



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Fakultät für Medizin

Ergebnisse operativ versorgter Patienten mit chronisch kritischer  
Ischämie der unteren Extremitäten

Stefanie Balk

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Henning Eckstein  
2. Prof. Dr. Philipp Paprottka

Die Dissertation wurde am 25.04.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2022 angenommen.

Teile dieser Dissertation wurden in folgender Publikation verwendet:

Zimmermann A, Balk S, Kuehnl A, Eckstein HH. Objective Performance Goals for Surgical Treatment of Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2019;55:104-111.  
doi: 10.1016/j.avsg.2018.07.050

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Anmerkung .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) .....</b>	<b>7</b>
1.1.1 Definition und Ätiologie der PAVK .....	7
1.1.2 Epidemiologie .....	7
1.1.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren der PAVK .....	8
1.1.4 Klinik der PAVK.....	10
1.1.5 Klassifikationen .....	10
1.1.6 Differentialdiagnosen .....	12
<b>1.2 Kritische Extremitätenischämie.....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Diagnose .....	13
1.2.1.1 Anamnese .....	13
1.2.1.2 Klinische Untersuchung .....	13
1.2.1.3 Knöchel-Arm-Index und Belastungsuntersuchungen .....	14
1.2.1.4 Bildgebende Untersuchungsmethoden .....	15
1.2.2 Therapie .....	17
1.2.2.1 Konservative Therapie und Prävention.....	19
1.2.2.2 Interventionelle Therapie.....	21
1.2.2.3 Offene Revaskularisationsverfahren.....	21
1.2.2.4 Primäre Amputation .....	22
1.2.3 Vergleich der unterschiedlichen Therapieprinzipien .....	22
1.2.4 Einführung der CLI-OPG.....	23
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung .....</b>	<b>26</b>
<b>3. Patienten und Methoden.....</b>	<b>26</b>
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	26
3.2 Einschlusskriterien .....	27
3.3 Ausschlusskriterien .....	27
3.4 Endpunkte.....	27
3.5 Nachsorge.....	28
3.6 Datenerfassung und -verarbeitung.....	28
3.7 Statistische Methoden .....	29
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
4.1 Daten des Patientenkollektivs .....	30
4.2 Primärer Endpunkt: Amputationsfreies Überleben (AFS) .....	32
4.3 Sekundärer Endpunkt: Major-Eingriff am Indexbein und perioperatives Versterben (MALE+POD) .....	35
4.4 Technischer Endpunkt: Primäre Offenheitsrate .....	37
4.5 Sicherheitsendpunkt: Kardiovaskuläres Event (MACE) .....	39
4.6 OPG-Subgruppenergebnisse.....	40
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>43</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>50</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>11. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABI	engl. ankle brachial index = Knöchel-Arm-Index
AFC	Arteria femoralis communis
AFS	engl. amputation-free survival = amputationsfreies Überleben
AP	Arteria poplitea
ASS	Acetylsalicylsäure
ATK	engl. above the knee = oberhalb des Kniegelenks
BTK	engl. below the knee = unterhalb des Kniegelenks
ceMRA	engl. contrast enhanced MRA = kontrastverstärkte MRA
CLI	engl. critical limb ischemia = kritische Extremitätenischämie
CRPS	engl. complex regional pain syndrome = Morbus Sudeck
CSE-Hemmer	Cholesterinsyntheseenzymhemmer, Synonym: Statine
CTA	Computertomografische Angiografie
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
DM	Diabetes mellitus
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonografie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	engl. high density lipoproteins = Lipoproteine mit hoher Dichte

HR	Hazard Ratio
IC	engl. intermittent claudication = Claudicatio intermittens
IDL	engl. intermediate density lipoproteins = Lipoproteine mit mittlerer Dichte
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LDL	engl. low density lipoproteins = Lipoproteine mit geringer Dichte
MACE	engl. major adverse cardiovascular event
MALE	engl. major adverse limb event
MRA	Magnetresonanz-Angiografie
MRI	Klinikum München rechts der Isar
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OPC	engl. objective performance criteria
OPG	engl. objective performance goals
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POD	engl. perioperative death
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylen
RCT	engl. randomised controlled trial = randomisiert kontrollierte Studie
SSVSM	engl. single-segment Vena saphena magna = aus einem Stück bestehende VSM
STP	engl. systolic toe pressure = systolischer Zehendruck
SVS	engl. Society of Vascular Surgery
TEA	Thrombendariektomie
VLDL	engl. Very low density lipoproteins = Lipoproteine mit sehr geringer Dichte
VSGNE	Vascular Study Group of New England
VSM	Vena saphena magna

## **Anmerkung**

Im Folgenden wird bei Personenbezeichnungen ausschließlich die männliche Form verwendet. Dies geschieht aus Gründen der Vereinfachung und Textverständlichkeit. Es ist ausdrücklich immer auch die entsprechende weibliche Form impliziert.

# 1. Einleitung

## 1.1 Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

### 1.1.1 Definition und Ätiologie der PAVK

In der aktuell gültigen S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßmedizin wird beschrieben, dass die PAVK „eine Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta [bezeichnet]. Dies kann graduell durch eine Stenose oder komplett durch eine Okklusion sein.“ (Lawall et al., 2015).

Einem arteriellen Verschluss können verschiedene Ursachen zu Grunde liegen. Hauptsächlich dafür verantwortlich sind arteriosklerotisch bedingte Veränderungen. In 5 bis 10 % sind Vaskulitiden, kongenitale oder erworbene Gefäßmissbildungen, fibromuskuläre Dysplasie, Gefäßtumoren oder Strahlenschäden die Ursache. Bei der Thrombangitis obliterans, welche gehäuft bei jüngeren, männlichen Rauchern auftritt, sind sowohl Arterien als auch Venen betroffen. Diese Patienten leiden vorwiegend unter Nekrosen und Gangrän an den Finger- und Zehenspitzen (Norgren et al., 2007).

### 1.1.2 Epidemiologie

Als Gesamtheit stellen in Deutschland die Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Abstand die häufigste Todesursache dar. Laut dem Statistischen Bundesamt erlagen im Jahr 2015 etwa 40% der Todesfälle einer Erkrankung aus diesem Formenkreis [Statistisches Bundesamt, 2017]. Neben der chronisch ischämischen Herzerkrankung, dem Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz zählt auch die PAVK zu diesen Krankheitsbildern.

In der „*Oxford Vascular Study*“ wurde jedes arteriosklerotisch bedingte Gefäßereignis in sämtlichen Gefäßregionen bei über 91000 Personen registriert. Bei 45 % der Patienten mit einem vaskulären Ereignis kam es zu einem zerebrovaskulären Ereignis, bei 42% der Patienten zu einem koronarvaskulären Ereignis und bei 9 % zu einem peripheren vaskulären Ereignis. Von den Patienten mit einem peripheren vaskulären Ereignis erlitten beinahe 50%

eine chronische kritische Extremitätenischämie (engl. critical limb ischemia = CLI) (Rothwell et al., 2005).

In Deutschland ist die Prävalenz der PAVK bei den 45 bis 49-jährigen Frauen bei mindestens 2,3%, bei Männern ca. 2,6%. Sie steigt im Alter von 70 bis 75 Jahren auf mehr als 10,4% bei Frauen und 15,2% bei Männern (Kröger et al., 2006).

Etwa die Hälfte der Patienten mit CLI erhält eine Art der Revaskularisationstherapie, etwa 25% der Patienten werden ausschließlich medikamentös behandelt und ein weiteres Viertel primär amputiert. Nach einem Jahr Beobachtungszeitraum der Patienten mit CLI sind statistisch ein Viertel davon verstorben, bei etwa 30% wurde eine Amputation durchgeführt, bei 20% zeigte sich eine unverändert kritische Durchblutungssituation und bei einem weiteren Viertel war die Therapie erfolgreich (siehe Abbildung 1)(Norgren et al., 2007).

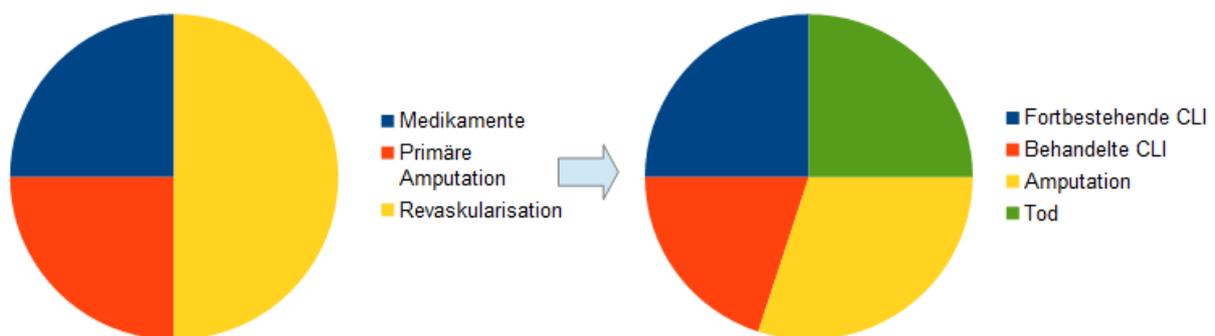


Abbildung 1: Primäre Ergebnisse und Verlauf nach einem Jahr

### 1.1.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren der PAVK

Als hauptsächliche Ursache der PAVK ist die Arteriosklerose mit ihrer symptomatischen Erscheinungsform der Atherothrombose zu betrachten. Laut der Definition der WHO wird der Begriff Atherosklerose definiert als „variable Kombination aus Intima- und Mediaveränderungen bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calcium“ (WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions, 1958) in vor allem groß- und mittelkalibrigen, elastischen und muskulären Arterien. Die Arteriosklerose manifestiert sich in einer obliterierenden Form als arterielles Verschlussleiden und in der dilatierten Form als Aneurysma. Die Verschlüsse ereignen sich besonders an Verzweigungsstellen des Gefäßsystems, wie an der Karotidgabel oder der Aufteilung der A. femoralis in ihren oberflächlichen und ihren tiefen Ast (Schmidt et al., 1995). In weiteren 5% sind genetische, entzündliche, traumatische oder okklusive Mechanismen ursächlich für die PAVK (Hirsch et al., 2006).

Die PAVK ist assoziiert mit einer Vielzahl von Risikofaktoren. Insbesondere das metabolische Syndrom und die chronische Niereninsuffizienz spielen eine wichtige Rolle (Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007).

Der wichtigste vermeidbare Risikofaktor für die Arteriosklerose ist das Rauchen. Die Prävalenz für eine symptomatische PAVK ist bei Rauchern, im Vergleich zu Nichtrauchern, um den Faktor 2,3 erhöht. Zusätzlich herrscht eine starke Dosis-Wirkungsbeziehung - der Schweregrad der PAVK nimmt mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten zu. Außerdem kann die Diagnose PAVK bei Rauchern oft 10 Jahre früher als bei Nichtrauchern gestellt werden (Norgren et al., 2007). Starke Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Amputation sowie für einen peripheren Prothesenbypassverschluss (Hirsch et al., 1997).

Diabetes mellitus (DM) stellt ebenso einen wichtigen Risikofaktor für die PAVK dar. Aus der „*Framingham Heart Study*“ geht hervor, dass etwa 20 bis 30% aller PAVK-Patienten an DM leiden (Mahmood, S.S. et al., 2014). Es ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Wert deutlich höher liegt, denn in der genannten Studie wurden nur Patienten mit symptomatischer PAVK erfasst – jedoch nicht der große Teil der asymptomatischen Patienten. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen DM und dem Auftreten einer PAVK. Bei Patienten mit DM bedeutet jeder Anstieg des HbA1c-Werts um einen Prozentpunkt ein um 26% erhöhtes Risiko an einer PAVK zu erkranken (Selvin et al., 2004).

Alter und männliches Geschlecht sind unabhängige Risikofaktoren. Mit zunehmendem Alter unterliegt das Gefäßsystem einer kontinuierlichen physiologischen Degeneration. Diese beginnt bereits im Kindesalter. Beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren kommt es zu einer frühen Arteriosklerose mit daraus resultierender PAVK (Schmidt et al., 1995). In jüngeren Altersgruppen sind männliche Patienten nur leicht stärker betroffen als weibliche. Mit fortschreitendem Alter und Schweregrad der PAVK, wird dieser Unterschied deutlicher. Bei Patienten mit Claudicatio-Beschwerden ist das Verhältnis von Männern zu Frauen etwa 1:1 bis 3:1 (Norgren et al., 2007).

Als Teil des metabolischen Syndroms stellt die arterielle Hypertonie einen weiteren Risikofaktor dar. Es leiden ca. 30% der über 55-jährigen Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer PAVK unter einer arteriellen Hypertonie.

Die Niereninsuffizienz ist ein weiterer assoziierter Risikofaktor. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz leiden in 23% der Fälle unter einer PAVK (Pasternak et al., 2004). Beinahe jeder Fünfte mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min erkrankt an einer PAVK (Selvin et al., 2004).

Des Weiteren ist die Dyslipidämie mit einem erhöhten Risiko für die PAVK vergesellschaftet. Ein Vergleich männlicher PAVK-Patienten, mit einer gesunden Kontrollgruppe zeigt, dass die Werte für Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL), Lipoproteine mit mittlerer Dichte (IDL) und Serumtriglyceride bei den erkrankten Personen signifikant höher waren und der Wert für das als protektiv angesehene Lipoprotein hoher Dichte (HDL) deutlich erniedrigt ist. Vor allem bei schwerer Ischämie steigt der IDL-Wert überdeutlich an (Senti et al., 1992).

#### **1.1.4 Klinik der PAVK**

Lange Zeit kann die PAVK symptomfrei sein. Der Großteil der Patienten mit einer PAVK ist asymptomatisch (Verhältnis symptomatisch vs. asymptomatische PAVK ist etwa 1:3 bis 1:4) und nur weniger als ein Fünftel zeigen die typischen Symptome der IC (engl. intermittent claudication) (Norgren et al., 2007).

Die obliterierende Form der Arteriosklerose führt erst dann zu subjektiven Beschwerden, wenn ein Gefäß stenosiert oder komplett verschlossen ist und eine Minderperfusion eines entsprechenden Versorgungsgebiets auftritt. Abhängig von der Suffizienz der Kollateralkreisläufe, der Lokalisation und dem Grad der Mangel durchblutung, variieren die Art und Schwere der Symptome.

Patienten im asymptomatischen Stadium haben keinerlei Beeinträchtigungen oder Symptome der Minderdurchblutung. Die Sauerstoffversorgung der unteren Extremitäten dieser Patienten ist auch unter Belastung gewährleistet. Schreitet die Stenosierung weiter fort, zeigt sich im Verlauf ein Belastungsschmerz, der die Patienten zum Stehen bleiben zwingt. Die Patienten beschreiben eine schnelle Ermüdbarkeit der Muskulatur, Krämpfe und Schmerzen. Meist sind die Symptome an der Wade lokalisiert, sie können jedoch auch am Oberschenkel und Gesäß vorkommen (Norgren et al., 2007). In Ruhe kommt es relativ rasch zu einer Erholung der Mangelversorgung und der Patient kann wieder weiter gehen. Diesem Umstand liegt die Bezeichnung der PAVK als „Schaufensterkrankheit“ zu Grunde und wird als IC bezeichnet.

Im fortgeschrittenen Stadium treten die Schmerzen in Ruhe auf. Dabei klagten Patienten vor allem nachts über Schmerzen, welche sich bei Beintieflage bessern.

Unter weiterer Progression entwickeln sich aufgrund der manifesten Ischämie nicht heilende Wunden und Gewebenekrosen. Der Erhalt der Extremität ist bedroht. Die Stadieneinteilung der PAVK erfolgt anhand dieser klinischen Beobachtungen.

#### **1.1.5 Klassifikationen**

Im deutschsprachigen Raum hat sich die Klassifikation nach Fontaine in 4 Stadien durchgesetzt.

Im Stadium I nach Fontaine ist der Patient subjektiv beschwerdefrei. Die Stenosierung weist keine hämodynamische Relevanz auf. Die Sauerstoffversorgung reicht auch bei Belastung aus, den erhöhten Bedarf zu decken.

Das Stadium II nach Fontaine ist charakterisiert durch das typische Bild der IC. Patienten können längere Strecken nicht mehr schmerzfrei zu Fuß überwinden. Die Ruhedurchblutung ist noch gewährleistet – sei es durch suffiziente Kollateralisierung oder eine geringe Stenose, die noch einen ausreichenden Blutfluss erlaubt. Es erfolgt eine weitere Unterteilung des Stadium II abhängig von der Distanz, die schmerzfrei zurückgelegt werden kann: Stadium IIa entspricht einer Gehstrecke von mehr als 200 m, Stadium IIb weniger als 200 m.

Hat der Patient Schmerzen in Ruhe, so entspricht dies Stadium III nach Fontaine. Besonders im Liegen verstärken sich die Schmerzen.

Das Stadium IV nach Fontaine ist gekennzeichnet durch den Gewebsuntergang mit Nekrosen, Gangrän und Ulzera. Bei Beinhochlagerung treten die Schmerzen vor allem am distalen Ende des Fußes oder in der Nähe von Ulzera auf.

Unter dem Begriff der CLI werden die Stadien III und IV nach Fontaine zusammengefasst.

Die alternative Einteilung der PAVK nach Rutherford ist in 7 Stadien unterteilt und vor allem im englischsprachigen Raum verbreitet (siehe Tabelle 1).

Das Stadium 0 zeichnet sich durch Beschwerdefreiheit aus (entspricht Fontaine I). Stadium 1 entspricht einer geringen IC (Fontaine IIa). Stadium 2 und 3 stellen mäßige und schwere IC dar (Fontaine IIb). Stadium 4 entspricht mit Ruheschmerzen dem Stadium III bei Fontaine. Bei Stadium 5 und 6 wird zwischen einem leichten und schweren Gewebeschaden unterschieden (Norgren et al., 2007).

Verschiedene andere Erkrankungen zeigen ähnliche Symptome wie die PAVK und sind somit differentialdiagnostisch zu unterscheiden.

Fontaine		Rutherford	
Stadium	Klinisches Bild	Stadium	Klinisches Bild
I	Asymptomatisch	0	Asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200m	1	Leichte IC
IIb	Gehstrecke < 200m	2	Mäßige IC
		3	Schwere IC
III	Ischämische Ruheschmerzen	4	Ischämische Ruheschmerzen
IV	Ulkus, Gangrän	5	Kleinflächige Nekrosen
		6	Großflächige Nekrosen

### **1.1.6 Differentialdiagnosen**

Differentialdiagnostisch sind bei der IC die folgenden Krankheitsentitäten zu erwähnen, welche zu einer Beeinträchtigung während des Gehens führen können. Bei der venösen Claudicatio kommt es im Gegensatz zur PAVK durch Beinhochlagerung zu einer Besserung der Symptome. Bei der Nervenwurzelkompression zeigt sich eine Verbesserung durch Lagewechsel. Patienten mit Coxarthrose bringt das Stehenbleiben keine schnelle Besserung der Symptome. Des Weiteren können eine symptomatische Bakerzyste, eine Spinalkanalstenose, Arthritiden, Muskelkrämpfe und das chronische Kompartmentsyndrom ähnliche Symptome wie die PAVK verursachen.

Man kann klinische und ätiologische Differenzialdiagnosen der CLI unterscheiden.

Die Neuropathie ist bei Patienten mit DM eine häufige Begleiterkrankung und lässt sich bereits in der klinischen Untersuchung von der CLI unterscheiden (Boulton et al., 1998). Während bei einer Neuropathie die Haut warm, rosig und trocken ist, zeigt sich bei der CLI eine kühle, blass-livide atrophische Haut an den Füßen. Bei Hochlagerung des Fußes zeigt sich bei der CLI, im Gegensatz zur Neuropathie, eine Abblassung der Extremität. Die lokalisierte Atrophie der Musculi interossei bei einem neuropathischen Schaden steht der generalisierten Atrophie bei der CLI gegenüber. Des Weiteren ist die Neuropathie meist symmetrisch lokalisiert und die Patienten zeigen verminderte Reflexe oder ein herabgesetztes Vibrationsempfinden. Wie bei der CLI kann die diabetische Neuropathie einen schweren und beeinträchtigenden Schmerz hervorrufen, der vor allem nachts auftritt. Auch jede andere periphere Neuropathie, zum Beispiel begünstigt durch Alkoholabusus, Chemotherapeutika, Vitamin-B12-Mangel, Syringomyelie oder nächtliche Krämpfe in den Waden, können zu Ruheschmerzen führen.

Ruheschmerzen in der unteren Extremität können durch den Morbus Sudeck (engl. complex regional pain syndrome = CRPS) verursacht werden, welches als postoperative Komplikation bekannt ist.

Des Weiteren kann durch eine einer Revaskularisierungstherapie vorausgehenden Ischämie ein peripherer Nervenschaden, der Ruheschmerzen verursacht, entstehen.

Nervenwurzelkompressionen können ebenso Schmerzen in den Beinen verursachen, meist sind die Schmerzen jedoch auf einzelne Dermatome beschränkt und lassen sich gut von der CLI unterscheiden.

Bei Ulzera und trophischen Störungen, entsprechend dem PAVK Stadium IV nach Fontaine, kommen neben der chronisch venösen Insuffizienz insbesondere dermatologische Krankheitsbilder, wie Dekubitus, Pyoderma gangraenosum, Malignome (z.B.

Basalzellkarzinom), Lymphabflussstörungen oder Infektionen differentialdiagnostisch in Betracht (Norgren et al., 2007).

## **1.2 Kritische Extremitätenischämie**

Die CLI bezeichnet die chronische Form der Extremitätenischämie mit ab zwei Wochen anhaltendem Schmerz (Denzel et al., 2008).

