes Among Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(24):e023138.
650. McRae PJ, Peel NM, Walker PJ, de Looze JW, Mudge AM. Geriatric syndromes in individuals admitted to vascular and urology surgical units. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(6):1105-1109.
651. Sasajima Y, Sasajima T, Azuma N, Akazawa K, Saito Y, Inaba M, et al. Factors related to postoperative delirium in patients with lower limb ischaemia: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(4):411-415.
652. Roijers JP, Hopmans CJ, Janssen TL, Mulder PGH, Buimer MG, Ho GH, et al. The Role of Delirium and Other Risk Factors on Mortality in Elderly Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Major Lower Limb Amputation. *Ann Vasc Surg*. 2019;60:270-278 e272.
653. van Eijsden WA, Raats JW, Mulder PG, van der Laan L. New aspects of delirium in elderly patients with critical limb ischemia. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1537-1546.
654. Bachmann S, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck AE, Clough-Gorr KM. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;340:c1718.

Versionsnummer:	4.1
Erstveröffentlichung:	01/2002
Überarbeitung von:	2024/10/10
Nächste Überprüfung geplant:	2029/09/17

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