

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2023
Seite S81–S480
18. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ **Aktualisierte Version 2023**

 **Thieme**

Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Menschen mit Diabetes mellitus

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge)

Bernd Balletshofer¹, Dittmar Böckler², Holger Diener³, Jörg Heckenkamp⁴, Wulf Ito⁵, Marcus Katoh⁶, Holger Lawall⁷, Nasser Malyar⁸, Hui Jing Qiu⁹, Peter Reimer¹⁰, Kilian Rittig¹¹, Markus Zähringer¹²

Institute

- 1 Angiologiezentrum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 2 Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 3 Abteilung für Gefäß- und Endovaskularchirurgie, Krankenhaus Buchholz, Buchholz, Deutschland
- 4 Klinik für Gefäßchirurgie, Niels-Stensen-Kliniken, Marienhospital Osnabrück, Osnabrück, Deutschland
- 5 Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu, Kempten, Deutschland
- 6 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland
- 7 Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. C. Diehm/Dr. H. Lawall, Max-Grundig Klinik Bühlerhöhe, Ettlingen, Deutschland
- 8 Klinik für Kardiologie I – Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 9 Klinik für Innere Medizin 1 für Diabetologie, Endokrinologie, Kardiologie und Angiologie, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 10 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland
- 11 Praxis Rittig und Kollegen, Teltow, Deutschland
- 12 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S370–S380

DOI 10.1055/a-2076-0248

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S354–S364. doi:10.1055/a-2076-0248

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Balletshofer B, Böckler D, Diener D et al. Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Menschen mit Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S354–S364. doi: 10.1055/a-1908-0612

Korrespondenzadressen

Ansprechpartner für die DDG

PD Dr. med. Kilian Rittig, Praxis Rittig und Kollegen, Mahlowerstraße 152, 14513 Teltow, Deutschland
rittig@praxis-rittig.de

Ansprechpartner für die DGA

Dr. med. Holger Lawall, Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. C. Diehm/Dr. H. Lawall, Lindenweg 1, 76275 Ettlingen, Deutschland
holger.lawall@gmail.com

Ansprechpartner für die DeGIR

Prof. Dr. med. Peter Reimer, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe, Deutschland
peter.reimer@partner.kit.edu

Ansprechpartner für die DGG

Univ.-Prof. Dr. med. Dittmar Böckler, MHBA, Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg, Deutschland
dittmar.boeckler@med.uni-heidelberg.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

Neuerung 1: Abschnitt zu Bempedoinsäure hinzugefügt.

Begründung: Publikation einer groß angelegten CLEAR-Studie [73] mit 13 970 Patienten zu diesem Thema.

Dieses Positionspapier basiert auf den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinienempfehlungen [1–3] und dient als kurze, klinisch orientierte Handlungsanweisung zur Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK).

Periphere Durchblutungsstörungen der Becken- und Beinarterien sind eine der Folgekomplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus (DM). Der Begriff umfasst Stenosen, Verschlüsse und – in geringerem Maße – aneurysmatische Gefäßveränderungen der Becken-Bein-Arterien.

Arterielle Gefäßläsionen treten zumeist in höherem Lebensalter auf. Menschen mit Diabetes mellitus sind jedoch oft vorzeitig betroffen. Bei diesen Patienten ist der Zeitpunkt der Erstmanifestation zudem abhängig von Erkrankungsdauer und Güte der Stoffwechseleinstellung. Nur 25 % der betroffenen Patienten haben Symptome.

Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus verläuft die Atheromatose der peripheren Gefäße aufgrund chronischer inflammatorischer Gefäßwandprozesse und der Hyperkoagulabilität aggraviert.

DM ist nach dem Nikotinabusus der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK [4].

Patienten mit DM haben ein 2- bis 4-fach höheres Risiko, eine pAVK zu entwickeln, als Patienten ohne DM.

Bis zu 30 % aller Patienten mit Claudicatio und 50 % aller Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI) sind Menschen mit Diabetes mellitus [5].

pAVK-Patienten mit DM haben spezifische anatomisch-morphologische sowie klinische Charakteristika, die es beim diagnostischen und therapeutischen Herangehen zu berücksichtigen gilt. Im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus entwickelt sich die pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus früher, schreitet schneller voran und geht häufiger in die kritische Extremitätenischämie (CLI) über. Anatomisch-morphologisch ist eine multisegmentale Manifestation mit langstreckigen, kalzifizierten Stenosen/Verschlüssen der Unterschenkelarterien mit unzureichender Kollateralbildung typisch. Klinisch präsentieren sich Menschen mit Diabetes mellitus häufig mit einer kritischen Ischämie, auch weil die einer kritischen Ischämie vorausgehende Claudicatio intermittens und der Ruheschmerz durch die diabetische sensible Polyneuropathie lange Zeit maskiert bleiben können. Die schlechte Prognose hinsichtlich amputationsfreien Überlebens bei Menschen mit Diabetes mellitus ist einerseits bedingt durch die hohen

Ischämie- und Ulkusrezidivraten und die damit einhergehenden Minor- und Majoramputationen, andererseits durch eine hohe Rate an Komorbiditäten und Koprävalenz von Endorganschäden wie Herz- und Niereninsuffizienz, die die Mortalität unabhängig erhöhen.