Davon ist die akute Ischämie zu unterscheiden: Hierbei zeigt sich eine plötzliche oder rasch entwickelte Verschlechterung der Durchblutungssituation der Extremität, mit neuen oder sich schnell verschlechternden Symptomen. Sie kann sowohl eine Verschlechterung einer vorbestehenden PAVK sein, als auch ein embolisches oder lokal thrombotisches Geschehen bei zuvor asymptomatischen Patienten (Norgren et al., 2007).

### **1.2.1 Diagnose**

Die Diagnose der CLI wird anhand einer Zusammenschau von anamnestischen, klinischen und technischen Befunden gestellt.

#### **1.2.1.1 Anamnese**

Bereits im Gespräch kann man durch gezielte Fragen Hinweise auf das Vorliegen einer CLI erhalten.

Fragen nach Belastungsschmerzen, Ruheschmerzen und der Gehdistanz, die schmerzfrei zurückgelegt werden kann, geben einen ersten Eindruck über die Schwere der Erkrankung. Ebenso müssen die Schmerzqualität und -lokalisation, sowie die Dauer der Symptomatik und Begleitsymptome erfragt werden. Wichtig ist auch die Bewertung der Einschränkung der Lebensqualität durch den Patienten. Daneben ist es essentiell für die weitere Diagnostik und Behandlung, weitere Erkrankungen und Risikofaktoren zu eruieren. Vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und das metabolische Syndrom spielen eine wichtige Rolle. Eine detaillierte Medikamentenanamnese, die Sozialanamnese und Fragen zu vorherigen operativen Eingriffen vervollständigen die Befragung (Norgren et al., 2007).

#### **1.2.1.2 Klinische Untersuchung**

Eine allgemeine orientierende Untersuchung aller Organsysteme schließt sich an die Anamnese an. Vor allem in Hinblick auf den Befall verschiedener Gefäßregionen durch die Arteriosklerose, sollte die Untersuchung mit einer genauen Inspektion beginnen. Allein die Beobachtung des Patienten kann Aufschluss über das Stadium der Erkrankung geben. Auf Gangbild und Schuhwerk muss geachtet werden. Inspektorisch lassen sich eine blasse, trocken-rissige Haut, offene Wunden oder nekrotische Verfärbung beobachten.

Bei Patienten mit CLI ist eine systematische Beurteilung der Gewebepерfusion und Pulse besonders wichtig, um die Lokalisation der Obstruktion und mögliche Beteiligung von anderen bedrohten Extremitätenabschnitten zu identifizieren. Palpatorisch werden die Pulse auf beiden Seiten in der Leiste (A. femoralis communis = AFC), Kniekehle (A. poplitea = AP), am Fußrücken (A. dorsalis pedis) und dorsal des Innenknöchels (A. tibialis posterior) getastet, um die Durchgängigkeit zu beurteilen. Dabei kann man die Temperatur der Füße und Zehen überprüfen. So ist es möglich, bereits den Verdacht auf eine Minderperfusion zu stellen (Rooke et al., 2013).

Ein besonderes Augenmerk soll auf die Rekapillarierungszeit und eine eventuell vorhandene Blässe beim angehobenen Bein gerichtet sein. Bei Ulzera muss unterschieden werden zwischen venösen, neuropathischen und arteriellen Ursachen. Ebenso muss auf Hinweise für eine Infektion geachtet werden. Die Prüfung von Sensibilität und Motorik gehört zu einer vollständigen Untersuchung.

Bei vorhandenen Ruheschmerzen oder gar Ulzera spielt die Lagerungsprobe nach Ratschow eine untergeordnete Rolle, kann jedoch zur Ergänzung durchgeführt werden: Dabei liegt der Patient auf dem Rücken und wird aufgefordert die Beine anzuheben und für zwei Minuten zu kreisen. Danach setzt er sich auf und lässt die Beine frei herabhängen. Klagt der Patient bereits während der Bewegung über Schmerzen, so lässt dies auf eine Durchblutungsstörung schließen. Bei einer PAVK kommt es zu einer verzögerten Hyperämie der Beine (Norm: bis fünf Sekunden) und einer verspäteten Venenfüllung (Norm: nach zehn Sekunden) (Norgren et al., 2007).

### **1.2.1.3 Knöchel-Arm-Index und Belastungsuntersuchungen**

Die Messung des ABI ist ein einfaches und kostengünstiges, nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das die Diagnose der PAVK erleichtert und stellt einen objektiven Parameter für Verlaufsbeobachtungen dar.

Bei dieser Untersuchung liegt der Patienten vor der Messung ruhig für zehn Minuten auf der Liege. Danach wird an beiden Armen der systolische Blutdruck gemessen und aus den beiden systolischen Werten der Mittelwert gebildet. Am zu untersuchenden Bein wird ebenso eine Blutdruckmanschette angelegt, suprasystolisch aufgepumpt und mit Hilfe der Dopplersonde (8-10mHz) die systolischen Werte über der A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis bestimmt. Der Quotient aus dem jeweils höheren systolischen Wert der jeweiligen Arterie zum Mittelwert am Arm bildet den ABI. Beweisend für eine PAVK ist ein ABI kleiner 0,9 oder die ABI-Abnahme im Vergleich zum Wert in Ruhe nach Belastung um 15-20% (Norgren et al., 2007). Bei 10-30% der Patienten mit DM kann aufgrund einer Mönckebergschen Mediasklerose der ABI nicht verwertet werden, denn die Werte erscheinen fälschlicherweise zu hoch (ABI über 1,5) (Hirsch et al., 2006).

Um die bei PAVK-Patienten schmerzbedingt oft eingeschränkte Gehleistung zu objektivieren und Behandlungserfolge zu überprüfen, sind Belastungsuntersuchungen gut geeignet. Die etablierte Methode dafür ist die Laufbandergometrie (z.B. mit 3,2 km/h bei 10-12% Steigung). Dabei werden die, wenn möglich schmerzfreie und maximale Gehstrecke und Gehzeit, sowie der ABI vor und nach Belastung dokumentiert. Wenn der Patient nicht gehen kann, lässt sich die Untersuchung alternativ durchführen (alternierende Plantarflexion im Liegen) (Rose et al., 2000).

#### **1.2.1.4 Bildgebende Untersuchungsmethoden**

Die farbkodierte Duplexsonografie (FKDS) stellt eine breit verfügbare und strahlungsfreie Diagnosetechnik dar, die vor allem in der Basisdiagnostik eine orientierende Beurteilung ermöglicht. Sie ist hierbei sowohl für arteriosklerotisch, als auch nicht-arteriosklerotische Gefäßerkrankungen die Methode der ersten Wahl.

Abhängig von den anatomischen Gegebenheiten des Patienten, der Erfahrung des Untersuchers und der Ausstattung des Geräts, kann die Aussagekraft variieren. In der Hand eines erfahrenen Untersuchers besitzt diese Methode jedoch eine hohe Spezifität und Sensitivität (Collins et al., 2007; Schlager et al., 2007). Ebenso wie die ABI-Messung wird auch die FKDS durch eine Mediasklerose und eine starke Verkalkung der Arterien verfälscht.

Nicht nur die morphologische Darstellung der Gefäßwand inklusive des perivaskulären Gewebes sind möglich, sondern auch die Erkennung von Frühveränderungen an der Gefäßwand durch die Bestimmung der Intima-Media-Dicke. Die Farbeinblendung erlaubt differenzierte Aussagen zum hämodynamischen Status und zu den Flussgeschwindigkeiten an den verschiedenen Gefäßen der unteren Extremität. Sind die Befunde eindeutig durch die FKDS zu erheben und lässt sich das weitere Vorgehen anhand des Untersuchungsbefundes festlegen, so kann in seltenen Fällen vor einer invasiven Therapie auf die Angiografie verzichtet werden (Ranke et al., 1992; Spronk et al., 2005). Wenn durch die FKDS keine eindeutigen Befunde gestellt werden können, empfiehlt sich als nächsten Schritt die Durchführung einer Angiografie.

Als Diagnoseoptionen unterscheidet man die intraarterielle, digitale Subtraktionsangiografie (DSA) von der computertomografischen Angiografie (CTA) und magnetresonanztomografischen Angiografie (MRA).

Obwohl die DSA hinsichtlich der Genauigkeit und Übersichtlichkeit lange Zeit als Goldstandard galt, wird sie zunehmend von der MRA und CTA als diagnostische Methode verdrängt, da die eben genannten eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität (siehe Tabelle 2) bei zugleich fehlender Invasivität aufweisen (Norgren et al., 2007).

Sind jedoch keine Schnittbildverfahren verfügbar, ist die intraarterielle DSA noch immer sehr beliebt – nicht zuletzt wegen der Kombinationsmöglichkeit von Diagnostik und Therapie in einer Sitzung. Nachteile der DSA sind bedingt durch die Komplikationen der Invasivität und Kontrastmittelgabe. Zu nennen sind schwere Kontrastmittel (KM) - Reaktionen, KM-induziertes Nierenversagen, iodinduzierte Hyperthyreose, arterio-venöse Fisteln, Aneurysmen und Blutungen. Für die Komplikationen der DSA gilt eine Mortalitätsrate von 0,16% (Norgren et al., 2007).

Bei der CTA besteht die Möglichkeit einer hochaufgelösten, dreidimensionalen Darstellung der arteriellen und venösen Strombahn, wodurch die exakte Planung operativer Eingriffe ermöglicht wird. Die großen Vorteile der CTA sind die kurze Untersuchungsdauer und die detaillierte Auflösung der Gefäße und des umliegenden Gewebes. Bei schmalkalibrigen Gefäßen und ausgeprägten Verkalkungen kann es zur Überschätzung der tatsächlichen Stenosierung kommen. Generelle Nachteile der CTA und DSA sind die Strahlenexposition und die bei der Gabe von iodhaltigen KM einhergehenden Risiken (Ouwendijk et al., 2006).

Eine weitere Möglichkeit der Gefäßdarstellung bietet die nicht-invasive MRA. In der Gefäßchirurgie hat sich dabei die kontrastverstärkte MRA (ceMRA) etabliert, denn sie ermöglicht eine optimale Darstellung der Becken-Bein-Gefäße. Die MRA ist besonders für Patienten mit Kontraindikationen für iodhaltiges KM geeignet. Patienten mit magnetischen Metallimplantaten und Herzschrittmachern sind ebenso wie unruhige Patienten für die MRA ungeeignet. Das bei der MRA verwendete gadoliniumhaltige KM kann in seltenen Fällen, vor allem bei dialysepflichtigen, niereninsuffizienten Patienten eine nephrogene systemische Fibrose oder allergische Reaktionen hervorrufen (Cheong et al., 2010).

Die höchste Spezifität und Sensitivität dieser drei Verfahren weist die ceMRA auf. Bei der Entscheidung, welches bildgebende Verfahren zur Diagnosestellung am besten geeignet ist, muss stets der individuelle Zustand des Patienten mit seinen Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.

Die passende Therapie wird sinnvollerweise interdisziplinär und individuell zusammen mit dem Patienten, unter Abwägung von Nutzen und Risiko festgelegt. Neben dem Stadium der Erkrankung, der Lokalisation und Morphologie der Läsion, sind die Begleiterkrankungen und der Wille des Patienten zu beachten (Norgren et al., 2007).

	<b>FKDS</b>	<b>CTA</b>	<b>ceMRA</b>
<b>Sensitivität</b>	88%	91%	95%
<b>Spezifität</b>	96%	91%	97%

*Tabelle 2: Spezifität und Sensitivität der verschiedenen bildgebenden Verfahren (Collins et al., 2007)*

## 1.2.2 Therapie

Die Basisbehandlung der PAVK stützt sich auf drei Säulen: Reduktion der Risikofaktoren, Therapie der Begleiterkrankungen und Verbesserung des Blutflusses. Ziel ist es, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, das Risiko für weitere vaskuläre Ereignisse, wie z.B. kardiale und zerebrale zu minimieren und die Geheilstung, Belastbarkeit und Lebensqualität des Patienten langfristig zu verbessern. Im Stadium der CLI ist der Erhalt der Extremität oberstes Ziel (Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007).

Grundsätzlich unterscheidet man als Therapieoptionen die konservative von der operativen und endovaskulären Therapie. Keine dieser Optionen stellt ein kuratives Therapiekonzept dar. Die fortschreitende Arteriosklerose als Ursache der Erkrankung lässt sich damit nicht heilen. Die vorherrschende Empfehlung für das jeweilige Therapieverfahren ist in „*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease*“ (TASC II) von 2007 erläutert (Norgren et al., 2007). Hierbei werden die arteriosklerotischen Läsionen anhand ihrer Morphologie gemäß der TASC-II-Klassifikation in vier unterschiedliche Typen A-D eingeteilt. Außerdem wird zwischen Veränderungen im femoropoplitealen Bereich und der Beckenetape unterschieden (Norgren et al., 2007) (siehe Abbildung 2). Für die Einteilung des infrapoplitealen Segments gibt es keine Empfehlungen. Zur Beschreibung des distalen Abstroms wird hier oft nur die Anzahl der offenen Unterschenkelgefäße angegeben. Das Scoring System des „*Joint Council of the Society for Vascular Surgery*“ und der „*International Society for Cardiovascular Surgery*“ stellt ein ausführliches Bewertungssystem für die Beurteilung des cruralen Abstroms dar. Es erfolgt eine Gesamtbewertung aller drei Unterschenkelarterien, durch die Addition eines numerischen Wertes des Läsionsgrades jeder einzelnen Unterschenkelarterie (0 = keine relevante Stenosierung; 3 = komplette Okklusion des Gefäßes) plus 1. Somit erhält man einen Gesamtwert zwischen 1 (kompletter 3-Gefäß-Abstrom) und 10 (kompletter Unterschenkelarterienverschluss) (Rutherford et al., 1997).

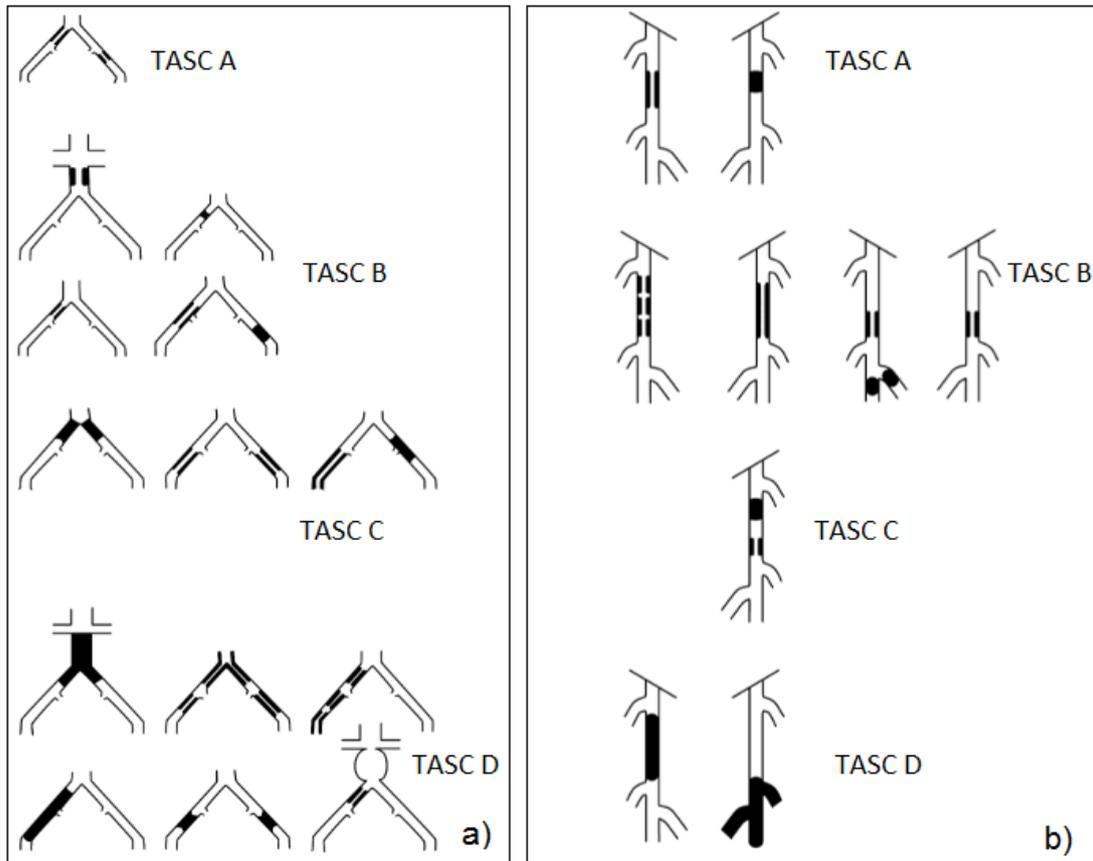


Abbildung 2: TASC II Klassifikation (Norgren et al., 2007)

TASC A Läsionen sollen interventionell und TASC D Läsionen operativ versorgt werden. Bei Typ B Läsionen soll die endovaskuläre Therapie, bei Typ C eher die operative Therapie bevorzugt werden. Die endgültige Entscheidung muss jedoch immer unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und des Wunsches des Patienten sowie der Erfahrung des Operators gefällt werden. Das Niveau des Empfehlungsgrades wurde jedoch mit „C“ (schlechteste Kategorie), für Evidenz aus Berichten und Meinungsverlautbarungen von Expertenausschüssen, angegeben. Das gilt insbesondere für den femoropoplitealen Abschnitt auf Grund von Mangel an prospektiven RCTs (Norgren et al., 2007).

Durch die ständigen verfahrenstechnischen Weiterentwicklungen und der stetig besser werdenden Ergebnisse geht man zunehmend dazu über, auch Patienten bei TASC-D-Läsionen mit erhöhten kardio-vaskulären Risikoprofil endovaskulär zu behandeln (Jongkind et al., 2010).

Abhängig von den Ergebnissen in der Bildgebung empfehlen die gegenwärtigen Leitlinien das Vorgehen bei CLI wie in Abbildung 3 gezeigt.

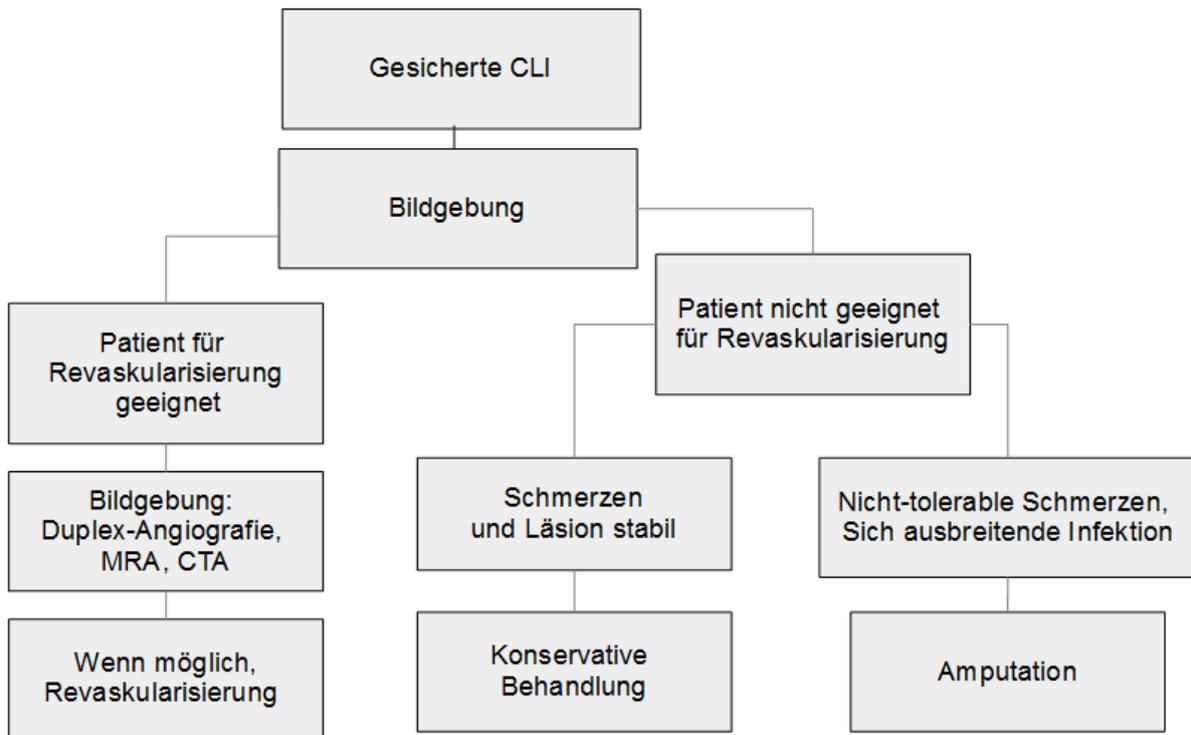


Abbildung 3: Modifizierter Algorithmus CLI

### 1.2.2.1 Konservative Therapie und Prävention

Die konservative Therapie ist gleichermaßen für Patienten in allen Stadien der PAVK gültig. Diese Basistherapie beinhaltet, neben der medikamentösen Sekundärprophylaxe der Arteriosklerose und dem Gehtraining, hauptsächlich Methoden, die der Risikofaktorreduktion dienen. Dazu gehören die Gewichtsabnahme bei Adipositas, die Nikotinkarenz bei Rauchern sowie die adäquate Therapie von Hypertonie, DM und Hypercholesterinämie (Hirsch et al., 2006; Hirsch et al., 2001; Ouriel, 2001).

Strukturiertes Gehtraining ist ein wesentlicher Aspekt der Therapie der PAVK im Stadium I und II, spielt jedoch bei der CLI eine geringere Rolle. Gefäßtraining erzielt die bestmöglichen Ergebnisse, wenn es regelmäßig und strukturiert/angeleitet durchgeführt wird (Lauret et al., 2014; Saxton et al., 2010).

Aktives, langjähriges Rauchen erhöht das Amputationsrisiko, das Risiko für einen Bypassfrühverschluss und die Mortalität deutlich, sodass es dem Patienten dringend zu empfehlen ist, das Rauchen aufzugeben (Hirsch et al., 1997; Willigendael et al., 2004).