Die bedeutendsten Konsequenzen diabetischer peripherer Durchblutungsstörungen sind Fußläsionen (Ulzerationen und Gangrän) und als Folge des ischämischen oder neuroischämischen diabetischen Fußsyndroms (DFS) kleine (Minor-) und große (Major-) Amputationen ([► Tab. 1]).

WAS IST VON BEDEUTUNG?

- Die Zahl der Patienten mit pAVK und DM nimmt stetig zu.
- Das Amputationsrisiko von Menschen mit Diabetes mellitus ist bei Vorhandensein einer pAVK deutlich erhöht.
- Rechtzeitiges Erkennen der pAVK reduziert die Amputationsrate und verringert bei leitliniengerechter Behandlung die kardiovaskuläre Ereignisrate.
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit und rasche Revaskularisation sind bei kritischer Extremitätenischämie entscheidend.

Diagnostik der pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus

Die nichtinvasive hämodynamische Gefäßfunktionsdiagnostik bei Menschen mit Diabetes mellitus erlaubt eine Aussage zur Schwere der Durchblutungsstörung und gibt prognostische Hinweise zum Spontanverlauf, zum kardiovaskulären Risiko und/oder zur Wundheilung.

Eine zielgerichtete Diagnostik erleichtert die Wahl der geeigneten Therapie und ermöglicht eine Verlaufsbeobachtung unter und nach gefäßmedizinischer Behandlung.

GEFÄSSDIAGNOSTIK BEI MENSCHEN MIT DIABETES MELLITUS

- klinische Untersuchung mit Erfassung von Pulsstatus und Kapillarpuls sowie im Seitenvergleich qualitativ Hautfarbe und -temperatur
- Ultraschall-Knöchel- oder -Zehendruckmessung (ABI (= Knöchel-Arm-Index); TBI (= Zehen-Arm-Index))
- farbkodierte Duplexsonografie mit Pulscurvenanalyse
- Pulsoszillografie der Digitalarterien (DPO) bzw. LRR (= Licht-Reflexions-Rheografie)
- transkutane Sauerstoffdruckmessung (tcPO₂)

Bei Menschen mit Diabetes mellitus sollten diese nichtinvasiven diagnostischen Verfahren großzügig angewandt werden, wenn der Verdacht auf eine pAVK besteht oder eine Fußläsion vorliegt bzw. nicht heilt.

In der klinischen Untersuchung ist neben der Palpation der Fußpulse die Untersuchung der reaktiven Hautdurchblutung der

► **Tab. 1** Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) nach Fontaine und Rutherford.

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

CI: Claudicatio intermittens.

Füße (Kapillarpuls) von Bedeutung. Die Pulsuntersuchung der unteren Extremitäten ist zwar hilfreich, im Fall fehlender Pulse wird die Häufigkeit der pAVK aber überschätzt. Umgekehrt schließen tastbare Fußpulse das Vorhandensein einer pAVK nicht aus.

Der Kapillarpuls als reaktive Füllung der Haut nach Druck gibt Hinweise auf das Vorliegen einer kritischen Durchblutungsstörung.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus mit pAVK soll regelmäßig eine klinische Fußuntersuchung erfolgen

Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (KAI oder „ankle-brachial-index“, ABI) mittels nichtinvasiver Messung des Dopplerverschlussdrucks in Ruhe und/oder nach Belastung ist ein geeigneter Test zum Nachweis der pAVK.

Erniedrigte periphere Druckwerte sind beweisend für das Vorhandensein einer pAVK und weisen auf das kardiovaskuläre Risiko des Patienten hin. Für die Diagnose einer pAVK ist der ABI-Wert mit dem niedrigsten Knöchelarteriendruck maßgeblich. Ein ABI-Wert in Ruhe unter 0,9 gilt als beweisend für das Vorliegen einer pAVK.

Bei Vorliegen einer Mediasklerose (ABI > 1,3) kommt der Pulscurvenanalyse, der Pulsoszillografie der Digitalarterien und der Zehendruckmessung mit Bestimmung des TBI („toe-brachial index; Zehendruck-Index) eine besondere Bedeutung zu; sie dienen zum Nachweis einer pAVK [1, 2].