In der „Heart Protection Study“ konnte gezeigt werden, dass bei PAVK-Patienten unter Einnahme von Simvastatin, unabhängig von der Höhe der Cholesterinwerte und des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit (KHK), die Gesamtmortalität, sowie das Eintreten eines kardialen oder vaskulären Ereignisses, signifikant gemindert werden konnte (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Der Laborwert für Lipoproteine mit geringer

Dichte (engl. low density lipoproteins = LDL) soll bei Patienten mit PAVK weniger als 100 mg/dl betragen und die Verabreichung von Cholesterinsyntheseenzym (CSE) – Hemmern ist zur sekundären Prävention von kardiovaskulären Ereignissen indiziert (Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007).

Ebenso elementar ist die suffiziente Behandlung des DM. Bereits eine HbA1c-Erhöhung um ein Prozent resultiert in einem 26% gesteigerten Risiko für das Auftreten einer manifesten PAVK (Selvin et al., 2004). Es konnte beobachtet werden, dass bei intensiver Behandlung von DM wie z.B. regelmäßiger Blutzuckerkontrolle, der Einnahme von CSE-Hemmern und Thrombozytenfunktionshemmer, die Amputationsrate innerhalb von sieben Jahren sinkt und im gleichen Zeitraum weniger gefäßchirurgische Eingriffe notwendig waren (Gaede et al., 2003). Den aktuellen Empfehlungen zufolge, soll eine annähernd normoglykämische Stoffwechsellage mit einem HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 – 7,5% angestrebt werden (Inzucchi et al., 2004, Ryden et al., 2013). Die Behandlung der arteriellen Hypertonie bei PAVK-Patienten senkt die kardiovaskuläre Mortalität (Ahimastos et al., 2015). Insbesondere bei Patienten, die zusätzlich unter DM leiden ist eine intensivierete Therapie der Hypertonie anzustreben (Mehler et al., 2003).

Ein weiterer Bestandteil der konservativen Therapie ist die medikamentöse Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. Acetylsalicylsäure (ASS) zeigt in der Sekundärprophylaxe von kardialen und zerebralen Ereignissen einen Nutzen – es fehlen jedoch eindeutige Daten zur Primärprävention von peripheren vaskulären Ereignissen. Betrachtet man alle gängigen Thrombozytenfunktionshemmer (ASS, Clopidogrel, Ticlopidin, Dipyridamol, Picotamid), so zeigt sich eine Risikoreduktion von 23% für ein ischämisches Ereignis bei PAVK-Patienten (Clagett et al., 2004). Daraus folgt, dass alle PAVK-Patienten mit Thrombozytenfunktionshemmern (ASS, Clopidogrel) behandelt werden sollen, um sekundäre kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Clagett et al., 2004). Bei Patienten mit symptomatischer PAVK reduzieren sowohl ASS als auch Clopidogrel die Rate für ein kardiovaskuläres Ereignis (Hirsch et al., 2006).

Das primäre Therapieziel der CLI ist der Erhalt der Extremität. Um dies, aber auch die Schmerzfreiheit und die Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen, ist meist eine Revaskularisierung notwendig. Zusätzlich kann mit Medikamenten und professioneller Wundbehandlung die Lebensqualität verbessert werden. Die Schmerzbehandlung wird dabei nach dem Stufenschema der WHO unter Beachtung der Komorbiditäten durchgeführt. Häufig reichen Nichtsteroidale-Antirheumatika (NSAR) nicht aus und die Verwendung von Opioidanalgetika ist notwendig. Als Komedikation sind Antidepressiva hilfreich, wenn Patienten mit PAVK zusätzlich an Depressionen leiden. Das Tieferstellen der Beine im Bett kann ebenso Linderung schaffen (Norgren et al., 2007). Wenn bei Ulzera eine revaskularisierende Therapie nicht möglich ist, kann medikamentös mit intravenös

verabreichten Prostanoiden (Alprostadil) behandelt werden. Im Vergleich zu einem Placebo zeigt sich eine signifikant bessere Heilung der Ulzera und Reduktion der Schmerzen (Creutzig et al., 2004). Bei manchen Patienten lässt sich mit Prostanoiden eine Abnahme der Amputationsrate beobachten (Altstaedt et al., 1993).

### **1.2.2.2 Interventionelle Therapie**

Patienten mit CLI haben zunehmend schwere Begleiterkrankungen (Conte et al., 2001; van der Feen et al., 2002), so dass das perioperative Risiko für diese Patienten erhöht ist. Oftmals eignen sich endovaskuläre Verfahren wegen ihrer verminderten periprozeduralen Mortalität und Morbidität besser für CLI-Patienten. Grundsätzlich sollte einem endovaskulären Verfahren bei vergleichbaren Ergebnissen wie mit einer offen-chirurgischen Methode der Vorzug gewährt werden (Norgren et al., 2007; Setacci et al., 2011).

Zur interventionellen Therapie zählt man die endovaskulären Verfahren, wie perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und Stenting.

Die Anfänge der Gefäßmedizin waren zunächst jedoch geprägt von offenen Techniken. Anfang der 1960er Jahre führte Charles Dotter erste Gefäßaufdehnungen durch (Dotter et al., 1964). Mehr als 10 Jahre später erfolgte die Einführung der Ballonangioplastie durch Andreas Gruntzig (Gruntzig, 1976). Julio Palmaz legte mit dem Ballon-dilatierbaren Stent den Grundstein für die moderne interventionelle Gefäßmedizin (Palmaz et al., 1986).

Heute hat die interventionelle Therapie bei CLI Patienten einen großen Anteil am klinischen Erfolg (Adam et al., 2005). Abhängig vom Grad und der Länge der Verkalkung sowie der Komplexität der Läsion liegen die technischen Erfolgsraten zwischen 65% und 95% in der Behandlung der arteriosklerotischen Zielläsion (Acin et al., 2012; Bosiers et al., 2013; Bradbury et al., 2010; Jongkind et al., 2010; Yang et al., 2014; Ye et al., 2011). Bei der CLI zeigt sich nach interventioneller Therapie einer infrapoplitealen Läsion nach 3-5 Jahren eine primäre Offenheitsrate von 40% bis 60%, nach Reintervention eine sekundäre Offenheitsrate von bis zu 80% (Bradbury et al., 2010; Brillu et al., 2001; Dorros et al., 2001; Faglia et al., 2005; Soder et al., 2000).

### **1.2.2.3 Offene Revaskularisationsverfahren**

Grundsätzlich unterscheidet man bei den operativen Methoden die Thrombendarteriektomie (TEA) von den Bypassverfahren und der primären Amputation.

Meist wird die TEA in Kombination mit einer Patch-Plastik angewandt. Sie kommt standardmäßig zur Anwendung bei Verschlüssen der Femoralisgabel – insbesondere der AFC (Kang et al., 2008).

Bei der TEA wird, nachdem das Gefäß freipräpariert und dargestellt ist, inzidiert und mit Hilfe eines Dissektionsspatels oder der Ringdesobliteration der Thrombus bis auf die Tunica media entfernt.

Generell besitzen Bypässe aus autologen Venenmaterial die besten Offenheitsraten (Albers et al., 2003; Albers et al., 2006; Johnson et al., 2000). Die Hauptursache für den Bypass-Verschluss ist das Verwenden nicht-körpereigenen Materials. Die Vena saphena magna (VSM) sollte, wenn möglich, für die Rekonstruktion verwendet werden (Twine et al., 2010). Ist diese nicht verfügbar, empfiehlt es sich auf andere körpereigene Venen zurückzugreifen, da diese den alloplastischen Bypassmaterialien überlegen sind. Bei den alloplastischen Materialien unterscheidet man im Wesentlichen Dacron und Polytetrafluorethylen (PTFE). Nach 10 Jahren zeigt sich bei den supragenualen femoro-poplitealen Dacron-Bypässen eine längere primäre Offenheit im Vergleich zu PTFE-Bypässen (van Det et al., 2009).

Die Infektion des Bypasses stellt eine bedeutende Komplikation dar: 11% der operierten Patienten entwickeln eine tiefliegende Infektion, wobei in 67% der Bypass mitbetroffen ist (Vollmar et al., 1976). Fast 25% dieser Patienten verlieren die betroffene Extremität und 11% versterben im postoperativen Verlauf (Pounds et al., 2005).

#### **1.2.2.4 Primäre Amputation**

Unter primärer Majoramputation versteht man die Amputation oberhalb des oberen Sprunggelenks, ohne vorher stattgefundenen Revaskularisierungsversuch. Diese Therapie ist in etwa 25% der Fälle notwendig. Meist kommt es zu einer nicht beherrschbaren, lebensbedrohlichen Infektion oder einer Zerstörung des Fußes durch ausgeprägte Nekrosen. Wenn nach Revaskularisierungsmaßnahmen keine Besserung eintritt und eine Amputation notwendig ist, so spricht man dann von sekundärer Amputation (Norgren et al., 2007).

#### **1.2.3 Vergleich der unterschiedlichen Therapieprinzipien**

Obwohl die offen-operativen gefäßchirurgischen Techniken schon vor Beginn der evidenzbasierten Medizin eingeführt wurden, gibt es nur wenige hochwertigen Studien, die sich mit der bestmöglichen Therapie (operativ vs. endovaskulär) für CLI-Patienten beschäftigen. Vor allem das Studiendesign ist oft uneinheitlich und die Durchführung auf Grund von hohen Kosten und mangelndem Konsens über die Kohorte und Endpunkte schwierig.

In einem Cochrane-Review wurden die einzigen vier prospektiven RCT gegenübergestellt, die endovaskuläre mit chirurgischer Therapie bei PAVK-Patienten verglichen (Fowkes et al., 2008). Es zeigte sich, bei eingeschränkter Aussagekraft, dass es hinsichtlich des amputationsfreien Überlebens (AFS) keinen Unterschied gibt. Jedoch stellte man in der

Bypass-Gruppe eine deutlich bessere Offenheitsrate fest (Adam et al., 2005; Holm et al., 1991; van der Zaag et al., 2004; Wolf et al., 1993).

Die wichtigste Studie stellt dabei die BASIL-Studie „bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg: multicentre, randomised controlled trial“ dar (Adam et al., 2005). An 27 britischen Zentren wurden über 5,5 Jahre 452 Patienten mit PAVK Grad III und IV nach Fontaine entweder zur primären Angioplastie- (n = 224) oder Bypass-Gruppe (n = 228) randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde das AFS festgelegt. Am Ende des Follow-up waren 55% der Patienten am Leben ohne Amputation, 8% amputiert, 8% verstorben nach Amputation und 29% verstorben ohne Amputation. Es zeigte sich, dass nach einem halben Jahr die AFS Ergebnisse beider Strategien vergleichbar waren (48 Patienten mit Operation vs. 60 mit Angioplastie, Hazard Ratio 1.07, adjustierte HR 0.73, 95% KI 0.72–1.6). Die operativ versorgten Patienten verursachten etwa um ein Drittel höhere Kosten im ersten Jahr. Dies ist meist auf die längere Krankenhausaufenthaltsdauer, die häufigere intensivmedizinische Betreuung und die generellen periprozeduralen, operativen Risiken zurückzuführen. In einer ad-hoc Analyse zeigte sich nach zwei Jahren ein Überlebensvorteil für die operativ versorgten Patienten bei jedoch höherer perioperativer Morbidität und Mortalität. In der im Jahr 2010 veröffentlichten „on-treatment-Analyse“ wurde die signifikante Überlegenheit des Venenbypass im Vergleich zu alloplastischen Bypässen nachgewiesen. Die endovaskuläre Therapie lieferte sogar bessere Ergebnisse als alloplastische Bypässe (Bradbury et al., 2010).

#### **1.2.4 Einführung der CLI-OPG**

Grundsätzlich stellen RCTs den höchsten wissenschaftlichen Standard dar, um medizinische Richtlinien zu erstellen. Da jedoch deren Durchführung oft langwierig, ethisch schwer vertretbar und teuer ist, gibt es die Möglichkeit, unter bestimmten Umständen mit Hilfe von gut dokumentierten historischen Kontrollen Richtlinien zu entwickeln (Chen et al., 2006). Diese einarmigen Vergleiche können eine schnellere Zulassung ermöglichen.

Der Einsatz von sog. „objective performance goals/criteria“ (OPG/OPC) hat sich bereits bei der Evaluierung von Herz-Kreislauf-Geräten vor deren Zulassung als Alternative zu RCTs etabliert. OPG erlauben den Vergleich von neuen Behandlungsformen oder Geräten mit historisch validierten Kontrollen in einarmigen Studien. Im Gegensatz zu RCTs können die OPG keine Überlegenheit oder Nicht-Überlegenheit eines neuen Therapieverfahrens beweisen und die Studienpopulation muss sorgfältig ausgewählt werden, um die Validität im Vergleich mit historischen Kohorten sicherzustellen.

Die OPG stellen keine Handlungsleitlinien dar, sondern wurden ausschließlich zum Zweck der erleichterten Geräte- bzw. Verfahrenszulassung konstruiert. Ein Erreichen der OPG-Standards bedeutet, dass ein annehmbares Niveau an Geräte- bzw. Verfahrenssicherheit

und Wirksamkeit besteht und rechtfertigt deren Nutzung. Intensive klinische Forschung und RCTs sind im Anschluss notwendig, um herauszufinden ob es angemessene Evidenz gibt, daraus Entscheidungen im klinischen Alltag abzuleiten (Geraghty et al., 2009).

Es ergeben sich mehrere Herausforderungen bei dem Versuch die Sicherheit und Wirksamkeit von Katheter-basierten Verfahren bei der CLI zu bewerten. Es herrscht Ungleichheit in vielen Studien sowohl hinsichtlich der Einschluss- und Ausschlusskriterien als auch bei der Definition sinnvoller Zielendpunkte.

Eine Gruppe von Wissenschaftlern der „*Society of Vascular Surgery*“ (SVS) hat sich zusammengefunden, um neue OPG zu definieren. Man benutzte risikobereinigte, offen-chirurgische Kontrollen um OPG-Werte zu generieren, welche dann als Referenzwerte für Katheter-basierte Verfahren verwendet werden können. Es werden Sicherheits- und Wirksamkeits-OPG unterschieden (siehe Tabellen 3 und 4). Man geht also davon weg, die Offenheitsrate als primären Endpunkt festzulegen und betrachtet klinische Endpunkte, die auf die Lebensqualität des Patienten deutlichen Einfluss haben, wie zum Beispiel das AFS oder die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs.

Endpunkt	Definition
MALE = major adverse limb event	Amputation oder Major-Reintervention (Bypassneuanlage, Revision, TEA)
MACE = major adverse cardiovascular event	Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod
Amputation	Amputation oberhalb des Sprunggelenks

Tabelle 3: Sicherheitsendpunkte (Conte et al., 2009)

Endpunkt	Definition
MALE+POD = major adverse limb event + perioperative death	Perioperativer Tod innerhalb von 30 Tagen oder MALE
AFS = amputation free survival	Amputationsfreies Überleben: Amputation oberhalb des Sprunggelenks am Indexbein oder Tod
RAO = any reintervention or above-ankle amputation of the index limb	Jede Intervention oder Amputation oberhalb des Sprunggelenks
RAS = any reintervention, above-ankle amputation of the index limb or stenosis	Jede Intervention, Amputation oberhalb des Sprunggelenks oder Stenose

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte (Conte et al., 2009)

Anhand der Daten mehrerer multizentrischer RCTs wurden Patienten selektiert und diese hinsichtlich der neuen Endpunkte analysiert (siehe Tabelle 5). Hierbei wurde der Venenbypass als Goldstandard festgelegt und Patienten mit aortoiliakaler CLI,

Nierenversagen (GFR<15ml/min oder Dialyse), prothetischen Bypässen und Testmedikamenten ausgeschlossen (Adam et al., 2005; Brass et al., 2006; Conte et al., 2006; Nehler et al., 2007; Powell et al., 2010).

Studie	Verwendete Patientenzahl
PREVENT III	605
CIRCULASE I, II	85
BASIL	148

Tabelle 5: Verwendete Studien der offenchirurgischen Kontrollgruppe

Die OPG-Zielwerte sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei den Sicherheitsendpunkten wurde der obere Wert des 95%-KI als Ziel-OPG festgelegt. Bei den Wirksamkeitendpunkten hat man vom unteren Wert des 95%-KI eine „non-inferiority-Marge“ von 3% abgezogen, um den OPG-Wert festzulegen. Wenn also mit einem neuen Therapieverfahren nach 30 Tagen weniger oder genau 8% der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden (MACE), dann kann man das untersuchte Verfahren als „der autologen Bypassanlage nicht unterlegen“ bezeichnen. Analog dazu lässt sich sagen, dass wenn sich mit einem neuen Verfahren 71% oder mehr der Patienten nach einem Jahr keinem großen Eingriff am Indexbein unterziehen mussten oder diese nicht innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (OP) verstorben sind (MALE+POD), die Therapie „nicht schlechter“ als ein Venenbypass ist (Conte et al., 2009). Ein endovaskuläres Verfahren wird also auch dann noch als sicher angesehen, wenn es 3% schlechtere Ergebnisse liefert als ein chirurgisches Verfahren.

Zusätzlich erfolgte die Einteilung der Patienten in verschiedene Hochrisikogruppen. Die „Klinische Hochrisikogruppe“ erfasst Patienten mit einem Alter über 80 Jahren und Gewebsverlust. Die „Anatomische Hochrisikogruppe“ mit der distalen Anastomose unterhalb des Kniegelenks und der „Gefäß-Hochrisikogruppe“ mit einer single-Segment Vena saphena magna (SSVSM) mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm.

	SVS-Kohorte (KI)	OPG
<b>Endpunkt nach 30 Tagen</b>		
MALE	6.1% (4.6 – 7.9)	8%
MACE	6.2% (4.7 – 8.1)	8%
Amputation	1.9% (1.1 – 3.1)	3%
<b>Endpunkt nach 1 Jahr</b>		
MALE+POD	76.9% (74.0 – 79.9)	71%
AFS	76.5% (73.7 – 79.5)	71%

RAO	61.3% (58.0 – 64.9)	39%
RAS	46.5% (42.3 – 51.2)	55%

*Tabelle 6: Ergebnisse der SVS-Kohorte und OPG-Zielwerte (Conte et al., 2009)*

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Die OPG-Zielwerte sollen als Benchmark für die Bewertung neuer Therapieverfahren zur Behandlung der CLI dienen und diese auf ihre Wirksamkeit überprüfen. Da die OPG-Werte aus Daten von vier großen multizentrischen Studien gewonnen wurden, bleibt es fraglich, inwiefern sie im klinischen Alltag realisierbar sind, da Studienpatienten in der Regel unter Idealbedingungen in spezialisierten Zentren operiert werden und in eine eng strukturierte Nachsorge eingeschlossen werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zum einen damit, inwiefern diese aus RCTs generierten Zielwerte der OPGs für sämtliche Verfahren der offen-operativen Therapie bei CLI Patienten mit oder ohne terminaler Niereninsuffizienz (engl. end stage renal disease = ESRD) am Klinikum rechts der Isar (MRI) im klinischen Alltag erreicht werden können und zum anderen, inwieweit sich die Ergebnisse der OPG-Kriterien konformen Patienten von den Patienten, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, unterscheiden.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, in der alle konsekutiv operativ versorgten CLI-Patienten aus dem Zeitraum Januar 2005 bis März 2013 des Klinikums rechts der Isar erfasst wurden. Die Entscheidung über das durchgeführte Therapieverfahren wurde in einem interdisziplinären Gefäßboard (Gefäßchirurgie, Angiologie, Radiologie), abhängig von der individuellen Morphologie der Gefäßpathologie, den Komorbiditäten und des Wunsches des Patienten, gefällt. Alle Eingriffe fanden unter Vollnarkose statt und wurden von Gefäßchirurgen durchgeführt. Mit Hilfe von OP-Bücher aus dem untersuchten Zeitraum von 01.01.2005 bis zum 31.03.2013 konnten 375 Patienten identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Technischen Universität München genehmigt.

## 3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer PAVK der unteren Extremität im Stadium III oder IV nach Fontaine im Sinne einer CLI, welche entweder mittels eines offen-chirurgischen Verfahrens (Bypassanlage aus Vene oder alloplastischem Material, TEA) oder eines Hybridverfahrens (Bypass mit PTA/Stent, TEA mit PTA/Stent) behandelt wurden.

Die CLI wurde definiert als Präsenz von Symptomen für mehr als 2 Wochen. Symptome sind Ruheschmerz, Gewebsverlust, Ulzera oder Gangrän. Hämodynamisches Äquivalent war ein Knöchel-Druck von weniger als 70 mmHg oder ein Großzehendruck von weniger als 50 mmHg oder ein transkutaner Sauerstoffdruck von weniger als 30 mmHg (Norgren et al., 2007).

Bei der Bypassoperation war eine Vene das bevorzugte Transplantatmaterial, wenn diese mit einem geeigneten Durchmesser von >3 mm verfügbar war. In den Fällen, in denen alloplastisches Material verwendet werden mussten, oblag die Wahl des Materials dem Operateur (Dacron versus PTFE). Am Ende der Operation wurden alle Rekonstruktionen durch Angiographie kontrolliert.

## 3.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine primäre Majoramputation, eine Revaskularisierung am Indexbein innerhalb der letzten drei Monate erhalten hatten und Patienten mit fehlendem Follow-up. Patienten mit akuter Extremitätenischämie und Trauma wurden ebenso ausgeschlossen.

## 3.4 Endpunkte

Die klinischen Endpunkte wurden gemäß den SVS-OPGs ausgewählt, die für die Evaluierung von Therapieformen zur Behandlung einer CLI entwickelt wurden (Conte et al., 2009).

Primärer Endpunkt dieser Studie war das amputationsfreie Überleben (AFS).

Der sekundäre Endpunkt war die Freiheit von major adverse limb event + perioperative death (30 days) (MALE + POD), was schwerwiegende Komplikationen im Bereich der behandelten Extremität und die 30-Tages Letalität beinhaltet.

Der 1-Jahres OPG-Wert für AFS und für MALE + POD betrug 71% (Conte et al., 2009).

Das 30-tägige Sicherheits-OPG war schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE).

Als technischer Endpunkt wurde die "primäre Offenheitsrate" der chirurgischen Verfahren bewertet. Primäre Offenheitsrate wurde als kontinuierliche Durchgängigkeit des Bypasses

oder der femoralen Endarteriektomie seit der Revaskularisierung definiert, ohne dass ein weiteres Verfahren durchgeführt werden musste.

### **3.5 Nachsorge**

Das Standardprotokoll der Nachsorge umfasste eine Untersuchung nach drei Monaten und anschließend zweijährliche Kontrollen mit ABI-Messung, Wund- und Ultraschallkontrollen. Diese Daten wurden aus den Patientenakten und dem klinikinternen Datenprogramm SAP (SAP, SAP Deutschland AG & Co. KG, Walldorf, Deutschland) extrahiert.

Patienten, die nicht persönlich nachgesorgt wurden (n = 87; 28%), wurden telefonisch kontaktiert (oder deren Hausärzte) und es wurde ein Termin für den Patienten für eine klinische und Duplex-Ultraschalluntersuchung vereinbart, um die ausgewählten Endpunkte zu evaluieren. Alle Duplex-Ultraschalluntersuchungen wurden von einem qualifizierten Untersucher durchgeführt. Patienten, die auch nach Aufforderung zu keiner persönlichen Nachuntersuchung erschienen, wurden telefonisch zu den Endpunkten der Studie befragt (n = 50; 16%). Ein fehlendes Follow-up wurde daher als ein Patient definiert, der weder persönlich untersucht noch telefonisch kontaktiert werden konnte.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate.

### **3.6 Datenerfassung und -verarbeitung**

Alle gewonnenen Daten wurden zum Zweck der statistischen Auswertung in das Programm Microsoft Excel (Microsoft® Excel 2008® für Mac Version 12.2.0) tabellarisch übertragen.

Folgende klinische Parameter wurden erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose (nach Fontaine: PAVK III und PAVK IV)
- Krankenhausaufenthaltsdauer
- Komorbiditäten (Hypertonie, KHK, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Niereninsuffizienz)
- Medikation (Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulation, Statin)
- Perioperative Komplikationen (Bypassinfektion, Wundheilungsstörung, Sepsis, Lymphfistel, Lymphödem, Erysipel, Phlegmone, Kompartment-Syndrom, Aneurysma spurium, interventionsbedürftiges Hämatom/Blutung, Serom, Delir, Reperfusionsoedem)
- Nachsorge (Amputation, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod)

Folgende technische Parameter wurden erfasst:

- operatives Verfahren (TEA, Bypass, Hybrid)
- vorherige Revaskularisationen des Indexbeins (endovaskuläre Intervention oder offene Operation)
- Lokalisation der distalen Anastomose (femorale Endarteriektomie und Anastomose oberhalb des Kniegelenks vs. Anastomose unterhalb des Kniegelenks)
- Transplantatmaterial (kein Material vs. Vene vs. alloplastisches Material)

Auf Grund des Einschlusses von Patienten die eine TEA erhielten, wurden die SVS-OPG-Kriterien (nur Venenimplantat und nicht ESRD) geringfügig angepasst. Diese Patienten wurden in die Gruppe eingeschlossen, die die SVS-OPG-Kriterien erfüllten.

Neben einer Stratifizierung in OPG-Kriterien erfüllende (OPG-Kohorte) und nicht OPG-Kriterien erfüllende (non-OPG-Kohorte) Gruppen, wurden die Patienten in der OPG-Kohorte in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt, die 2009 von Conte et al. identifiziert werden konnten (Conte et al., 2009). Diese Gruppen wurden definiert als „Klinische Hochrisikogruppe“ (Alter über 80 Jahren und Gewebsverlust), als „Anatomische Hochrisikogruppe“ (distale Anastomose unterhalb des Kniegelenks) und als „Gefäß-Hochrisikogruppe“ (nicht Vorhandensein einer SSVSM mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm).

### **3.7 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms Med-Calc® Version 10.4.8.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien). Überlebenskurven wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die Unterschiede wurden mit dem nichtparametrischen Log-Rank-Test geprüft. Die Werte wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen.

Es erfolgte eine multivariate Analyse mit dem proportionalen Hazard Modell nach Cox. Univariat signifikante Variablen wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Folgende Variablen wurden dabei betrachtet: Alter über 65 Jahren, Geschlecht, DM, PAVKIII/IV, vorherige Interventionen, verwendetes OP-Verfahren, Bypass-Material und Lokalisation der distalen Anastomose.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Daten des Patientenkollektivs

Insgesamt erfüllten 375 Patienten die Einschlusskriterien. Ausgeschlossen wurden 19 (5%) Patienten bei primärer Majoramputation, 28 (7%) bei Revaskularisation am Index-Bein innerhalb der letzten drei Monate und 13 (3%) Patienten wegen fehlendem Follow-up. Schließlich konnten 315 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (siehe Abbildung 4). Von diesen Patienten haben 128 (41%) die angepassten OPG-Kriterien erfüllt (OPG-Gruppe: TEA oder Venenbypässe und keine ESRD). Der Großteil der Patienten hat den Kriterien nicht entsprochen (non-OPG-Gruppe: alloplastischer Bypass oder ESRD). Innerhalb der OPG-Gruppe erfüllten 23 Patienten (18%) die Kriterien für die „klinische Hochrisikogruppe“, 70 Patienten (55%) für die „anatomische Hochrisikogruppe“ und 15 Patienten (12%) für die „Gefäß-Hochrisikogruppe“.

Das Durchschnittsalter betrug 72 Jahre (Standardabweichung 10 Jahre). Die Kohorte bestand aus 215 Männern (79%) und 100 Frauen (22%). Hundertachtzig (57%) Patienten waren aktive Raucher, 251 (79%) litten unter arterieller Hypertonie, 31 (9,8%) litten unter ESRD, 157 (50%) waren unter Statin-Therapie und 143 (45%) hatten DM. Zweihundertsiebenundzwanzig (85%) Patienten erhielten Thrombozytenaggregationshemmer und 67 (21%) Antikoagulation. PAVK Stadium III lag bei 81 Patienten und Stadium IV bei 234 Patienten vor (siehe Tabelle 7). Insgesamt wurde bei 128 Patienten (41%) eine vorherige ipsilaterale Intervention durchgeführt.

Eine Bypass-Operation erhielten 238 (76%), lokale Endarteriektomie der Femoralisgabel 14 Patienten (4%), Bypass-Operation mit zusätzlicher endovaskulärer Therapie 46 Patienten (15%) und Endarteriektomie mit zusätzlicher endovaskulärer Therapie 17 Patienten (5%) (siehe Abbildung 4).

Im Rahmen der Bypass-Operationen wurden bei 114 Patienten (36%) Venen als Bypassmaterial verwendet, bei 97 (31%) Dacron und bei 73 (23%) PTFE. Von den 114 Venenbypässen waren 99 (87%) SSVSM. Die distale Anastomose war bei 113 (40%) oberhalb des Kniegelenks und bei 171 (60%) Patienten unterhalb des Kniegelenks (engl. below the knee = BTK) (siehe Tabelle 7).

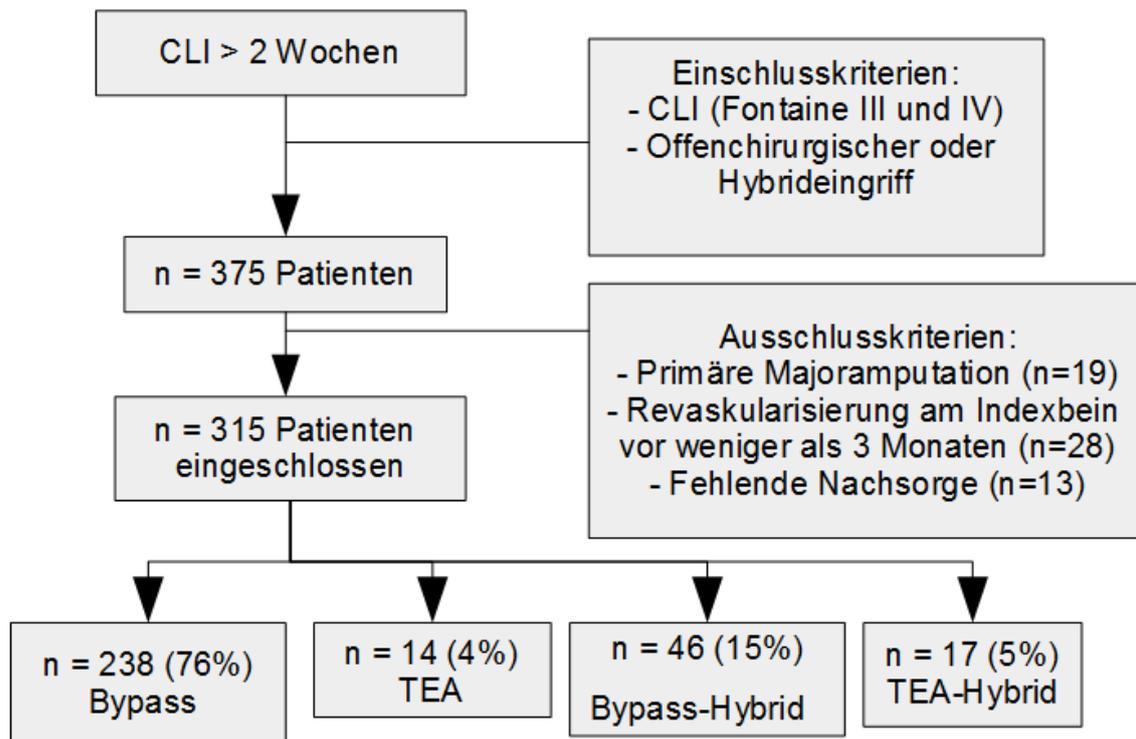


Abbildung 4: Studienkollektiv

	<b>N=315</b>
	<b>No. (%)</b>
<b>ESRD</b>	31 (10)
<b>Alter (SD)</b>	72 (10)
<b>Alter &gt; 65</b>	229 (75)
<b>Alter &gt; 80</b>	70 (22)
<b>Männlich</b>	215 (68)
<b>PAVK IV</b>	234 (74)
<b>Raucher</b>	180 (57)
<b>Hypertonie</b>	251 (79)
<b>DM</b>	143 (45)
<b>Statin</b>	157 (50)
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	
<b>Keine</b>	47 (15)
<b>Mono</b>	227 (72)
<b>Dual</b>	41 (13)
<b>Antikoagulation</b>	67 (21)

<b>Vorherige Intervention</b>	128 (41)
<b>Distale Anastomose BTK</b>	171 (54)
<b>Bypassmaterial (alloplastisch vs. Vene/TEA)</b>	
<b>Alloplastisch</b>	170 (54)
<b>SSGSV</b>	99 (31)
<b>Andere Vene</b>	15 (5)
<b>TEA</b>	31 (10)

Tabelle 7: Patientencharakteristika und demografische Daten

## 4.2 Primärer Endpunkt: Amputationsfreies Überleben (AFS)

Das Überleben ohne Amputation innerhalb eines Jahres aller Studienpatienten betrug 74% (95% KI 69.1-79.0) (siehe Abbildung 5). In der SVS-Kohorte betrug dies 76 % (siehe Tabelle 8).

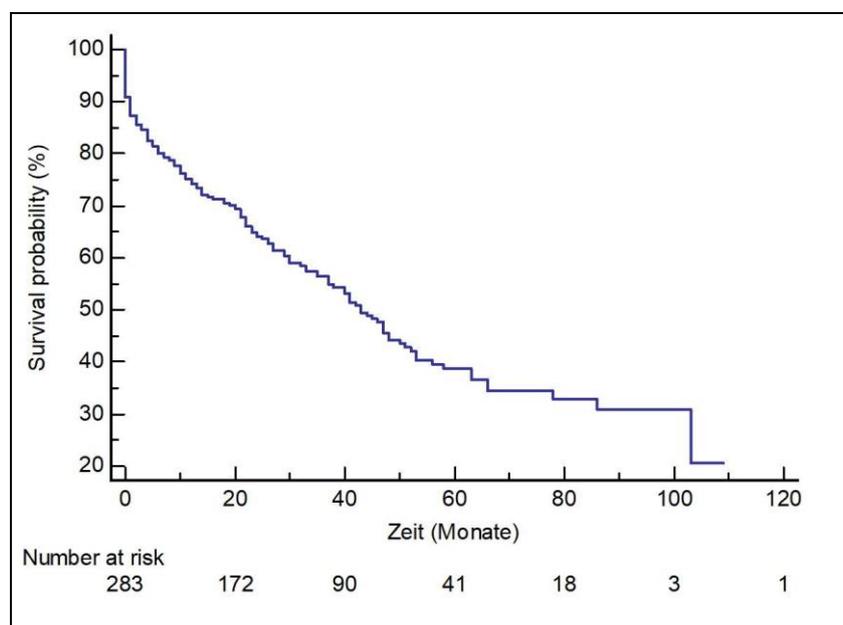


Abbildung 5: AFS gesamt

	<b>Studienkohorte (Durchschnitt, 95% KI)</b>	<b>SVS OPG Kohorte (Durchschnitt, 95% KI)</b>
<b>AFS (1 Jahr)</b>	74.2% (69.1 – 79.0)	76.5% (73.7 – 79.5)

Tabelle 8: AFS

In der univariaten Analyse für AFS hatten Patienten mit einem Alter über 65 Jahre ( $p=0.041$ ), Patienten mit ESRD ( $p<0.001$ ) (siehe Abbildung 6) und Patienten mit PAVK IV ( $p=0.016$ ) ein signifikant schlechteres Ergebnis (siehe Abbildung 7).

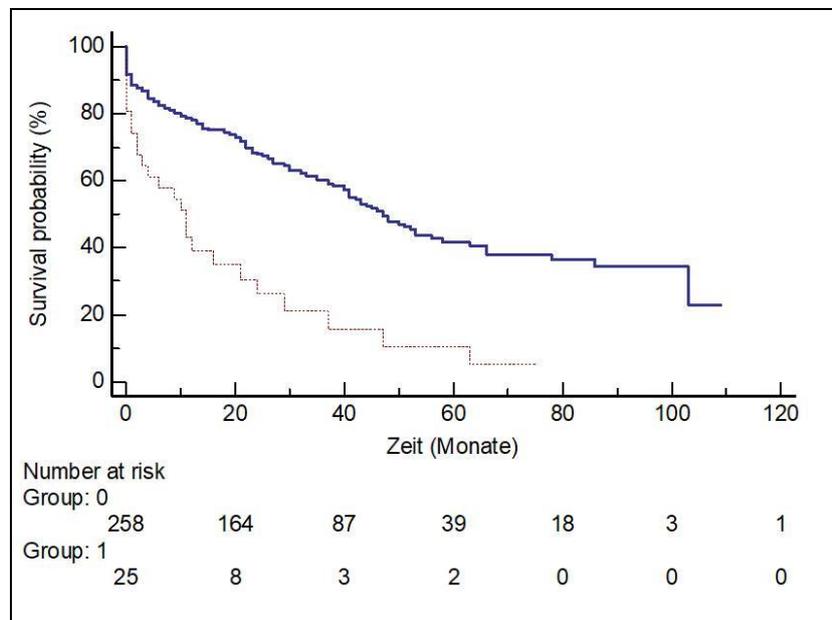


Abbildung 6: AFS bei ESRD vs. Non-ESRD

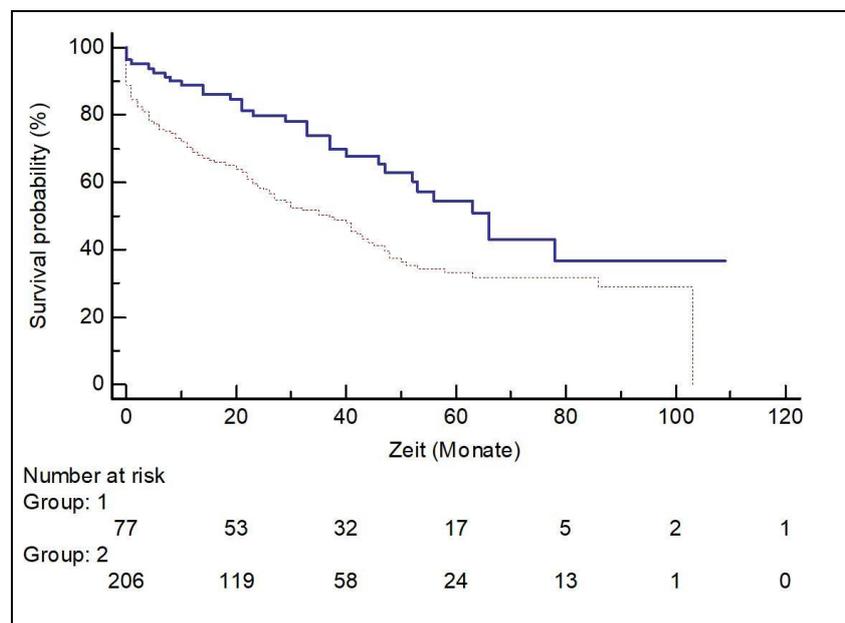


Abbildung 7: AFS für PAVK III vs. PAVK IV

Die multivariate Analyse wurde angepasst für ESRD, Alter > 65 Jahre, Geschlecht, DM, PAVK III/IV, vorherige Interventionen, Operationstechnik, Bypassmaterial und Lokalisation der distalen Anastomose. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für ESRD-Patienten (hazard ratio [HR] 2.90, 95% KI 1.83 – 4.60,  $p<0.001$ ) und PAVK IV (HR 1.69, 95% KI 1.11 – 2.57,  $p=0.015$ ) (siehe Tabelle 9).

In der univariaten Analyse für Tod und Amputation hat das Alter über 80 Jahren ( $p=0.050$ ) und das Vorliegen eines DM ( $p=0.004$ ) einen signifikanten Einfluss auf den Tod, nicht jedoch auf Amputation. ESRD hat signifikanten Einfluss auf Tod ( $p<0.001$ ). Stadium IV hat signifikanten Einfluss auf Amputation ( $p=0.008$ ) und Tod ( $p=0.007$ ). Vorherige Intervention hat signifikanten Einfluss auf Amputation ( $p=0.003$ ) (siehe Tabelle 10).

	AFS		
	HR	95%KI	P*
<b>ESRD</b>	<b>2,90</b>	<b>1,83 – 4,60</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Alter &gt;65</b>	1,41	0,95 – 2,11	0.092
<b>Männlich</b>	1,00	0,70 – 1,43	0.986
<b>DM</b>	1,19	0,87 – 1,64	0.283
<b>PAVK IV</b>	<b>1,69</b>	<b>1,11 – 2,57</b>	<b>0.015</b>
<b>Vorherige Intervention</b>	0,94	0,68 – 1,30	0.709
<b>Alloplastischer Bypass</b>	1,37	0,98 – 1,91	0.066
<b>Distale Anastomose BTK</b>	1,02	0,73 – 1,43	0.892

Tabelle 9: Multivariate Analyse AFS

	N=315 No. (%)	P* (Amputation)	P* (Tod)
<b>ESRD</b>	31 (10)	0,322	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter (SD)</b>	72 (10)		
<b>Alter &gt; 65</b>	229 (75)	0,630	0,058
<b>Alter &gt; 80</b>	70 (22)	0,487	<b>0,050</b>
<b>Männlich</b>	215 (68)	0,927	0,445
<b>PAVK IV</b>	234 (74)	<b>0,008</b>	<b>0,007</b>
<b>Raucher</b>	180 (57)	0,864	0,955
<b>Hypertonie</b>	251 (79)	0,105	0,115
<b>DM</b>	143 (45)	0,116	<b>0,004</b>
<b>Statin</b>	157 (50)	0,254	0,135
<b>TAH</b>		0,258	0,338
Keine	47 (15)		
Mono	227 (72)		
Dual	41 (13)		
<b>Antikoagulation</b>	67 (21)	1,0	0,203
<b>Vorherige Intervention</b>	128 (41)	<b>0,003</b>	0,204
<b>Distale Anastomose</b>	171 (54)	0,863	0,605

<b>BTK</b>			
<b>Bypassmaterial (alloplastisch vs. Vene/TEA)</b>		0,625	0,697
Alloplastisch	170 (54)		
SSGSV	99 (31)		
Andere Vene	15 (5)		
TEA	31 (10)		

Tabelle 10: Univariate Analyse AFS und Tod

### 4.3 Sekundärer Endpunkt: Major-Eingriff am Indexbein und perioperatives Versterben (MALE+POD)

Die Freiheit von MALE+POD in der Studienpopulation betrug 64% (95% KI 58.6 – 69.4) nach einem Jahr (siehe Abbildung 8). In der SVS-Kohorte betrug sie 77 % (siehe Tabelle 11).