ABI-Messung wichtig zum Nachweis einer pAVK und zur Risikostratifizierung

Ein Gefäßmediziner muss konsultiert werden, wenn bei Patienten mit DM ein ABI < 0,7, systolische Zehendrücke < 40 mmHg, systolische Knöcheldrücke < 70 mmHg oder ein transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcPO₂)-Wert < 30 mmHg ermittelt wird [3]. In diesen Fällen ist das Risiko für die Entstehung einer Fußläsion (DFS) erhöht (► **Tab. 2**).

► **Tab. 2** Schweregrad und Prognose der pAVK anhand der Dopplerwerte. Daten nach [1–3]

	ABI	Knöcheldruck (mmHg)	Zehendruck (mmHg)
pAVK	< 0,9		
Mediasklerose	> 1,3		
CLI		< 50	< 30
fehlende Wundheilung	< 0,7	< 70	< 40

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; CLI: Critical Limb Ischemia.

Eine regionale Fußischämie kann auch bei palpablen Fußpulsen oder annähernd normalen Zehendruckwerten vorliegen (Beispiel: Fersenläsion bei dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes mellitus).

Nichtinvasive hämodynamische Funktionsuntersuchungen der Beingefäße sind erforderlich zur Beurteilung des Schweregrads, des Verlaufs und zur Therapiestratifizierung bei Patienten mit pAVK.

Bildgebende Verfahren (Ultraschallsonografie, Magnetresonanztomographie (MR)-Angiografie, Computertomographie (CT)-Angiografie, i. a. -Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)) sollten bei symptomatischen oder gefährdeten Patienten nur bei therapeutischer Konsequenz durchgeführt werden.

Dabei ist wegen der Komorbidität der Menschen mit Diabetes mellitus (Nieren, Augen, Herz) die interdisziplinäre Diagnostik und Therapieplanung indiziert.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

- farbkodierte Duplexsonografie
- MR-Angiografie der Becken-Bein-Arterien
- CT-Angiografie der Becken-Bein-Arterien
- intraarterielle Angiografie mit Kontrastmittel (KM) oder CO₂

Als nichtinvasive Methode hat die farbkodierte Duplexsonografie eine herausragende Bedeutung. Sie verknüpft hämodynamische Ergebnisse mit morphologischen Befunden und erlaubt damit Aussagen zur Lokalisation und Morphologie von Gefäßläsionen.

Bei unklarer Situation wird die radiologische Schnittbildgebung mittels ce-MR-Angiografie oder CT-Angiografie empfohlen, wobei auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten ist. Eine intraarterielle Angiografie soll ein für eine potenzielle chirurgische Bypassanlage anschlussfähiges Gefäßsegment identifizieren und darstellen.

Die oft eingeschränkte Nierenfunktion bei Menschen mit Diabetes mellitus spielt bei Kontrastmittelgabe eine besondere Rolle, wobei die kontrastmittelinduzierte Nephropathie mit den heute üblichen niedrig- oder isoosmolaren Kontrastmitteln deutlich seltener ist. Zu beachten sind Hydratation, Komorbidität und Medikation der Patienten.

Eine Möglichkeit zur Reduktion kontrastmittelinduzierter Nierenfunktionsstörungen bietet die CO₂-Angiografie, die gezielt im Rahmen von interventionellen Eingriffen eingesetzt werden kann. In der Unterschenkel-Bildgebung wird sie ergänzt durch die gezielte Gabe von wenigen Millilitern eines jodhaltigen Kontrastmittels.

Die Indikation zur weiterführenden radiologischen Diagnostik sollte interdisziplinär gestellt werden.

Therapie der pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus

Grundprinzipien der Therapie

Die Therapie der pAVK bei Menschen mit Diabetes mellitus hat 2 grundsätzliche Ziele: die Verbesserung des peripheren Blutflusses bei symptomatischen Patienten sowie die Therapie vaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung koronarer und zerebrovaskulärer Gefäßerkrankungen (► Tab. 3, 4).

Die Basisbehandlung umfasst bis Fontaine-Stadium IIb das strukturierte Gehtraining (z. B. auch in Sportgruppen für Menschen mit Diabetes mellitus). Dabei sind armergometrische Übungsbehandlungen bei Kontraindikationen oder Einschränkungen (z. B. orthopädische Probleme, PNP, DFS u. a.) zu Gehübungen ebenso effektiv wie Gehtraining. Neben dem Gefäßsport sind die Gewichtsreduktion bei massivem Übergewicht, die Nikotinkarenz bei Rauchern sowie die Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus anerkannte therapeutische Maßnahmen.

Die konservative Behandlung bei Menschen mit Diabetes mellitus mit symptomatischer pAVK umfasst die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg täglich), die Gabe von Statinen und ein strukturiertes Gefäßsportprogramm [3, 4].