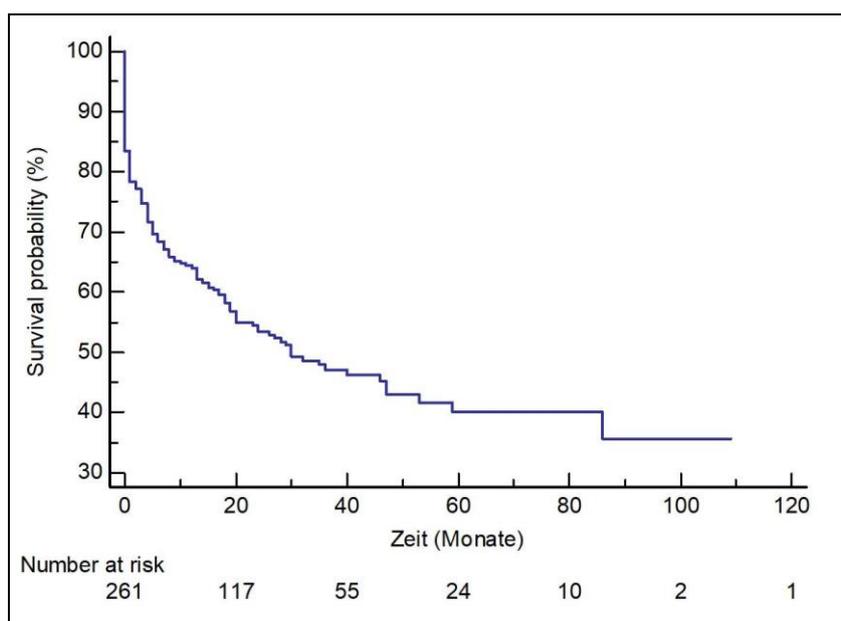


Abbildung 8: MALE+POD Gesamtüberleben

	<b>Studienkohorte</b> (Durchschnitt, 95% KI)	<b>SVS OPG Kohorte</b> (Durchschnitt, 95% KI)	<b>Endovaskulär OPG</b>
<b>MALE+POD</b> <b>1 Jahr</b>	64.0% (58.6 – 69.4)	76.9% (74.0 – 79.9)	>71%

Tabelle 11: MALE+POD

Die univariate und multivariate Analyse (angepasst für ESRD, Alter > 65 Jahre, Geschlecht, DM, PAVK III/IV, vorherige Intervention, Bypassmaterial und distale Anastomose, siehe Tabelle 12) ergaben einen signifikanten Unterschied für Geschlecht (univariat:  $p=0,028$ ; multivariat: HR 0.64, 95% KI 0.46 – 0.90,  $p=0.011$ ) (siehe Abbildung 9) und vorherige Intervention (univariat:  $p=0.006$ ; multivariat: HR 1.51, 95% KI 1.09 – 2.09,  $p=0.013$ ) (siehe Abbildung 10), wobei männliche Patienten eine geringere und Patienten mit vorherigen Interventionen eine höhere Rate an MALE+POD hatten.

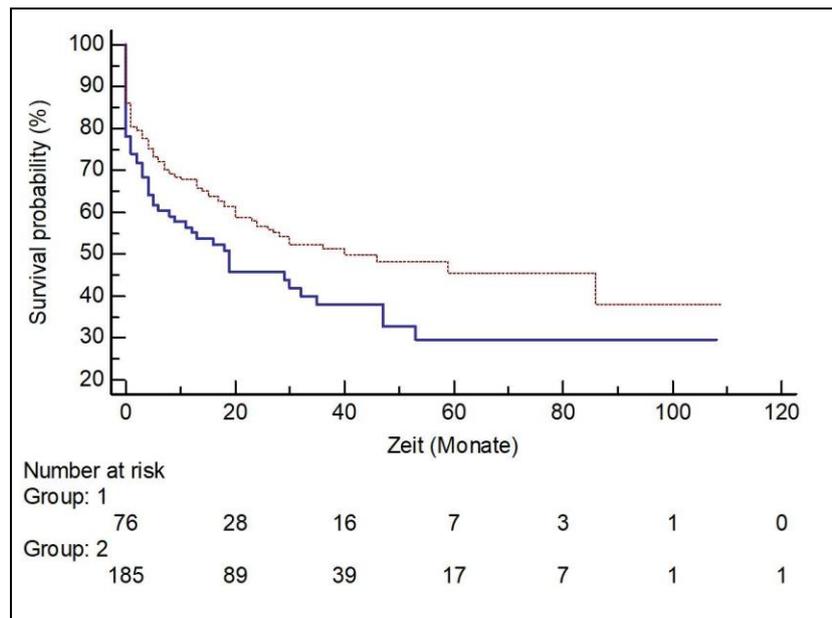


Abbildung 9: MALE+POD Geschlecht

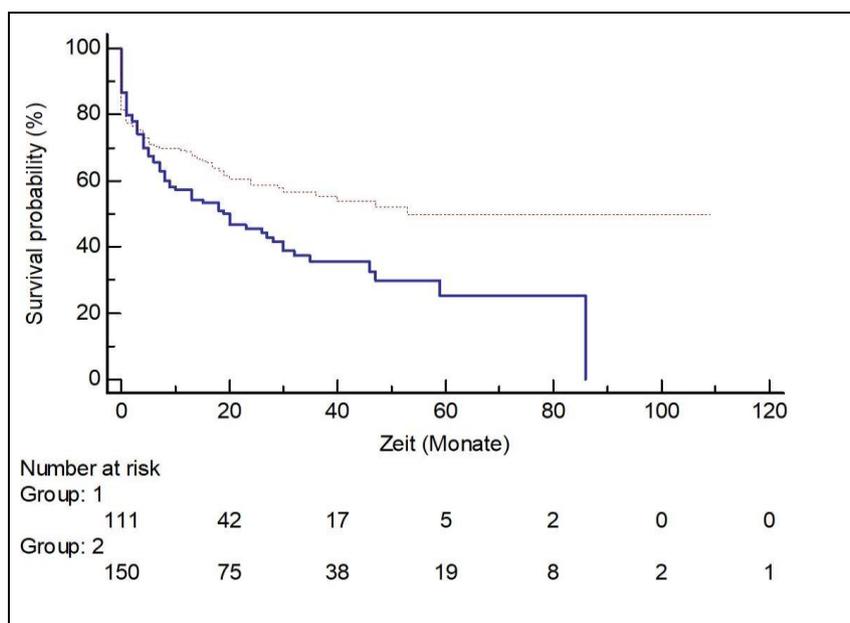


Abbildung 10: MALE+POD vorherige Intervention

	MALE+POD		
	HR	95% KI	P*
ESRD	1,47	0,85 – 2,52	0.167
Alter >65	0,81	0,57 – 1,16	0.253
Männlich	<b>0,64</b>	<b>0,46 – 0,90</b>	<b>0.011</b>
DM	1,37	0,99 – 1,91	0.058
PAVK IV	1,38	0,93 – 2,06	0.113
Vorherige Intervention	<b>1,51</b>	<b>1,09 – 2,09</b>	<b>0.013</b>
Alloplastischer Bypass	1,26	0,91 – 1,76	0.167
Distale Anastomose BTK	1,08	0,77 – 1,51	0.646

Tabelle 12: Multivariate Analyse MALE+POD

#### 4.4 Technischer Endpunkt: Primäre Offenheitsrate

Die primäre Offenheitsrate in der Studienkohorte betrug 74% (95% KI 68.4-78.4) nach einem Jahr (siehe Abbildung 11).

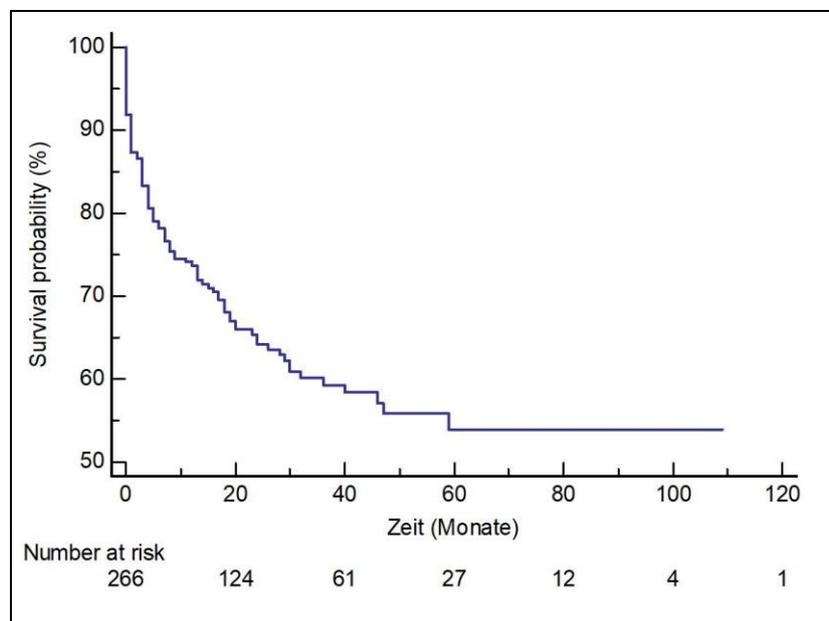


Abbildung 11: Primäre Offenheitsrate Gesamtüberleben

In der univariaten und multivariaten Analyse (angepasst für ESRD, Alter > 65 Jahre, Geschlecht, DM, PAVK III/IV, vorherige Intervention, Bypassmaterial und distale Anastomose, siehe Tabelle 12) zeigte sich, dass das männliche Geschlecht (univariat:  $p=0.045$ ; multivariat: HR 0.65, 95% KI 0.43 - 0.97,  $p=0.037$ ) (siehe Abbildung 12) zu einem

signifikant besseren, die Verwendung alloplastischer Bypässe (univariat:  $p=0.006$ ; multivariat: HR 1.62, 95% KI 1.11 - 2.54,  $p=0.015$ ) (siehe Abbildung 13) und vorherige Interventionen (univariat:  $p=0.007$ ; multivariat: HR 1.62, 95% KI 1.10 - 2.39,  $p=0.016$ ) (siehe Abbildung 14) zu einem schlechteren outcome hinsichtlich der primären Offenheitsrate führen.

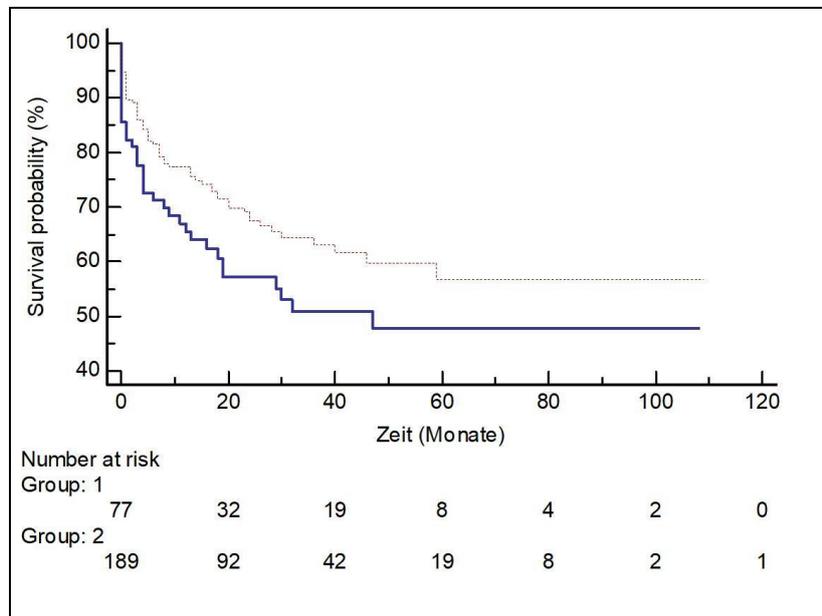


Abbildung 12: Primäre Offenheitsrate Geschlecht

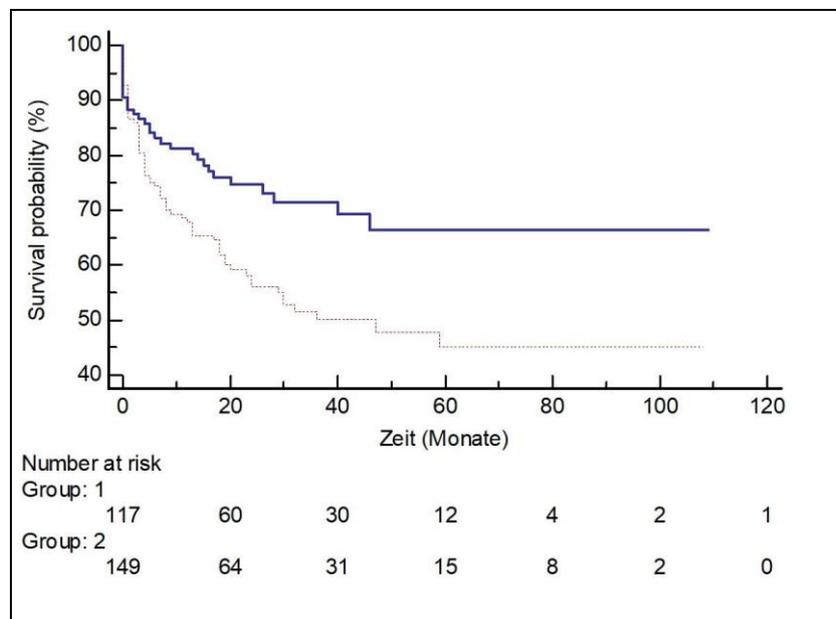


Abbildung 13: Primäre Offenheitsrate Material

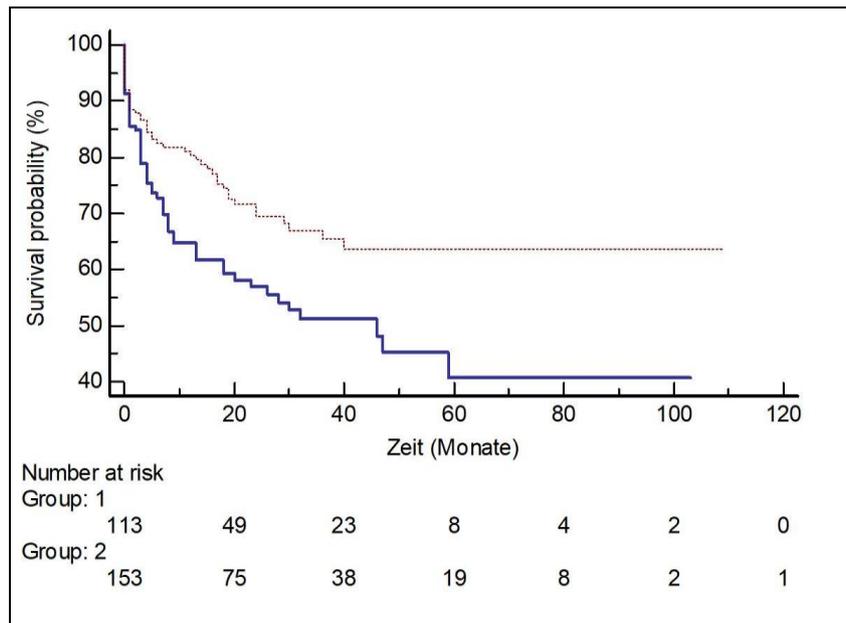


Abbildung 14: Primäre Offenheitsrate vorherige Intervention

	Primäre Offenheit		
	HR	95% KI	P*
ESRD	1,16	0,55 – 2,45	0.697
Alter >65	0,75	0,49 – 1,15	0.196
Männlich	<b>0,65</b>	<b>0,43 – 0,97</b>	<b>0.037</b>
DM	0,86	0,57 – 1,28	0.451
PAVK IV	1,15	0,73 – 1,81	0.541
Vorherige Intervention	<b>1,62</b>	<b>1,10 – 2,39</b>	<b>0.016</b>
Alloplastischer Bypass	<b>1,68</b>	<b>1,11 – 2,54</b>	<b>0.015</b>
Distale Anastomose BTK	1,40	0,93 – 2,12	0.109

Tabelle 13: Multivariate Analyse primäre Offenheit

## 4.5 Sicherheitsendpunkt: Kardiovaskuläres Event (MACE)

Der 30 Tage MACE für die gesamte Kohorte betrug 5.7% (95% KI 3.4 – 8.9) (siehe Abbildung 15 und Tabelle 14). In der SVS-Kohorte erlitten 6.2% ein MACE (siehe Tabelle 14).

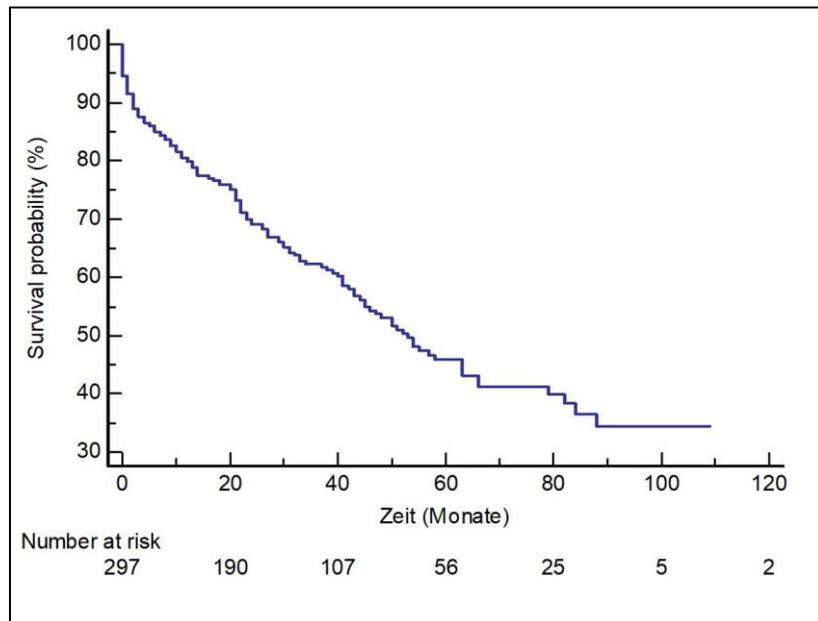


Abbildung 15: MACE gesamt

	<b>Studienkohorte</b> <b>(Durchschnitt, 95% KI)</b>	<b>SVS OPG Kohorte</b> <b>(Durchschnitt, 95% KI)</b>	<b>Endovaskulär OPG</b>
<b>MACE</b> <b>30 Tage</b>	5.7% (3.4 – 8.9)	6.2% (4.7 – 8.1)	<8%

Tabelle 14: MACE

## 4.6 OPG-Subgruppenergebnisse

Grundsätzlich erzielen die Patienten, die die OPG-Kriterien erfüllten, bessere Ergebnisse hinsichtlich des AFS und MALE+POD als die non-OPG-Kohorte ( $p=0.013$  für AFS und  $p=0.015$  für MALE+POD).

Das AFS bei der OPG-Kohorte betrug 80% (95% KI 72.5 – 86.9) und bei der non-OPG-Kohorte 70% (95% KI 63.5 – 77.0,  $p=0.013$ ) nach einem Jahr (siehe Abbildung 16).

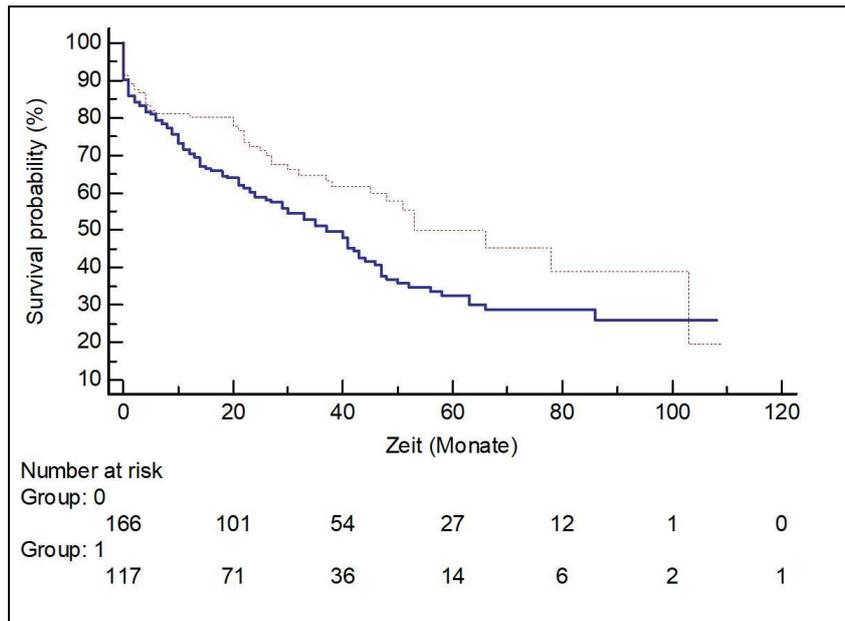


Abbildung 16: AFS OPG- vs. non-OPG-Kohorte

Für die OPG-Kohorte betrug die Freiheit von MALE+POD nach 12 Monaten 72% (95% KI 63.2 – 79.5) und für die non-OPG-Kohorte 59% (95% KI 51.4 – 66.0) ( $p=0.015$ ) (siehe Abbildung 17).

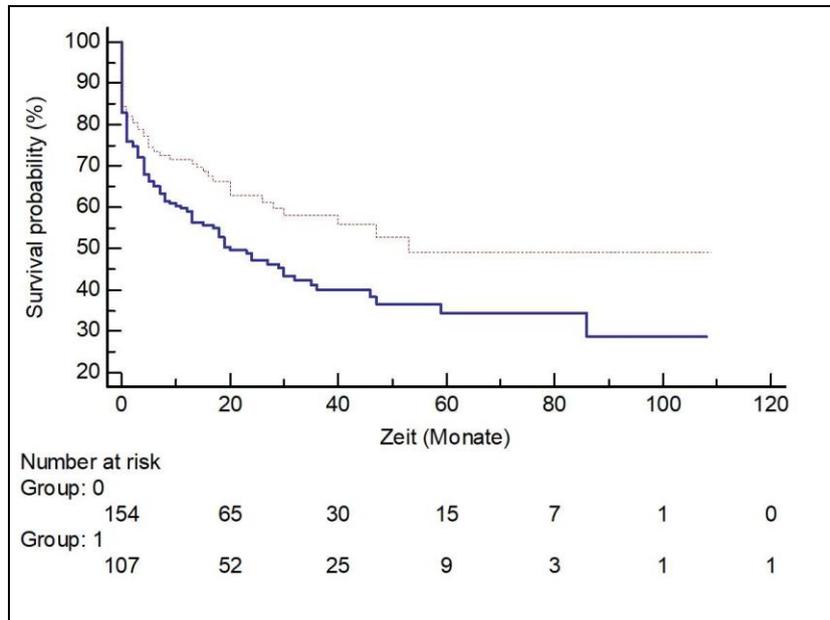


Abbildung 17: MALE+POD OPG- vs. non-OPG-Kohorte

Die primäre Offenheitsrate in der OPG-Kohorte betrug 83% (95% KI 75.1-88.9) und in der non-OPG-Kohorte 68% (95% KI 60.2 - 74.0) ( $p=0.002$ ) (siehe Abbildung 18).