Gerinnungshemmende Therapie bei pAVK

Patienten mit symptomatischer Arteriosklerose benötigen als Sekundärprophylaxe eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder Clopidogrel. Clopidogrel hat seine Überlegenheit gegenüber ASS insbesondere bei symptomatischen pAVK-Patien-

ten gezeigt [6]. Herz-Kreislauf-Gesunden sollte ASS nicht routinemäßig verordnet werden [7–9], dies gilt auch für asymptomatische pAVK-Patienten [2]. Eine duale Therapie mit ASS und Clopidogrel bringt gegenüber der Monotherapie mit ASS keine Vorteile [10], ebenso wenig die Therapie mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel [11]. Für Patienten mit stabiler symptomatischer pAVK nach invasiver Revaskularisation und hohem Risiko für ischämische Ereignisse konnte eine kombinierte Therapie mit Rivaroxaban und ASS eine Reduktion der Endpunkte MACE (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) und MALE (Major-Adverse-Limb-Event, schwere Durchblutungsstörung/Amputation) zeigen [12]. Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit Diabetes mellitus. Deshalb empfiehlt die aktuelle gemeinsame Leitlinienempfehlung der Arbeitsgruppe pAVK der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Diabetesgesellschaft bei Diabetikern mit pAVK die kombinierte Gabe von ASS 100 mg und Rivaroxaban 2 × 2,5 mg täglich [13].

Therapie des Bluthochdrucks bei Patienten mit pAVK

Generell profitieren alle Patienten mit einer arteriellen Hypertonie von einer Blutdrucksenkung [14], insbesondere wird dadurch die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit pAVK (= Hochrisikopatienten) verbessert. In einigen Studien war eine intensiviertere Blutdrucktherapie mit einer niedrigen kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert [15, 16]. Bei Patienten mit pAVK kommt es bei einem RR < 120 mmHg und > 160 mmHg zu mehr Beinereignissen [17]. Daher sollte der Blutdruck bei pAVK-Patienten nicht zu niedrig eingestellt werden. Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems sind bei pAVK-Patienten Mittel der Wahl. pAVK-Patienten mit kardialer Komorbidität können auch bei Claudicatio intermittens und kritischer Extremitätenischämie mit Betablockern behandelt werden.

EMPFEHLUNGEN ZUR GERINNUNGHEMMENDEN THERAPIE BEI PAVK

Primärprävention

keine Indikation für Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

Sekundärprävention

- asymptomatische pAVK: keine klare Indikation für TAH
- symptomatische pAVK: Clopidogrel 75 mg besser als ASS 100 mg
- bei hohem Risiko für ischämische Ereignisse: Rivaroxaban 2 × 2,5 mg + ASS 100 mg

EMPFEHLUNG RR-ZIELE BEI PATIENTEN MIT PAVK

Blutdruck-Ziel bei pAVK-Patienten:

- 18–65 Jahre < 130 mmHg
- > 65 Jahre < 140 mmHg
- generell > 120 mmHg

Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems sind bei pAVK-Patienten Mittel der Wahl.

► Tab. 3 Behandlungsziele.

Ziel	Stadium	Therapie
Hemmung der Progression der pAVK	Fontaine I–II Rutherford 1–3	<ul style="list-style-type: none"> Therapie der Risikofaktoren Gehtraining
Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Fontaine I–IV Rutherford 0–6	<ul style="list-style-type: none"> Therapie der Risikofaktoren Gehtraining
Verbesserung von Gehleistung und Lebensqualität sowie Schmerzreduktion	Fontaine II Rutherford 2–4	
Risikoreduktion peripherer vaskulärer Ereignisse	Fontaine II–IV Rutherford 3–6	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion erneuter Gefäßeingriffe Vermeidung einer akuten Ischämie (ALI)
Beinerhalt	Fontaine III–IV Rutherford 4–6	<ul style="list-style-type: none"> Vermeidung von Minor- oder Majoramputation

Lipidtherapie bei Diabetes und pAVK

Statine und Ezetrol

Es besteht allgemeiner Konsens, dass eine cholesterinsenkende Therapie Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetespatienten mit pAVK positiv beeinflusst, allerdings ist die Studienlage zum Outcome auf pAVK bezogener Endpunkte bei Diabetespatienten deutlich schwächer. Bestehende Empfehlungen resultieren mehr aus Subgruppenanalysen großer Endpunktstudien und Beobachtungsstudien bezüglich koronarer Herzerkrankung und zerebraler Angiopathie als gezielt aus prospektiven randomisierten Studien zur pAVK. Wenige Arbeiten lassen eine Verringerung der Amputationsrate [18] und eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke vermuten. Dies gilt entsprechend einer aktuellen Auswertung der Veterans-affairs-Studie sowohl für die überlegenere intensiviertere (z. B. Atorvastatin 40–80 mg) als auch die Low-Dose-Therapie (z. B. Atorvastatin 10–20 mg bzw. Simvastatin 10–40 mg) [19]. Wenngleich für die Senkung der Amputationsrate und der Gesamtmortalität gute Hinweise vorliegen, existieren bezüglich einer Verbesserung der Gehstrecke auch kleinere Studien ohne signifikanten Effekt. Im Schnitt lässt sich bei pAVK-Patienten allgemein eine Verbesserung der Gehstrecke um ca. 160 m erreichen [20].