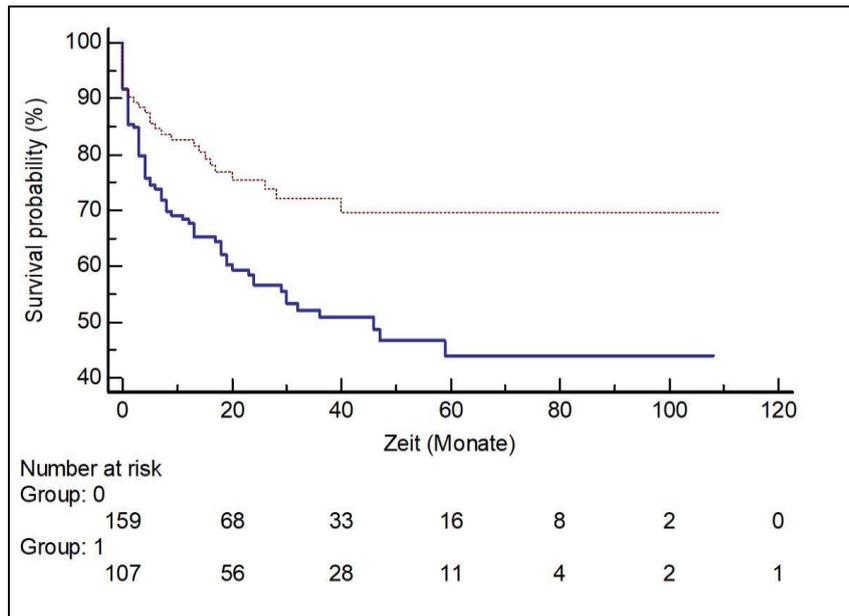


Abbildung 18: Primäre Offenheitsrate OPG- vs. non-OPG-Kohorte

MACE trat in der OPG-Kohorte mit 6.3% (95% KI 2.7 – 11.9) häufiger als in der non-OPG-Kohorte mit 5.3% auf (95% KI 2.6 – 9.6) ( $p=0.735$ ) (siehe Abbildung 19).

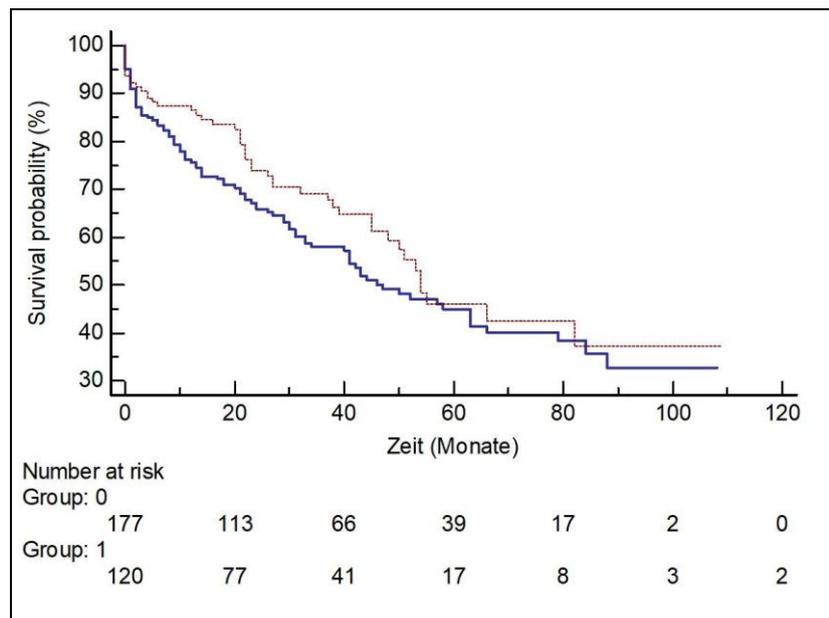


Abbildung 19: MACE OPG- vs. non-OPG-Kohorte

Vergleicht man die Non-OPG-Gruppe mit den verschiedenen Hochrisikosubgruppen der OPG-Kohorte, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des AFS und des MALE+POD (non-OPG vs. „klinische Hochrisikogruppe“:  $p=0.502$  und  $p=0.239$ ; non-OPG vs. „anatomische Hochrisikogruppe“:  $p=0.056$  und  $p=0.170$ ; non-OPG vs. „Gefäß-Hochrisikogruppe“:  $p=0.841$  und  $p=0.861$ ) (siehe Tabelle 15).

	<b>AFS</b>	<b>MALE+POD</b>
<b>OPG-Kohorte (Durchschnitt, 95% KI)</b>	80.1% (72.5 – 86.9)	71.6% (63.2 – 79.5)
Klinische Hochrisikogruppe	68% (47.1 – 86.8)	73 % (51.6 – 89.8)
Anatomische Hochrisikogruppe	77% (65.6 – 86.3)	69% (56.4 – 79.1)
Gefäß-Hochrisikogruppe	65% (38.4 – 88.2)	64% (38.4 – 88.2)
<b>Non-OPG-Kohorte (Durchschnitt, 95% KI)</b>	70.4% (63.5 – 77.0)	59.0% (51.4 – 66.0)

Tabelle 15: Subgruppen vs. non-OPG-Kohorte

## 5. Diskussion

Bei dieser retrospektiven Studie wurden 315 konsekutive CLI-Patienten eingeschlossen, die an der Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie der Technischen Universität München offen operativ revaskularisiert wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es möglich ist, die Wirksamkeits-OPG der SVS in einer chirurgisch behandelten CLI-Kohorte im Rahmen der klinischen Routineversorgung zu erreichen.

Angelehnt an die 2009 von der SVS festgelegten OPGs wurden in dieser Studie sowohl technische als auch klinische Parameter erfasst. Die SVS-OPGs basieren auf den Ergebnissen mehrerer prospektiver RCTs, wobei ausschließlich Venenbypässe als Therapie betrachtet und Patienten mit ESRD ausgeschlossen wurden (Adam et al., 2005; Conte et al., 2006; Conte et al., 2009; Nehler et al., 2007).

Als klinische Endpunkte wurden Sicherheits- und Wirksamkeits-OPG definiert (siehe Tabelle 3, 4 und 6). Obwohl diese Endpunkte der SVS-OPG in der alltäglichen Praxis für eine Gruppe von Patienten mit den gleichen Voraussetzungen erreicht werden konnten, blieb weiterhin fraglich, inwiefern eine nicht-vorselektierte Gruppe an konsekutiven CLI-Patienten diese SVS-OPGs erreichen kann (Saraidaridis et al., 2015; Saraidaridis et al., 2016). Dies wurde in der vorliegenden Studie in einem klinischen Routinekollektiv offen operierter Patienten untersucht. Es erfolgte eine Anpassung der Einschlusskriterien unter Mitberücksichtigung von Patienten mit ESRD, Operationen mit alloplastischem Bypassmaterial und Hybrideingriffen. Primärer Endpunkt dieser Studie war AFS, sekundärer Endpunkt war MALE + POD. Als 30-Tages Sicherheits-OPG wurde MACE verwendet. Zusätzlich wurde die primäre Offenheitsrate der chirurgischen Verfahren als technischer Endpunkt erfasst.

Betrachtet man den primären Endpunkt der Studie (AFS), so konnte dieser im Vergleich zum vorgeschlagenen OPG, trotz des Einschlusses von Patienten mit ESRD, nicht nur erreicht, sondern sogar übertroffen werden. Insgesamt betrug das AFS in unserer Kohorte nach einem Jahr 74% (SVS-OPG 71%) (Conte et al., 2009). Für das AFS zeigten Patienten mit ESRD (HR 2.90) und PAVK IV (HR 1.69) signifikant schlechtere Ergebnisse.

Dass Patienten mit ESRD eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Verlaufs verschiedener Erkrankungen haben ist bekannt und konnte auch für die Subpopulation der CLI-Patienten bestätigt werden (Biancari et al., 2012). Diese Patienten erleiden nicht nur mehr Spätkomplikationen, sondern haben auch eine höhere 30-Tage-Mortalität, ein erhöhtes Sterberisiko im Krankenhaus und es kommt häufiger zur Amputation (Albers et al., 2007; Gajdos et al., 2013; Hirsch et al., 2001; Jaar et al., 2004; Meyer et al., 2016). Diese Komplikationen gelten für Patienten mit ESRD sowohl für offen-chirurgische Eingriffe als auch für endovaskuläre Verfahren (Patel et al., 2014). Auch in unserer Studie haben vorherige Interventionen einen signifikanten Einfluss auf das AFS. So kommt es bei vorbehandelten Patienten häufiger zu einer Majoramputation.

Die Frage nach der optimalen Therapie der CLI ist bisher nicht einheitlich zu beantworten. Hinsichtlich der bestmöglichen Erstlinientherapie für CLI-Patienten wurden in Deutschland Daten im CRITISCH-Register gesammelt und ausgewertet. Es ist das erste prospektive, multizentrische Register in Deutschland, welches die Effektivität der Erstlinientherapie bei der kritischen Extremitätenischämie und deren Entwicklung in einem „real world setting“ erfasst und vergleicht. Dabei wurden von Januar 2013 bis September 2014 insgesamt 1200 CLI-Patientin mit Rutherford Stadien 4-6 erfasst und in vier Gruppen aufgeteilt: Endovaskuläre Therapie (Gruppe 1), offen-chirurgische Bypass-Therapie (Gruppe 2), Hybrid-Eingriffe bzw. Femoralis-TEA/Profundaplastik (Gruppe 3), keine Gefäßintervention (Gruppe 4). Eine alleinige Intervention der Beckenarterien ist ein Ausschlusskriterium. Primäre Endpunkte sind Majoramputation und Tod. Die verschiedenen Therapieoptionen wurden an den SVS-OPG gemessen und es hat sich gezeigt, dass in allen Gruppen der SVS-OPG für AFS erreicht werden konnte. Chronische Niereninsuffizienz, der Einsatz alloplastischer Bypassmaterialien und ein vorheriger Eingriff am Index-Bein waren unabhängige Risikofaktoren für ein vermindertes AFS (Stavroulakis et al., 2017).

Mit Hilfe der gewonnenen Daten aus dem CRITISCH-Register wurde in einer Studie von 2016 betrachtet, welche Ergebnisse in Abhängigkeit von der Höhe der distalen Anastomose bei CLI Patienten mit der Bypasschirurgie erreicht werden. Bei Venenbypässen zeigt sich nach einem Jahr, unabhängig von der Höhe der distalen Anastomose, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des AFS. Im Gegensatz dazu spielt bei alloplastischen Bypässen die Höhe der distalen Anastomose eine signifikante Rolle hinsichtlich des AFS. Wenn die distale

Anastomose oberhalb des Kniegelenks liegt, kommt es seltener zu einer Amputation (Bisdas et al., 2016).

In einer großen, prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie aus den USA mit dem Namen „BEST-CLI“ soll die Effizienz der bestmöglichen offen-chirurgischen Therapie mit der endovaskulären Therapie bei CLI-Patienten verglichen werden. Außerdem werden funktionelle outcomes wie Lebensqualität und Kosteneffizienz erfasst (Menard et al., 2016). Es werden 2100 Patienten aus 140 multidisziplinären Zentren aus den USA und Kanada erfasst. Patienten mit einer SSVSM, die sich als Bypass eignet, werden in die erste Kohorte randomisiert (n=1620) und alle anderen in die zweite Kohorte (n=480). Der primäre Endpunkt der Studie ist das MALE-freie Überleben. Sekundäre Endpunkte sind Reintervention und AFS.

Als weiteren klinischen Endpunkt wurde MALE+POD festgelegt. In unserer Studie konnte der SVS-Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden.

Während der vorgeschlagene Zielwert bei über 71% liegt, erreichten nur 64% der Patienten in unserer Studie diesen (Conte et al., 2009). So kam es in unserem Kollektiv häufiger zu einem erneuten Eingriff am Index-Bein und zu perioperativem Tod innerhalb von 30 Tagen.

Vergleicht man die beiden Studienpopulationen, so fällt ein wichtiger Unterschied auf: Der Anteil an voroperierten Patienten ist in unserer Kohorte deutlich größer als in der SVS-OPG-Kohorte (41% versus 16%). Es handelt sich also bei einem Großteil unserer Patienten um den Zweit- oder Dritteingriff.

Mit einer erneuten (sekundären) Bypass-Anlage ist nicht nur ein erhöhtes Risiko für einen Bypass-Verschluss und einer Amputation assoziiert, es kommt auch häufiger zu MALE und das Risiko für Blutungen ist deutlich erhöht (Bartlett et al., 1987; Bodewes et al., 2017; Nolan et al., 2011; Schweiger et al., 1993; Shannon et al., 2019). In der 2017 von Bodewes et al. veröffentlichten Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied für die postoperative Mortalität bei Patienten mit primärer und sekundärer Bypass-Anlage. Jedoch konnten Patienten mit primär endovaskulärer Versorgung von einer geringeren 30-Tage-Reinterventionsrate profitieren und im Falle einer erneuten endovaskulären Therapie kam es seltener zu einem MACE im Vergleich zu Patienten, die einen sekundären Bypass erhalten hatten (Bodewes et al., 2017; Shannon et al., 2019). Nachteilig zeigte sich, dass es nach endovaskulärer Therapie häufiger zu Wundinfektionen kam (Bodewes et al., 2017). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in einer aktuellen Studie ein negativer Einfluss einer primär endovaskulären Therapie auf die Reinterventionsrate festgestellt (Perlander et al., 2020). In einer Studie von 2019, welche auf Daten aus der BASIL-1-Studie (femoropopliteale Subgruppe) basierte, konnte festgestellt werden, dass es mit primärer

Bypass-Therapie bei CLI zu signifikant weniger MALE und Reinterventionen kam. Die Ballonangioplastie (mit oder ohne Stent) war zwar zunächst kostengünstiger und führte kurzfristig zu einer geringen Mortalität, jedoch zeigten sich langfristig schlechtere Ergebnisse als bei primärer Bypass-Anlage. Da also Voroperationen und bereits durchgeführte endovaskuläre Eingriffe unter anderem einen Einfluss auf MALE+POD haben, scheint es sinnvoll, eigene OPG für diese Patientengruppe zu definieren. Die PAVK ist eine voranschreitende Erkrankung, die bei einem Großteil der Patienten (insbesondere in fortgeschrittenem Stadium) zu einer endovaskulären/operativen Therapie führt. Diese Subpopulation stellt also einen realistischen und relevanten Anteil der Patienten dar.

Nicht nur vorausgehende Interventionen, sondern auch das Geschlecht beeinflussten in unserer Studie die Ergebnisse chirurgischer Eingriffe bei der CLI. Frauen wiesen schlechtere Ergebnisse als Männer hinsichtlich des MALE+POD auf.

Insgesamt sind die geschlechterspezifischen Ergebnisse in der Literatur heterogen (Hultgren et al., 2005). Einige Studien berichteten von einer verminderten Offenheitsrate, erhöhten perioperativen Mortalität und geringerem Langzeitüberleben bei Frauen mit CLI (Eugster et al., 2002; Pulli et al., 2012). In anderen Arbeiten ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Offenheitsraten, AFS und Gesamtüberleben (Magnant et al., 1993; Vouyouka et al., 2010; Weng et al., 2009).

Auch bei anderen Gefäßerkrankungen konnten geschlechterspezifische Unterschiede nachgewiesen werden: Bei mittelgradiger, symptomatischer Karotisstenose profitierten Frauen weniger von einer TEA als Männer und hatten ein höheres Risiko für das Auftreten eines postoperativen Apoplex, einer transienten ischämischen Attacken und Tod nach TEA bei asymptomatischer Stenose (Barnett et al., 1998; Seiden, 1995). Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt, die diese Unterschiede erklären sollen, wie zu Beispiel weniger Screening und Präventionsmaßnahmen bei Frauen, Einfluss der Sexualhormone und Unterschiede in Anatomie und Körperbau.

In unserer Kohorte waren die Frauen im Durchschnitt fünf Jahre älter als die Männer (75 Jahre versus 70 Jahre). Frauen leiden in unserer Kohorte etwa genauso häufig an DM wie Männer (48% vs. 49%). PAVK IV haben 75% der männlichen Patienten und 70% der Frauen. Bei 41% der Frauen fand eine vorherige Intervention statt, dies war bei 46% der Männer der Fall. Das Alter hat sich in unserer Studie nicht als signifikanter Risikofaktor für MALE+POD erwiesen – eine Erklärung für die schlechteren Ergebnisse bei Frauen ließ sich somit nicht eindeutig finden.

Trotz des in Studien zunehmenden Fokus auf klinische outcome-Parameter, bezogen wir den etablierten technischen Endpunkt der primären Offenheitsrate mit ein. Diese wurde

definiert als kontinuierliche Durchgängigkeit des Bypasses oder der femoralen Endarteriektomie seit der Revaskularisierung, ohne Notwendigkeit für einen erneuten Eingriff. Die primäre Offenheitsrate in unserer Kohorte betrug 74%.

Die Verwendung alloplastischer Bypass-Materialien ist assoziiert mit einer verminderten Offenheitsrate und geringerem Extremitätenerhalt allgemein und insbesondere bei distalen Anastomosen unterhalb des Kniegelenks (Albers et al., 2003; Klinkert et al., 2004). Mit Venenbypässen wurden deutlich bessere technische Ergebnisse als mit alloplastischen Materialien erzielt (Twine et al., 2010). Allerdings konnte diese Aussage nicht auf die klinischen Endpunkte übertragen werden.

Dies hat sich auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt, in dem mit Venenbypässen bessere Ergebnisse hinsichtlich der primären Offenheitsrate erzielt wurden, nicht jedoch für die klinischen Endpunkte AFS und MALE+POD. Diese fehlende Übertragbarkeit vom technischen auf die klinischen Endpunkte konnte auch in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 demonstriert werden (Romiti et al., 2008).

Vorherige Interventionen haben in unserer Studie nicht nur zu vermehrtem Auftreten von MALE+POD, sondern auch zu einer signifikant schlechteren Offenheitsrate geführt. Dies entspricht Studienergebnissen, in denen CLI-Patienten mit Vorinterventionen insgesamt schlechtere Ergebnisse hinsichtlich MALE, erneuter Intervention und ungeplanter notwendiger Operationen aufweisen (Bodewes et al., 2017).

Des Weiteren hat eine Studie von Duffy et al. gezeigt, dass Frauen schlechtere Offenheitsraten aufweisen als Männer (Duffy et al., 2014). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in unserer Studie, Frauen wiesen signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der primären Offenheitsrate auf.

Betrachtet man die Subgruppen-Ergebnisse, so hatten Patienten, die die OPG Kriterien erfüllten, deutlich bessere Ergebnisse als die non-OPG-Kohorte bezogen auf das AFS und MALE+POD. Trotz des hohen Anteils an non-OPG Patienten (59%) konnte die gesamte Studienpopulation den Wirksamkeits-OPG AFS erreichen. In der OPG-Kohorte lag das AFS nach einem Jahr bei 80%, in der non-OPG-Kohorte bei 70%. Es kam in der OPG-Kohorte in 72% nicht zu einem MALE-POD, in der non-OPG-Kohorte nur in 59%.

In zwei Studien mit einer Single-center Kohorte und einer Kohorte aus der VSGNE haben Saraidaridis et al. Patienten mit ESRD und prosthetischen Bypässen (non-OPG Kohorte) mit Patienten, die die OPG Kriterien (OPG-Kohorte) erfüllten, verglichen (Saraidaridis et al., 2015; Saraidaridis et al., 2016). In beiden Studien zeigte sich ein signifikant schlechteres Ergebnis für die non-OPG-Kohorte bezogen auf das 1-Jahres-AFS. Des Weiteren existierte

in der VSGNE Studie ein signifikanter Unterschied für das 30 Tage MACE und das 1-Jahres-Überleben (Goodney et al., 2011).

Die Gruppe der non-OPG-Patienten spielt eine wichtige Rolle im klinischen Alltag und der Bedarf für eigene Zielwerte leuchtet ein. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der non-OPG Kohorte und den Hochrisiko-Subgruppen der OPG-Kohorte hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte AFS und MALE+POD. Bis für die Subgruppen eigene Endpunkte festgelegt werden können, bedarf es weiterer Studien und man kann die Hochrisiko-OPG als Zielwerte für die non-OPG Gruppe nutzen.

Ein weiterer Endpunkt war das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (MACE). In unserer Kohorte kam es innerhalb der ersten 30 Tage in 6,4% zu einem MACE. Der von der SVS vorgeschlagene Zielwert von 8% wurde somit eingehalten (Conte et al., 2009).

Patienten mit PAVK und nachgewiesener Arteriosklerose sind Hochrisikopatienten für das Auftreten kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse und sollen zur Sekundärprävention CSE-Hemmer und Statine einnehmen (Lawall et al., 2015). Die zentrale Rolle des LDL bei der Entstehung der Arteriosklerose ist seit langem bekannt und seit der Erfindung der Statine in den 1970er Jahren wurde der Nutzen dieser Wirkstoffe hinsichtlich der Sekundärprävention von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen bei PAVK-Patienten nachgewiesen (Endo et al., 1976; Goldstein et al., 2015; Stone et al., 2014).