Als Zielwerte für das Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin werden bei pAVK-Patienten ein absolutes LDL-Cholesterin-Ziel < 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l oder eine Absenkung um mehr als 50 % bei einem Ausgangs-LDL-Cholesterin von 70–135 mg/dl bzw. 1,8–3,5 mmol/l empfohlen [2]. Bei Diabetikern mit hohem Risiko, d. h. mit amputationsbedrohter Extremität, wird ein LDL-Cholesterinwert von < 55 mg/dl empfohlen [13].

Für Ezetrol liegen keine robusten Daten zur pAVK vor.

Bempedoinsäure

Seit 11/20 ist in Deutschland Bempedoinsäure, ein Inhibitor der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase, ein der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) vorgelagertes Enzym im Cholesterin-Biosyntheseweg, zugelassen. Die Sub-

stanz (Prodrug) greift damit in der Kaskade oberhalb dem Zielenzym der Statine in den Cholesterinbiosyntheseweg ein. Die groß angelegte CLEAR-Studie [73] mit 13 970 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion der „major adverse cardiovascular events (MACE)“ mit 180 mg Tagesdosis gegenüber Placebo nach einer medianen Laufzeit von 40,6 Monaten. Untersucht wurden Patienten mit Unverträglichkeit bzw. ablehnender Haltung gegenüber einer Statintherapie.

Gezielte Interventionsstudien bei pAVK liegen mit dieser Substanz bislang noch nicht vor, so dass sie aus diesem Blickwinkel lediglich als Ausweichsubstanz bei oben genannter Patientengruppe eingesetzt werden kann. Als Nebenwirkung müssen Nierenfunktion, Harnsäure und Leberenzyme kontrolliert werden.

Fibrate

Formal senken Fibrate die Triglyzeride und erhöhen das HDL-Cholesterin stärker als Statine. Subgruppenanalysen (tertiärer Endpunkt) z. B. der FIELD-Studie zeigen eine absolute Reduktion der mikroziirkulationsbedingten Amputationsrate um relativ 36 % bei Menschen mit Diabetes mellitus. Die Rate an Majoramputationen und bei Patienten mit Makroangiopathie war nicht unterschiedlich [21].

PCSK9-Inhibitoren

Subgruppenanalysen der FOURIER-Studie zeigen eine 42 %ige Reduktion von pAVK-bezogenen Ereignissen (akute Extremitätenischämie, Amputation oder dringende periphere Revaskularisation) für Patienten mit oder ohne bekannte pAVK zu Studienbeginn [22]. Damit können PCSK-9-Hemmer (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) bei Patienten mit progressiver pAVK unter Statintherapie oder bei Statinunverträglichkeit im Rahmen der zu prüfenden Verordnungsfähigkeit der gesetzlichen Kassen unter dem Vorbehalt der hohen Therapiekosten eingesetzt werden.

► **Tab. 4** Stadienadaptierte Therapieverfahren. Daten nach [1]

Maßnahme	Fontaine-Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: ASS oder Clopidogrel	(+)	+	+	+
physikalische Therapie: strukturierter Gefäßsport/Sport für Menschen mit Diabetes mellitus	+	+		
medikamentöse Therapie: Cilostazol oder Naftidrofuryl		+		
strukturierte Wundbehandlung				+
interventionelle Therapie		+*	+	+
operative Therapie		+*	+	+

+ Empfehlung; * bei hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie.

FAZIT

- Bei nachgewiesener pAVK sollte zur Senkung des Amputationsrisikos und der Mortalität eine Statintherapie mit der für den Patienten jeweils maximal tolerablen Dosierung gewählt werden (mit und ohne gleichzeitig bestehende koronare Herzerkrankung).
- Zielwerte bei pAVK: LDL-Cholesterin <70 mg/dl oder Absenkung um mehr als 50 % (bei einem Ausgangs-LDL-Cholesterin von 70–135 mg/dl).