Nicht nur Statine haben einen positiven Einfluss auf MACE bei PAVK-Patienten. Es konnte nachgewiesen werden, dass Thrombozytenaggregationshemmer das Auftreten von MACE signifikant reduzieren (Clagett et al., 2004). Beta-Blocker reduzieren bei PAVK-Patienten mit Hypertonie die kardiovaskuläre Ereignisrate signifikant (Bendermacher et al., 2005; Mehler et al., 2003). Zwar sind für die PAVK viele Maßnahmen zur Sekundärprävention bekannt, es wurde jedoch festgestellt, dass ein Großteil dieser Patienten insbesondere im Vergleich zu KHK-Patienten, „untertherapiert“ waren (Bhatt et al., 2006). In einer Studie von 2004 zeigte sich, dass nur 23 % der PAVK-Patienten Statine eingenommen hatten (Allenberg et al., 2004; Lange et al., 2004). Es gibt jedoch bisher nicht ausreichende Daten, die eine Stadien-abhängige Empfehlung für PAVK-Patienten hinsichtlich der Sekundärprävention erlauben. Die Empfehlungen für CLI-Patienten basieren hauptsächlich auf Empfehlungen für andere Arteriosklerose-assoziierte Erkrankungen, wie der KHK (Bisdas et al., 2016; Stavroulakis et al., 2017). Bekannt ist, dass CLI-Patienten ein mindestens genauso hohes Risiko für das Erleiden eines Schlaganfalls oder Herzinfarkts aufweisen, wie Patienten mit KHK (Agnelli et al., 2020). In einer Studie von 2019 wurde untersucht, inwiefern die präoperative Gabe von beta-Blockern bei CLI-Patienten Einfluss auf das Auftreten von 30-Tage-MALE und MACE bei infrainguinaler Revaskularisation hat. Es hat sich gezeigt, dass unter Berücksichtigung

der vorliegenden kardialen Risikofaktoren, die Einnahme von beta-Blockern zu signifikant mehr MACE (Myokardinfarkt, Mortalität) führte als ohne die Einnahme von beta-Blockern. Das Auftreten eines Schlaganfalls und MALE wurde durch die Einnahme nicht signifikant beeinflusst (Shannon et al., 2019). Hier wurden jedoch nur Ergebnisse in einem kurzen postoperativen Zeitraum von 30 Tagen betrachtet.

Zukünftig sollte für die Subgruppe der CLI-Patienten evaluiert werden, inwiefern die für die PAVK-Patienten geltenden, allgemeinen Präventionsmaßnahmen auf die CLI-Patienten übertragbar sind. Auch der Einfluss der Sekundärprävention hinsichtlich des AFS und MALE+POD bei CLI-Patienten ist bislang nicht ausreichend erforscht (Teraa et al., 2016).

Ursprünglich wurden die OPG als Maßstab zur Einschätzung neuer endovaskulärer Techniken bei der CLI-Therapie konzipiert, jedoch finden diese zunehmend Beachtung bei der Bewertung verschiedener gefäßchirurgischer Therapieoptionen. Aufgrund der Heterogenität bezüglich der Risikofaktoren des Patientenkollektivs und der Dokumentationsstandards sollte diese erweiterte Verwendung der OPGs (über deren ursprünglichen Zweck hinaus) nur zur Selbstevaluierung verwendet werden. Ein Vergleich verschiedener nationaler und internationaler Zentren ist unter den gegebenen Umständen schwierig. Hierfür muss eine einheitliche Dokumentation sichergestellt sein und eine Risikostratifizierung im Vorfeld erfolgen. Letztlich muss die Bewertung neuer endovaskulärer Techniken anhand der OPGs mit großer Vorsicht geschehen – RCTs sind notwendig, um eine Selektionsbias zu verhindern und verlässliche Daten hinsichtlich des technischen und klinischen Erfolgs von Therapieoptionen zu liefern.

Die Studienpopulationen sollten die CLI-Patienten widerspiegeln, die in der täglichen Praxis angetroffen werden und nicht eine vorselektierte Auswahl von Patienten, die nicht die gesamte CLI-Population widerspiegelt.

Es sollten große internationale Kooperationen stattfinden, wie sie bei Erkrankungen der A. carotis durchgeführt wurden, um ausreichend starke Studien zu gewährleisten, die eine Stratifizierung erlauben. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei CLI-Patienten sollte eine zentrale Rolle spielen. Die verstärkte Datensammlung zur Prävalenz, dem Management, Ergebnissen und Behandlungskosten von PAVK und CLI kann eine evidenzbasierte Behandlung dieser Patienten fördern, die Erkennung von CLI verbessern und die grundlegende Forschung für dieses spezifische Patientenkollektiv vorantreiben.

Wenn sich diese Empfehlungen umsetzen lassen, ist es möglich evidenzbasierte Therapie für CLI-Patienten anzubieten und das Gesundheitssystem zu entlasten.

In zukünftigen Studien sollten nicht nur klinische Kriterien erfasst werden, sondern auch ein einheitliches hämodynamisches Staging der CLI erfolgen (z.B. mit Hilfe der WifI-Klassifikation der SVS). Zur Stratifizierung der CLI-Patienten sollte ein dreidimensionaler Ansatz in Betracht gezogen werden, basierend auf dem klinischen Schweregrad der Erkrankung, dem allgemeinen körperlichen Zustand des Patienten und der Komorbiditäten sowie der anatomischen Charakterisierung der Gefäßpathologie.

In Studien, die sich auf die CLI konzentrieren, sollten geeignete Endpunkte ausgewählt werden, da AFS nur teilweise echte Interventionseffekte berücksichtigt. Tod wird bei AFS als Endpunkt nicht berücksichtigt. Endpunkte, die eine erneute Intervention und frühzeitige interventionelle Komplikationen beinhalten, sind möglicherweise vorzuziehen, wie etwa MALE und idealerweise sollte ein Maß für den hämodynamischen Erfolg berücksichtigt werden. Insgesamt spielen bei der CLI die klinischen Endpunkte eine größere prognostische Rolle als die therapeutischen Entscheidungen.

Des Weiteren sind folgende Defizite bei der vorliegenden Studie zu erwähnen. Zunächst ist ein Selektionsbias möglich, denn alle Patienten wurden aus nur einem Zentrum gewählt. Neben Patienten mit Bypassoperationen wurden auch solche mit Endarteriektomie und Hybrideingriffen miteingeschlossen. Obwohl diese Eingriffe in der täglichen Routine etabliert sind, sind sie nicht in den Daten der SVS OPG repräsentiert. Außerdem repräsentieren die verwendeten kardiovaskulären Risikofaktoren, die in die Auswertung miteingeschlossen wurden, nur einen geringen Anteil der Krankheiten, die die Entstehung der PAVK beeinflussen.

Letztlich obliegen dieser Studie die inhärenten Limitierungen einer retrospektiven Analyse.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die chronisch kritische Extremitätenischämie (CLI) ist eine Erkrankung des peripheren Gefäßsystems, die sich durch Ruheschmerzen und Gewebsverlust auszeichnet. Die steigende Prävalenz führt zu einer immer größer werdenden sozioökonomischen Relevanz. Allerdings gibt es kaum hochqualitative Studien, die die Erstlinientherapie der CLI untersuchen und Handlungsempfehlungen aussprechen.

**Zielsetzung:** Die *Society of Vascular Surgery* (SVS) hat im Jahr 2009 neue objektive Performanceziele (sog. Objective Performance Goals (OPG)) publiziert und Richtwerte anhand von Studiendaten für operativ versorgte CLI-Patienten (Venenbypass als

Goldstandard) berechnet. 2011 wurden von der *Vascular Study Group of New England* (VSGNE) diese Daten auf Ihre "Alltagstauglichkeit" evaluiert. Hier zeigte sich, dass in der klinischen Routine mit der Bypasschirurgie ähnlich gute Resultate zu erzielen sind, wie innerhalb von Studien (Goodney et al., 2011). Obwohl in der bisher publizierten Literatur nur Venenbypässe Berücksichtigung fanden, wurden in dieser Arbeit nicht nur alloplastische- und Venenbypässe in die Auswertung miteingeschlossen, sondern auch Hybridverfahren und die Behandlung mit Thrombendarteriektomie (TEA). Des Weiteren wurden Patienten mit ESRD miteingeschlossen. Als Endpunkte wurden das Amputationsfreie Überleben (engl. amputation-free survival (AFS)), das Nicht-Eintreten eines erneuten Eingriffs am Indexbein, perioperatives Versterben (engl. major adverse limb event+perioperative death (MALE+POD)), das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignis, wie ein Schlaganfall oder ein Myokardinfarkt (major adverse cardiovascular event (MACE)) und die primäre Offenheitsrate festgelegt.

**Patienten & Methoden:** Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse. Im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.03.2013 wurden am Klinikum rechts der Isar (MRI) 375 Patienten mit einer CLI behandelt. Nachdem Patienten, die eine primäre Majoramputation, eine Revaskularisation am Indexbein innerhalb der letzten 3 Monate und Patienten mit fehlendem follow-up ausgeschlossen wurden, konnten 315 Patienten in die Analyse miteingeschlossen werden. Überlebenskurven wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die Unterschiede wurden mit dem nichtparametrischen Log-Rank-Test geprüft. Die Werte wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen. Es erfolgte eine multivariate Analyse mit dem proportionalen Hazard Modell nach Cox.

**Wichtigste Ergebnisse:** Insgesamt haben 128 Patienten (41%) die angepassten SVS-OPG Kriterien erfüllt und signifikant bessere Ergebnisse für AFS, MALE+POD und die primäre Offenheitsrate erzielt ( $p=0.013$ ,  $p=0.015$ ,  $p=0.002$ ). In der multivariaten Analyse für das AFS (1-Jahres-AFS 74%) zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse für Patienten, die unter ESRD litten (hazard ratio (HR) 2.90, 95% Konfidenzintervall (KI) 1.83 – 4.60,  $p < 0.001$ ) und Patienten mit einer PAVK IV (HR 1.69, 95% KI 1.11 – 2.57,  $p=0.015$ ).

Männliche Patienten zeigten hinsichtlich des MALE+POD signifikant bessere Ergebnisse (HR 0.64, 95% KI 0.46 – 0.9,  $p=0.011$ ) und Patienten mit vorheriger Intervention ein schlechteres outcome (HR 1.51, 95% KI 1.09 – 2.09,  $p=0.013$ ).

**Ausblick:** In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, die Wirksamkeitsendpunkte der SVS bei chirurgisch therapierten Patienten zu erreichen. Jedoch zeigten Patienten, die die Einschlusskriterien der SVS nicht erfüllten ein deutlich schlechteres Ergebnis hinsichtlich des AFS und MALE+POD. Aufgrund der verschiedenen

beeinflussenden Faktoren sollten für die einzelnen Risikogruppen der CLI-Population eigene Zielwerte festgelegt werden. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die klinischen Endpunkte eine größere prognostische Rolle als die therapeutischen Entscheidungen spielen.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primäre Ergebnisse und Verlauf nach einem Jahr.....	8
Abbildung 2: TASC II Klassifikation (Norgren et al., 2007) .....	18
Abbildung 3: Modifizierter Algorithmus CLI .....	19
Abbildung 4: Studienkollektiv .....	31
Abbildung 5: AFS gesamt .....	32
Abbildung 6: AFS bei ESRD vs. Non-ESRD .....	33
Abbildung 7: AFS für PAVK III vs. PAVK IV .....	33
Abbildung 8: MALE+POD Gesamtüberleben .....	35
Abbildung 9: MALE+POD Geschlecht .....	36
Abbildung 10: MALE+POD vorherige Intervention.....	36
Abbildung 11: Primäre Offenheitsrate Gesamtüberleben .....	37
Abbildung 12: Primäre Offenheitsrate Geschlecht .....	38
Abbildung 13: Primäre Offenheitsrate Material .....	38
Abbildung 14: Primäre Offenheitsrate vorherige Intervention .....	39
Abbildung 15: MACE gesamt .....	40
Abbildung 16: AFS OPG- vs. non-OPG-Kohorte .....	41
Abbildung 17: MALE+POD OPG- vs. non-OPG-Kohorte .....	41
Abbildung 18: Primäre Offenheitsrate OPG- vs. non-OPG-Kohorte.....	42
Abbildung 19: MACE OPG- vs. non-OPG-Kohorte .....	42

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der PAVK.....	12
Tabelle 2: Spezifität und Sensitivität der verschiedenen bildgebenden Verfahren (Collins et al., 2007).....	16

Tabelle 3: Sicherheitsendpunkte(Conte et al., 2009) .....	24
Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte(Conte et al., 2009).....	24
Tabelle 5: Verwendete Studien der offenchirurgischen Kontrollgruppe.....	25
Tabelle 6: Ergebnisse der SVS-Kohorte und OPG-Zielwerte (Conte et al., 2009) .....	26
Tabelle 7: Patientencharakteristika und demografische Daten .....	32
Tabelle 8: AFS .....	32
Tabelle 9: Multivariate Analyse AFS .....	34
Tabelle 10: Univariate Analyse AFS und Tod.....	35
Tabelle 11: MALE+POD .....	35
Tabelle 12: Multivariate Analyse MALE+POD .....	37
Tabelle 13: Multivariate Analyse primäre Offenheit .....	39
Tabelle 14: MACE .....	40
Tabelle 15: Subgruppen vs. non-OPG-Kohorte.....	43

## 11. Literaturverzeichnis

- Acin, F., de Haro, J., Bleda, S., Varela, C., Esparza, L. (2012). Primary nitinol stenting in femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther*, 19(5), 585-595. doi:10.1583/jevt-12-3898r.1
- Adam, D. J., Beard, J. D., Cleveland, T., Bell, J., Bradbury, A. W., Forbes, J. F., Fowkes, F. G., Gillepsie, I., Ruckley, C. V., Raab, G., Storkey, H., (2005). Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9501), 1925-1934. doi:10.1016/S0140-6736(05)67704-5
- Agnelli, G., Belch, J. J. F., Baumgartner, I., Giovvas, P., Hoffmann, U. (2020). Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis*, 293, 94-100. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.012
- Ahimastos, A. A., Dart, A. M., Lawler, A., Blombery, P. A., Kingwell, B. A. (2015). Reduced arterial stiffness may contribute to angiotensin-converting enzyme inhibitor induced improvements in walking time in peripheral arterial disease patients: Retraction. *J Hypertens*, 33(12), 2552. doi:10.1097/01.hjh.0000473689.35464.37
- Albers, M., Battistella, V. M., Romiti, M., Rodrigues, A. A., Pereira, C. A. (2003). Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg*, 37(6), 1263-1269.
- Albers, M., Romiti, M., Brochado-Neto, F. C., De Luccia, N., Pereira, C. A. (2006). Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg*, 43(3), 498-503. doi:10.1016/j.jvs.2005.11.025
- Albers, M., Romiti, M., De Luccia, N., Brochado-Neto, F. C., Nishimoto, I., Pereira, C. A. (2007). An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*, 45(3), 536-542. doi:10.1016/j.jvs.2006.11.036
- Allenberg, J. R., Trampisch, H. J., Darius, H., Lange, S., Haberl, R., v. Stritzky, B., Tepohl, G., Pittrow, D., Diehm, C. (2004). Prävalenz, Komorbidität und Behandlungsintensität der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Hausarztpraxis. *Gefässchirurgie*, 9(3), 166-171. doi:10.1007/s00772-004-0360-5
- Altstaedt, H. O., Berzewski, B., Breddin, H. K., Brockhaus, W., Bruhn, H. D., Cachovan, M., Diehm, C., Dorrier, J., Franke, C. S., Gruss, J. D., (1993). Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 49(2), 573-578.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324(7329), 71-86.
- Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., Fox, A. J., Ferguson, G. G., Haynes, R. B., Rankin, R. N., Clagett, G. P., Hachinski, V. C., Sackett, D. L., Thorpe, K. E., Meldrum, H. E., Spence, J. D. (1998). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 339(20), 1415-1425. doi:10.1056/nejm199811123392002
- Bartlett, S. T., Olinde, A. J., Flinn, W. R., McCarthy, W. J., III, Fahey, V. A., Bergan, J. J., Yao, J. S. T. (1987). The reoperative potential of infrainguinal bypass: Long-term limb and patient survival. *J Vasc Surg*, 5(1), 170-179. doi:10.1016/0741-5214(87)90207-2
- Bell, P.R., Charlesworth, D., DePalma, R.G., Working Party of the International Vascular Symposium. (1982). The definition of critical ischemia of a limb. *Brit J Surg*, 69:S2.
- Bendermacher, B. L., Willigendael, E. M., Teijink, J. A., Prins, M. H. (2005). Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost*, 3(8), 1628-1637. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01368.x
- Bhatt, D. L., Steg, P. G., Ohman, E. M., Hirsch, A. T., Ikeda, Y., Mas, J. L., Goto, S., Liao, C. S., Richard, A. J., Röther, J., Wilson, P. W. (2006). International prevalence,

- recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 295(2), 180-189. doi:10.1001/jama.295.2.180
- Biancari, F., Arvela, E., Korhonen, M., Soderstrom, M., Halmesmaki, K., Alback, A., Lepantalo, M., Venermo, M. (2012). End-stage renal disease and critical limb ischemia: a deadly combination? *Scand J Surg*, 101(2), 138-143. doi:10.1177/145749691210100211
- Bisdas, T., Torsello, G., Stachmann, A., Grundmann, R. T. (2016). Results of peripheral bypass surgery in patients with critical limb ischemia (CRITISCH registry). *Gefässchirurgie*, 21(Suppl 2), 71-79. doi:10.1007/s00772-016-0166-2
- Bodewes, T. C. F., Ultee, K. H. J., Soden, P. A., Zettervall, S. L., Shean, K. E., Jones, D. W., Moll, F. L., Schermerhorn, M. L. (2017). Perioperative outcomes of infrainguinal bypass surgery in patients with and without prior revascularization. *J Vasc Surg*, 65(5), 1354-1365.e1352. doi:10.1016/j.jvs.2016.10.114
- Bosiers, M., Deloose, K., Callaert, J., Maene, L., Beelen, R., Keirse, K., Verbist, J., Peeters, P., Schroe, H., Lauwers, G., Lansink, W., Vanslembroeck, K., D'Archambeau, O., Hendriks, J., Lauwers, P., Vermassen, F., Randon, C., Van Herzeele, I., De Ryck, F., De Letter, J., Lanckneus, M., Van Betsbrugge, M., Thomas, B., Deleersnijder, R., Vandekerckhof, J., Baeyens, I., Berghmans, T., Buttiens, J., Van Den Brande, P., Debing, E., Rabbia, C., Ruffino, A., Tealdi, D., Nano, G., Stegher, S., Gasparini, D., Piccoli, G., Coppi, G., Silingardi, R., Cataldi, V., Paroni, G., Palazzo, V., Stella, A., Gargiulo, M., Muccini, N., Nessi, F., Ferrero, E., Pratesi, C., Fargion, A., Chiesa, R., Marone, E., Bertoglio, L., Cremonesi, A., Dozza, L., Galzerano, G., De Donato, G., Setacci, C. (2013). BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 54(2), 235-253.
- Boulton, A. J., Gries, F. A., Jervell, J. A. (1998). Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 15(6), 508-514. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199806)15:6<508::aid-dia613>3.0.co;2-l
- Bradbury, A. W., Adam, D. J., Bell, J., Forbes, J. F., Fowkes, F. G., Gillespie, I., Ruckley, C. V., Raab, G. M. (2010). 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*, 51(5 Suppl), 5s-17s. doi:10.1016/j.jvs.2010.01.073
- Brass, E. P., Anthony, R., Dormandy, J., Hiatt, W. R., Jiao, J., Nakanishi, A., McNamara, T., Nehler, M. (2006). Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg*, 43(4), 752-759. doi:10.1016/j.jvs.2005.11.041
- Brillu, C., Picquet, J., Villapadierna, F., Papon, X., L'Hoste, P., Jousset, Y., Enon, B. (2001). Percutaneous transluminal angioplasty for management of critical ischemia in arteries below the knee. *Ann Vasc Surg*, 15(2), 175-181. doi:10.1007/s100160010044
- Chen, E., Sapirstein, W., Ahn, C., Swain, J., Zuckerman, B. (2006). FDA Perspective on Clinical Trial Design for Cardiovascular Devices. *The Annals of Thoracic Surgery*, 82(3), 773-775. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.07.044
- Cheong, B. Y. C., Muthupillai, R. (2010). Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Concise Review for Cardiologists. *Texas Heart Institute Journal*, 37(5), 508-515.
- Clagett, G. P., Sobel, M., Jackson, M. R., Lip, G. Y., Tangelder, M., Verhaeghe, R. (2004). Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 609s-626s. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.609S
- Collins, R., Burch, J., Cranny, G., Aguiar-Ibanez, R., Craig, D., Wright, K., Berry, E., Gough, M., Kleijnen, J., Westwood, M. (2007). Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*, 334(7606), 1257. doi:10.1136/bmj.39217.473275.55
- Conte, M. S., Bandyk, D. F., Clowes, A. W., Moneta, G. L., Seely, L., Lorenz, T. J., Namini, H., Hamdan, A. D., Roddy, S. P., Belkin, M., Berceci, S. A., DeMasi, R. J., Samson, R.