Antidiabetika bei pAVK

Biguanide

Metformin ist auch bei Menschen mit Diabetes und pAVK das orale Antidiabetikum der ersten Wahl. Dies gilt, obgleich die Datenlage diesbezüglich dünn ist. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie belegt erneut den positiven Effekt auf das kardiovaskuläre (CV)-Überleben, nicht jedoch auf Extremitätenerhalt und Offenheitsrate nach peripherer Revaskularisation [23].

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Für beide Stoffgruppen liegen keine robusten Daten zur pAVK vor. Sie sollten generell nur noch in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden, wenn Kosten die Therapie bestimmen. Wegen des relativ hohen Hypoglykämierisikos sowie der vermutlich ungünstigen Effekte bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung besitzen diese Stoffgruppen kaum noch Relevanz [24].

Thiazolidindione (PPAR-γ-Agonisten)

Für das einzige noch in Deutschland erhältliche Thiazolidindion Pioglitazon liegen mit der PROACTIVE- und der IRIS-Studie positive

Endpunktstudien für das kardiovaskuläre Überleben bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und prädiabetischen Patienten vor [25–29]. In der PROACTIVE-Studie wurden auch Amputationen als primärer Endpunkt betrachtet. Es konnte jedoch kein signifikanter Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden. Bei bestehender Herzinsuffizienz sind TZDs kontraindiziert.

DPP4-Inhibitoren

Die kardiovaskulären Endpunktstudien SAVOR-Timi 53, EXAMINE, TECOS und CAROLINA zeigen eine Nichtunterlegenheit von DPP4-Inhibitoren in Bezug auf die untersuchten Endpunkte CV-Tod, nicht fataler Myokardinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Placebo oder Glimperid. In der SAVOR-Timi-53-Studie wurde allerdings eine signifikant häufigere Hospitalisation unter Saxagliptin wegen Herzinsuffizienz beobachtet, weshalb diese Substanz bei Patienten mit vorbekannter Herzinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. Eine kardiovaskuläre Überlegenheit oder Vorteile bei Vorliegen einer gleichzeitigen pAVK sind nicht belegt [30–34].

GLP-1-Agonisten

Sowohl für Liraglutid als auch für Dulaglutid und Semaglutid konnte in Endpunktstudien ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse wie tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt sowie nichttödlicher Schlaganfall gegenüber Placebo belegt werden [35–37]. Für Semaglutid zeigt sich jedoch in Kombination mit Insulin eine erhöhte Rate an mikrovaskulären Augenkomplikationen, weshalb dieser GLP-1-Agonist bei Patienten mit einer unkontrollierten diabetischen Retinopathie in Kombination mit Insulin bis auf Weiteres nicht zum Einsatz kommen sollte [36]. Hinsichtlich der pAVK liegen für diese Stoffgruppe jedoch leider ebenfalls keine Endpunktdaten vor.

SGLT2-Inhibitoren

Für die Substanzen Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin liegen mit der EMPAREG-Outcome-Studie, der DECLARE-TIMI-Studie und der CANVAS-Studie gleichermaßen Daten für die positive Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte wie kardiovaskulärer Tod, tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall vor [38–41]. In der EMPAREG-Outcome-Studie und in der DECLARE-TIMI-Studie zeigte sich keine erhöhte Amputationsrate. Bei Canagliflozin, das in Deutschland nicht auf dem Markt ist, war die Amputationsrate in der CANVAS-Studie signifikant erhöht. Bei der kürzlich publizierten CREDENCE-Studie war ein solches Signal jedoch nicht zu beobachten [39]. Der Einsatz von Canagliflozin bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und pAVK ist gegenwärtig dennoch nicht zu empfehlen.

Basalinsulin

Für die Therapie mit Basalinsulin liegen keine Endpunktstudien für Patienten mit pAVK vor. Neben der ORIGIN-Studie für Insulin glargin konnte auch für Insulin degludec keine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte belegt werden. Es kam jedoch auch nicht zum vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen, womit die Therapie kardiovaskulär als sicher betrachtet werden kann [43, 44].

Insulin sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus gerade bei vorliegenden kardiovaskulären Komplikationen – außer in der primären Einstellungsphase – nach Möglichkeit erst nach einer optimierten oralen bzw. GLP-1-basierten subkutanen antidiabetischen Therapie zum Einsatz kommen.

FAZIT

- Die Datenlage hinsichtlich antidiabetischer Therapie und pAVK-Outcome ist dürftig.
- Metformin ist auch bei Menschen mit Diabetes und pAVK das orale Antidiabetikum der ersten Wahl.
- Bei vorbekannter pAVK sollte als nächstes die Hinzunahme eines SGLT2-Inhibitors oder eines GLP-1-Agonisten erfolgen.
- Die Anwendung von Empagliflozin und Dapagliflozin ist nach aktueller Datenlage sicher. Canagliflozin hingegen hat in einer großen Outcome-Studie ein erhöhtes Amputationsrisiko ergeben (allerdings in retrospektiver Subgruppenanalyse).
- Die Therapie mit Basalinsulin-Analoga ist sicher, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse jedoch nicht belegt.