- H., Berman, S. S. (2006). 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*, 43(4), 742-751; discussion 751. doi:10.1016/j.jvs.2005.12.058
- Conte, M. S., Belkin, M., Upchurch, G. R., Mannick, J. A., Whittemore, A. D., Donaldson, M. C. (2001). Impact of increasing comorbidity on infrainguinal reconstruction: a 20-year perspective. *Ann Surg*, 233(3), 445-452.
- Conte, M. S., Geraghty, P. J., Bradbury, A. W., Hevelone, N. D., Lipsitz, S. R., Moneta, G. L., Nehler, M. R., Powell, R. J., Sidawy, A. N. (2009). Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 50(6), 1462-1473 e1461-1463. doi:10.1016/j.jvs.2009.09.044
- Creutzig, A., Lehmacher, W., Elze, M. (2004). Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa*, 33(3), 137-144.
- Denzel, C., Lang, W. (2008). Kritische Extremitätenischämie. *Der Chirurg*, 79(5), 495-508. doi:10.1007/s00104-008-1530-x
- Dorros, G., Jaff, M. R., Dorros, A. M., Mathiak, L. M., He, T. (2001). Tibioperoneal (Outflow Lesion) Angioplasty Can Be Used as Primary Treatment in 235 Patients With Critical Limb Ischemia. Five-Year Follow-Up, 104(17), 2057-2062. doi:10.1161/hc4201.097943
- Dotter, C. T., Judkins, M. P. (1964). Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application, 30(5), 654-670. doi:10.1161/01.cir.30.5.654
- Duffy, R. P., Adams, J. E., Callas, P. W., Schanzer, A., Goodney, P. P., Ricci, M. A., Cronenwett, J. L., Bertges, D. J., for the Vascular Study Group of New England (2014). The influence of gender on functional outcomes of lower extremity bypass. *J Vasc Surg*, 60(5), 1282-1290.e1281. doi:10.1016/j.jvs.2014.05.008
- Endo, A., Kuroda, M., Tanzawa, K. (1976). Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*, 72(2), 323-326. doi:10.1016/0014-5793(76)80996-9
- Eugster, T., Gurke, L., Obeid, T., Stierli, P. (2002). Infrainguinal arterial reconstruction: female gender as risk factor for outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 24(3), 245-248.
- Faglia, E., Dalla Paola, L., Clerici, G., Clerissi, J., Graziani, L., Fusaro, M., Gabrielli, L., Losa, S., Stella, A., Gargiulo, M., Mantero, M., Caminiti, M., Ninkovic, S., Curci, V., Morabito, A. (2005). 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*, 29(6), 620-627. doi:10.1016/j.ejvs.2005.02.035
- Fowkes, F., Leng, G. C. (2008). Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2). doi:10.1002/14651858.CD002000.pub2
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V. H., Parving, H., Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 348(5), 383-393. doi: 10.1056/NEJMoa021778
- Gajdos, C., Hawn, M. T., Kile, D., Henderson, W. G., Robinson, T., McCarter, M., Nehler, M. (2013). The risk of major elective vascular surgical procedures in patients with end-stage renal disease. *Ann Surg*, 257(4), 766-773. doi:10.1097/SLA.0b013e3182686b87
- Geraghty, P. J., Matsumura, J. S., Conte, M. S. (2009). Premarket assessment of devices for treatment of critical limb ischemia: the role of Objective Performance Criteria and Goals. *J Vasc Surg*, 50(6), 1459-1461. doi:10.1016/j.jvs.2009.10.041
- Goldstein, J., Brown, M. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161-172. doi:10.1016/j.cell.2015.01.036
- Goodney, P. P., Schanzer, A., Demartino, R. R., Nolan, B. W., Hevelone, N. D., Conte, M. S., Powell, R. J., Cronenwett, J. L., Vascular Study Group of New England (2011). Validation of the Society for Vascular Surgery's objective performance goals for

- critical limb ischemia in everyday vascular surgery practice. *J Vasc Surg*, 54(1), 100-108 e104. doi:10.1016/j.jvs.2010.11.107
- Gruntzig, A. (1976). Die perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse(Dotter-Prinzip) mit einem neuen doppellumigen Dilatationskatheter. *Rofo*124:80–86.
- Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360(9326), 7-22. doi:10.1016/s0140-6736(02)09327-3
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16 (PMID: 12814710).
- Hirsch, A. T. (2006). Treatment of Peripheral Arterial Disease — Extending “Intervention” to “Therapeutic Choice”. *New England Journal of Medicine*, 354(18), 1944-1947. doi:doi:10.1056/NEJMe068037
- Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., McDermott, M. M., Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 286(11), 1317-1324.
- Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzner, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Murphy, W. R. C., Olin, J. W., Puschett, J. B., Rosenfield, K. A., Sacks, D., Stanley, J. C., Taylor, L. M., White, C. J., White, J., White, R. A., Antman, E. M., Smith, S. C., Adams, C. D., Anderson, J. L., Faxon, D. P., Fuster, V., Gibbons, R. J., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Jacobs, A. K., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B. (2006). ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,\* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol*, 47(6), e1-e192. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.024
- Hirsch, A. T., Treat-Jacobson, D., Lando, H. A., Hatsukami, D. K. (1997). The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 2(3), 243-251.
- Holm, J., Arfvidsson, B., Jivegard, L., Lundgren, F., Lundholm, K., Schersten, T., Stenberg, B., Tylen, U., Zachrisson, B. F., Lindberg, H., (1991). Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA). *Eur J Vasc Surg*, 5(5), 517-522.
- Hultgren, R., Olofsson, P., Wahlberg, E. (2005). Gender differences in patients treated for critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 29(3), 295-300. doi:10.1016/j.ejvs.2004.12.010
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35(6), 1364-1379. doi:10.2337/dc12-0413
- Jaar, B. G., Astor, B. C., Berns, J. S., Powe, N. R. (2004). Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 65(2), 613-620. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00420.x
- Johnson, W. C., Lee, K. K. (2000). 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*, 32(2), 268-277.

- Jongkind, V., Akkersdijk, G. J., Yeung, K. K., Wisselink, W. (2010). A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*, 52(5), 1376-1383. doi:10.1016/j.jvs.2010.04.080
- Kang, J. L., Patel, V. I., Conrad, M. F., LaMuraglia, G. M., Chung, T. K., Cambria, R. P. (2008). Common femoral artery occlusive disease: Contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg*, 48(4), 872-877.e871. doi:10.1016/j.jvs.2008.05.025
- Klinkert, P., Post, P. N., Breslau, P. J., van Bockel, J. H. (2004). Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27(4), 357-362. doi:10.1016/j.ejvs.2003.12.027
- Kröger, K., Stang, A., Kondratieva, J., Moebus, S., Beck, E., Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Dragano, N., Siegrist, J., Jöckel, K.-H., Erbel, R. (2006). Prevalence of Peripheral Arterial Disease – Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *European Journal of Epidemiology*, 21(4), 279-285. doi:10.1007/s10654-006-0015-9
- Lange, S., Diehm, C., Darius, H., Haberl, R., Allenberg, J. R., Pittrow, D., Schuster, A., von Stritzky, B., Tepohl, G., Trampisch, H. J. (2004). High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 112(10), 566-573. doi:10.1055/s-2004-830408
- Lauret, G. J., Fakhry, F., Fokkenrood, H. J., Hunink, M. G., Teijink, J. A., Spronk, S. (2014). Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD009638. doi:10.1002/14651858.CD009638.pub2
- Lawall, H., Huppert, P., Rümenapf, G., Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin, (2015). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Retrieved from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003l\\_S3\\_PAVK\\_periphere\\_arterielle\\_Verschlusskrankheit\\_2020-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf) on 14.04.2021
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
- Magnant, J. G., Cronenwett, J. L., Walsh, D. B., Schneider, J. R., Besso, S. R., Zwolak, R. M. (1993). Surgical treatment of infrainguinal arterial occlusive disease in women. *J Vasc Surg*, 17(1), 67-76; discussion 76-68.
- Meecham, L., Bate, G., Patel, S., Bradbury, A. W. (2019). A Comparison of Clinical Outcomes Following Femoropopliteal Bypass or Plain Balloon Angioplasty with Selective Bare Metal Stenting in the Bypass Versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Limb (BASIL) Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 58(1), 52-59. doi:10.1016/j.ejvs.2019.01.006
- Mehler, P. S., Coll, J. R., Estacio, R., Esler, A., Schrier, R. W., Hiatt, W. R. (2003). Intensive Blood Pressure Control Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*, 107(5), 753-756. doi:10.1161/01.cir.0000049640.46039.52
- Menard, M. T., Farber, A., Assmann, S. F., Choudhry, N. K., Conte, M. S., Creager, M. A., Dake, M. D., Jaff, M. R., Kaufman, J. A., Powell, R. J., Reid, D. M., Siami, F. S., Sopko, G., White, C. J., Rosenfield, K. (2016). Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) Trial. *J Am Heart Assoc*, 5(7). doi:10.1161/jaha.116.003219
- Meyer, A., Lang, W., Borowski, M., Torsello, G., Bisdas, T. (2016). In-hospital outcomes in patients with critical limb ischemia and end-stage renal disease after revascularization. *J Vasc Surg*, 63(4), 966-973. doi:10.1016/j.jvs.2015.10.009
- Nehler, M. R., Brass, E. P., Anthony, R., Dormandy, J., Jiao, J., McNamara, T. O., Hiatt, W. R. (2007). Adjunctive parenteral therapy with lipo-eicraprost, a prostaglandin E1 analog, in patients with critical limb ischemia undergoing distal revascularization does not improve 6-month outcomes. *J Vasc Surg*, 45(5), 953-961. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.057

- Nolan, B. W., De Martino, R. R., Stone, D. H., Schanzer, A., Goodney, P. P., Walsh, D. W., Cronenwett, J. L. (2011). Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J Vasc Surg*, 54(3), 730-736. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.03.236>
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., Group, T. I. W. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 45 Suppl S, S5-67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037
- Ouriel, K. (2001). Peripheral arterial disease. *The Lancet*, 358(9289), 1257-1264. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06351-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06351-6)
- Ouwendijk, R., Kock, M. C., van Dijk, L. C., van Sambeek, M. R., Stijnen, T., Hunink, M. G. (2006). Vessel wall calcifications at multi-detector row CT angiography in patients with peripheral arterial disease: effect on clinical utility and clinical predictors. *Radiology*, 241(2), 603-608. doi:10.1148/radiol.2412050781
- Palmaz, J. C., Sibbitt, R. R., Tio, F. O., Reuter, S. R., Peters, J. E., Garcia, F. (1986). Expandable intraluminal vascular graft: A feasibility study. *Surgery*, 99(2), 199-205. doi:10.5555/uri:pii:0039606086901856
- Pasternak, R. C., Criqui, M. H., Benjamin, E. J., Fowkes, F. G., Isselbacher, E. M., McCullough, P. A., Wolf, P. A., Zheng, Z. J. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*, 109(21), 2605-2612. doi:10.1161/01.cir.0000128518.26834.93
- Patel, V. I., Mukhopadhyay, S., Guest, J. M., Conrad, M. F., Watkins, M. T., Kwolek, C. J., LaMuraglia, G. M., Cambria, R. P. (2014). Impact of severe chronic kidney disease on outcomes of infrainguinal peripheral arterial intervention. *J Vasc Surg*, 59(2), 368-375. doi:10.1016/j.jvs.2013.09.006
- Perlander, A., Jivegård, L., Nordanstig, J., Svensson, M., Österberg, K. (2020). Amputation-free survival, limb symptom alleviation, and reintervention rates after open and endovascular revascularization of femoropopliteal lesions in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*, 72(6), 1987-1995. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.03.029>
- Pounds, L. L., Montes-Walters, M., Mayhall, C. G., Falk, P. S., Sanderson, E., Hunter, G. C., Killewich, L. A. (2005). A changing pattern of infection after major vascular reconstructions. *Vasc Endovascular Surg*, 39(6), 511-517.
- Powell, R. J., Goodney, P., Mendelsohn, F. O., Moen, E. K., Annex, B. H. (2010). Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration: results of the HGF-0205 trial. *J Vasc Surg*, 52(6), 1525-1530. doi:10.1016/j.jvs.2010.07.044
- Pulli, R., Dorigo, W., Pratesi, G., Fargion, A., Angiletta, D., Pratesi, C. (2012). Gender-related outcomes in the endovascular treatment of infrainguinal arterial obstructive disease. *J Vasc Surg*, 55(1), 105-112. doi:10.1016/j.jvs.2011.07.050
- Ranke, C., Creutzig, A., Alexander, K. (1992). Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction. *Ultrasound Med Biol*, 18(5), 433-440.
- Romiti, M., Albers, M., Brochado-Neto, F. C., Durazzo, A. E., Pereira, C. A., De Luccia, N. (2008). Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 47(5), 975-981. doi:10.1016/j.jvs.2008.01.005
- Rooke, T. W., Hirsch, A. T., Misra, S., Sidawy, A. N., Beckman, J. A., Findeiss, L., Golzarian, J., Gornik, H. L., Jaff, M. R., Moneta, G. L., Olin, J. W., Stanley, J. C., White, C. J., White, J. V., Zierler, R. E., American College of Cardiology Foundation Task, F., American Heart Association Task, F. (2013). 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*, 61(14), 1555-1570. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.004

- Rose, S. C. (2000). Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Part II--clinical applications: chronic, usually atherosclerotic, lower extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol*, 11(10), 1257-1275.
- Rothwell, P. M., Coull, A. J., Silver, L. E., Fairhead, J. F., Giles, M. F., Lovelock, C. E., Redgrave, J. N. E., Bull, L. M., Welch, S. J. V., Cuthbertson, F. C., Binney, L. E., Gutnikov, S. A., Anslow, P., Banning, A. P., Mant, D., Mehta, Z. (2005). Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *The Lancet*, 366(9499), 1773-1783.
- Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C., Johnston, K. W., Porter, J. M., Ahn, S., Jones, D. N. (1997). Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg*, 26(3), 517-538. doi:10.1016/S0741-5214(97)70045-4
- Ryden, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., Deaton, C., Escaned, J., Hammes, H. P., Huikuri, H., Marre, M., Marx, N., Mellbin, L., Ostergren, J., Patrono, C., Seferovic, P., Uva, M. S., Taskinen, M. R., Tendera, M., Tuomilehto, J., Valensi, P., Zamorano, J. L., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., De Backer, G., Sirnes, P. A., Ezquerra, E. A., Avogaro, A., Badimon, L., Baranova, E., Baumgartner, H., Betteridge, J., Ceriello, A., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Gulba, D. C., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kjekshus, J. K., Knuuti, J., Kolh, P., Lev, E., Mueller, C., Neyses, L., Nilsson, P. M., Perk, J., Ponikowski, P., Reiner, Z., Sattar, N., Schachinger, V., Scheen, A., Schirmer, H., Stromberg, A., Sudzhaeva, S., Tamargo, J. L., Viigimaa, M., Vlachopoulos, C., Xuereb, R. G. (2013). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 34(39), 3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/eh108
- Saraidaridis, J. T., Ergul, E., Patel, V. I., Stone, D. H., Cambria, R. P., Conrad, M. F. (2015). The Society for Vascular Surgery's objective performance goals for lower extremity revascularization are not generalizable to many open surgical bypass patients encountered in contemporary surgical practice. *J Vasc Surg*, 62(2), 392-400. doi:10.1016/j.jvs.2015.03.043
- Saraidaridis, J. T., Patel, V. I., Lancaster, R. T., Cambria, R. P., Conrad, M. F. (2016). Applicability of the Society for Vascular Surgery's Objective Performance Goals for Critical Limb Ischemia to Current Practice of Lower-Extremity Bypass. *Ann Vasc Surg*, 30, 59-65. doi:10.1016/j.avsg.2015.09.001
- Saxton, J. M., Zwierska, I., Blagojevic, M., Choksy, S. A., Nawaz, S., Pockley, A. G. (2010). Upper- versus lower-limb aerobic exercise training on health-related quality of life in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 53(5), 1265-1273. doi:10.1016/j.jvs.2010.10.125
- Schlager, O., Francesconi, M., Haumer, M., Dick, P., Sabeti, S., Amighi, J., Mlekusch, W., Koppensteiner, R., Minar, E., Schillinger, M. (2007). Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a "real-world" setting. *J Endovasc Ther*, 14(4), 452-459. doi:10.1583/1545-1550(2007)14[452:dsvafa]2.0.co;2
- Schmidt R, B. C., Planck H. (1995). *Gefäßchirurgie, Eine Einführung*. Heidelberg, Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.
- Schweiger, H., Klein, P., & Lang, W. (1993). Tibial bypass grafting for limb salvage with ringed polytetrafluoroethylene prostheses: Results of primary and secondary procedures. *J Vasc Surg*, 18(5), 867-874. doi:10.1016/0741-5214(93)90343-K
- Seiden, S. W. (1995). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 274(19), 1506; author reply 1506-1507. doi:10.1001/jama.1995.03530190019017

- Selvin, E., Erlinger, T. P. (2004). Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110(6), 738-743. doi:10.1161/01.cir.0000137913.26087.f0
- Senti, M., Nogues, X., Pedro-Botet, J., Rubies-Prat, J., Vidal-Barraquer, F. (1992). Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation*, 85(1), 30-36.
- Setacci, C., de Donato, G., Teraa, M., Moll, F. L., Ricco, J. B., Becker, F., Robert-Ebadi, H., Cao, P., Eckstein, H. H., De Rango, P., Diehm, N., Schmidli, J., Dick, F., Davies, A. H., Lepäntalo, M., Apelqvist, J., (2011) Chapter IV: Treatment of Critical Limb Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42, S43-S59. doi:10.1016/S1078-5884(11)60014-2
- Shannon, A. H., Mehaffey, J. H., Cullen, J. M., Hawkins, R. B., Roy, R., Upchurch, G. R., Jr., Robinson, W. P. (2019). Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg*, 69(4), 1167-1172.e1161. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.077
- Shannon, A. H., Mehaffey, J. H., Cullen, J. M., Upchurch, G. R., Robinson, W. P. (2019). A Comparison of Outcomes After Lower Extremity Bypass and Repeat Endovascular Intervention Following Failed Previous Endovascular Intervention for Critical Limb Ischemia. *Angiology*, 70(6), 501-505. doi:10.1177/0003319718809430
- Soder, H. K., Manninen, H. I., Jaakkola, P., Matsi, P. J., Rasanen, H. T., Kaukanen, E., Loponen, P., Soimakallio, S. (2000). Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol*, 11(8), 1021-1031.
- Spronk, S., den Hoed, P. T., de Jonge, L. C., van Dijk, L. C., Pattynama, P. M. (2005). Value of the duplex waveform at the common femoral artery for diagnosing obstructive aortoiliac disease. *J Vasc Surg*, 42(2), 236-242; discussion 242. doi:10.1016/j.jvs.2005.04.048
- Stavroulakis, K., Borowski, M., Torsello, G., Bisdas, T., Adili, F., Balzer, K., Billing, A., Böckler, D., Brixner, D., Debus, S. E., Eckstein, H.-H., Florek, H.-J., Gkremoutis, A., Grundmann, R., Hupp, T., Keck, T., Gerß, J., Klonek, W., Lang, W., May, B., Meyer, A., Mühlhng, B., Oberhuber, A., Reinecke, H., Reinhold, C., Ritter, R.-G., Schelzig, H., Schlensack, C., Schmitz-Rixen, T., Schulte, K.-L., Spohn, M., Steinbauer, M., Storck, M., Trede, M., Uhl, C., Weis-Müller, B., Wenk, H., Zeller, T., Zhorzel, S., Zimmermann, A. (2017). Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *J Vasc Surg*, 66(5), 1534-1542. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.115
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., Goldberg, A. C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D. M., McBride, P., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Jr., Watson, K., Wilson, P. W. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63(25 Pt B), 2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
- Teraa, M., Conte, M. S., Moll, F. L., Verhaar, M. C. (2016). Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J Am Heart Assoc*, 5(2). doi:10.1161/jaha.115.002938
- Twine, C. P., & McLain, A. D. (2010). Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*(5), Cd001487. doi:10.1002/14651858.CD001487.pub2
- van der Feen, C., Neijens, F. S., Kanters, S. D., Mali, W. P., Stolk, R. P., Banga, J. D. (2002). Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med*, 19(5), 366-370.
- van der Zaag, E. S., Legemate, D. A., Prins, M. H., Reekers, J. A., Jacobs, M. J. (2004). Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 28(2), 132-137. doi:10.1016/j.ejvs.2004.04.003

- van Det, R. J., Vriens, B. H., van der Palen, J., Geelkerken, R. H. (2009). Dacron or PTFE for femoro-popliteal above-knee bypass grafting: short- and long-term results of a multicentre randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 37(4), 457-463. doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.041
- Vollmar, J., Buettner-Ristow, A. (1976). Diagnostic and clinical aspects of septic complications in vascular surgery (author's transl). *Langenbecks Arch Chir*, 342, 505-509.
- Vouyouka, A. G., Egorova, N. N., Salloum, A., Kleinman, L., Marin, M., Faries, P. L., Moscowitz, A. (2010). Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg*, 52(5), 1196-1202. doi:10.1016/j.jvs.2010.05.106
- Weng, H. Y., Hsueh, Y. H., Messam, L. L., Hertz-Picciotto, I. (2009). Methods of covariate selection: directed acyclic graphs and the change-in-estimate procedure. *Am J Epidemiol*, 169(10), 1182-1190. doi:10.1093/aje/kwp035
- WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions. (1958). Classification of atherosclerotic lesions : report of a study group [meeting held in Washington, D.C. from 7 to 11 October 1957]. Retrieved from [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40402/WHO\\_TRS\\_143.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40402/WHO_TRS_143.pdf?sequence=1&isAllowed=y) on 29.04.2021
- Willigendael, E. M., Teijink, J. A. W., Bartelink, M.-L., Kuiken, B. W., Boiten, J., Moll, F. L., Büller, H. R., Prins, M. H. (2004). Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 40(6), 1158-1165. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.049
- Wolf, G. L., Wilson, S. E., Cross, A. P., Deupree, R. H., Stason, W. B. (1993). Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199. *J Vasc Interv Radiol*, 4(5), 639-648.
- Yang, X., Lu, X., Ye, K., Li, X., Qin, J., Jiang, M. (2014). Systematic Review and Meta-Analysis of Balloon Angioplasty Versus Primary Stenting in the Infrapopliteal Disease. *Vasc Endovascular Surg*, 48(1), 18-26. doi:doi:10.1177/1538574413510626
- Ye, W., Liu, C. W., Ricco, J. B., Mani, K., Zeng, R., Jiang, J. (2011). Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*, 53(6), 1728-1737. doi:10.1016/j.jvs.2011.02.005