Prinzipien der interventionellen Therapie

Die interventionelle Therapie der pAVK richtet sich auch beim Diabetiker nach Stadien der Erkrankung und betroffenen Gefäßsegmenten [45].

Claudicatio intermittens

Bei einer Claudicatio ist das Therapieziel eine Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität. Den größten Erfolg hat eine initiale Intervention mit anschließendem strukturiertem Gehtraining [46].

Aortoiliakal liegt die primäre Offenheitsrate 5 Jahre nach perkutaner Intervention mit in der Regel einer Stentimplantation bei über 90 % [47]. Bei iliofemorale Läsionen mit Beteiligung der A. femoralis com. sollte an ein Hybridverfahren gedacht werden.

Auch bei femoro popliteal Stenosen kann bei den Lebensstil limitierender pAVK eine Intervention erwogen werden, auch wenn in diesen Fällen die Restenoseraten deutlich höher sind. Infrapopliteal wird leitlinienübergreifend eine invasive Therapie im Stadium der Claudicatio intermittens nicht empfohlen [48, 49].

Femoro popliteal besteht bei kurzstreckigen Läsionen mit einer Länge von unter 5 cm weiter die Indikation zur primären Ballondilatation. Erst ab einer Läsionslänge von über 10 cm zeigen Studien einen deutlichen Vorteil durch die ergänzende Implantation von selbstexpandierenden Nitinolstents [50]. Ansonsten werden Stents bei Recoiling oder Dissektion auch bei kürzeren Läsionen eingesetzt. Mit Paclitaxel beschichtete Drug Eluting Ballons (DEB) und Stents (DES) zeigten gegenüber einer konventionellen PTA in mehreren randomisierten kontrollierten Studien mit Nachbeobachtungszeiträumen bis zu 5 Jahren einen signifikanten Vorteil durch Reduktion der Restenoserate [51, 52].

Bezüglich der möglicherweise erhöhten Mortalität nach Einsatz Medikamenten beschichteter Ballons und Stents gab es eine Aktualisierung der Empfehlungen für deren Einsatz durch die US Food and Drug Administration (FDA) im Februar 2021. Diese Empfehlungen wurden bereits im Januar 2021 im New England Journal of Medicine veröffentlicht [53]. Insgesamt war der Ton angesichts fehlender Hinweise für eine erhöhte Sterblichkeit nach Einsatz Medikamenten beschichteter Stents und Ballons in großen Registern, Analysen von Krankenkassendaten und großen randomisierten Studien (Voyager PAD) mit einer Anzahl von Patienten, die die von bisherigen Metaanalysen bei weitem übersteigt, deutlich zurückhaltender [53, 54]. Die Empfehlungen der FDA, in der sie den Anwendern aus Gründen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung sowie eine eingehende Patienteninformation empfahl, blieben zunächst bestehen. Dieser Empfehlung hatten sich das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wie auch die betroffenen deutschen Fachgesellschaften bereits 2019 angeschlossen. Die FDA hat ganz aktuell auch diesen Warnhinweis zurückgenommen und mitgeteilt, dass die seitdem geprüften Daten keine erhöhte Mortalität bei Verwendung Paclitaxel beschichteter Ballons oder Stents nachweisen. Spezifische Empfehlungen führen die Anwendung zurück in die klinische Routine mit den Hinweisen, nun wieder alle Behandlungsoptionen mit den Patienten inklusive Paclitaxel beschichteter Ballons/Stents zu besprechen und die Anwendung wieder im Rahmen routinemäßiger Nachuntersuchungen zu überprüfen. Betont wird, bei den Patienten eine optimale medizinische Therapie mit Reduktion der Risikofaktoren zu initiieren [55–57].

Kritische Extremitätenischämie

Liegt bereits eine Durchblutungsstörung mit akuter Gefährdung einer Extremität vor, so ist neben der begleitend gegebenenfalls notwendigen Infektsanierung primär eine initiale Revaskularisation anzustreben. Dabei gewinnt die „Endovascular-first“-Strategie

bereits seit mehreren Jahren immer mehr an Bedeutung und wird auch in der gültigen deutschen S3-Leitlinie empfohlen [48].

In der Behandlung des aorto-iliakalen und des femoro-poplitealen Segments ergibt sich kein Unterschied in der Interventionsstrategie im Vergleich zur Claudicatio intermittens.

Zur infragenaalen endovaskulären Rekanalisation stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Grundsätzlich ist bei intraluminaler Vorgehensweise die Angioplastie zu bevorzugen. In ausgewiesenen Zentren kann nach perkutaner Angioplastie infrapopliteale eine Beinerhaltungsrate von über 90 % erreicht werden [58].

Während in kleinen randomisierten, kontrollierten Studien ein signifikanter Vorteil medikamentenbeschichteter Stents im Vergleich zur Ballon Angioplastie in Bezug auf das amputationsfreie Überleben nach 5 Jahren nachgewiesen werden konnte, lässt sich der Benefit medikamentenbeschichteter Ballons derzeit noch nicht endgültig bewerten [59, 60].

In einer Arbeit aus 2020 hat die Gruppe von Katsanos et al. eine weitere Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien zum Sterberisiko und zur Amputationsrate bei Einsatz von paclitaxelbeschichteten Ballons in der Behandlung infrapoplitealer Arterien veröffentlicht. Das amputationsfreie Überleben (amputation-free survival) war in der Gruppe mit paclitaxelbeschichteten Ballons signifikant schlechter als nach Behandlung mit nicht beschichteten Ballons.

Die Rate der Revaskularisation der Zielläsion (TLR/Target lesion revascularization) war bei Verwendung paclitaxelbeschichteter Ballons signifikant reduziert.

Die Ergebnisse zeigen eine Dosisabhängigkeit mit einer Signifikanz bei einer als hoch eingestuften Paclitaxeldosis (3,0–3,5 µg/mm) und fehlender Signifikanz bei einer Dosis <2,0 µg/mm). Ursächlich wird eine Non-Target-Embolisation von Paclitaxel diskutiert [61]. Auch diese Publikation ist mir der aktuellen FDA-Stellungnahme hinsichtlich der Anwendung Paclitaxel beschichteter Ballons/Stents korrigiert und die Anwendung in der klinischen Routine wieder möglich [57].

In einem Gutachten des Medizinischen Dienstes des Bundes der Krankenkassen von 10/2020 wurde eine Nutzenbewertung von DEB bei pAVK vorgenommen [62]. In dieser Bewertung der Nutzen- und Schaden-Endpunkte ergab die Analyse für die infrapoplitealen Arterien keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem unbeschichteten Ballon im Indikationsgebiet der De-novo-Stenosen und Restenosen der infrapoplitealen Arterien. Dies betrifft unter anderem die Kriterien (Major-)Amputationen, Mortalität und Major Adverse Events. Auch bezüglich der Lebensqualität ergab sich zum Zeitpunkt 12 Monate nach dem Eingriff weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem Standardballon. Daten zu längeren Zeiträumen liegen zu keinem dieser Endpunkte vor.

Das detaillierte Gutachten wird durch eine Analyse der verschiedenen Techniken zur Behandlung infrapoplitealer Arterien bestätigt, in der man wegen fehlender randomisierter, kontrollierter Studien zur Beurteilung von DES nicht randomisierte Studien mitberücksichtigte. Für die Behandlung der infrapoplitealen Arterien ergab sich kein signifikanter Vorteil einer Methode [63].

Eine weitere Option ergibt sich durch die Möglichkeit der retrograden Revaskularisation [64]. Bei kritischer Ischämie und fehlender antegrader Revaskularisationsmöglichkeit gelingt eine retrograde Gefäßrekanalisation in über 80 % der Fälle [65]. Allerdings steigen bei diesen komplexeren Eingriffen die Interventionsdauer und die Strahlenexposition für Patient und Untersucher an.

Die früher vorherrschende Meinung, beim diabetischen Fuß seien die Revaskularisationsergebnisse schlechter, ist inzwischen obsolet. Lediglich die Subgruppe der dialysepflichtigen Diabetiker weist sowohl in der Offenheits- als auch der Beinerhaltungsrate mit je 50–70 % nach einem Jahr signifikant schlechtere Ergebnisse bei tendenziell höherer Mortalitätsrate auf [24]. Generell sollte beim Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion und noch erhaltener Restausscheidung zur Angiografie und interventionellen Therapie auch an die Möglichkeit der Verwendung von CO₂ als negativem intravasalem Kontrastmittel zur Nephroprotektion gedacht werden [66]. Allerdings sind die Amputationsraten bei Patienten mit Diabetes Mellitus nach wie vor deutlich höher unabhängig von verbesserten Rekanalisationstechniken und der Tatsache, dass die Reinterventionsraten bei diesen Patienten nicht höher sind als bei Patienten ohne Diabetes mellitus [67].

Akute Extremitätenischämie

Interventionell-endovaskuläre Ansätze sind die lokale Katheterlyse, die mechanische Thrombektomie mittels Aspiration oder spezielle Thrombektomiekatheter. Moderne Konzepte zeigen 6-Monats-Amputationsraten von unter 10 % mit dem besten Outcome bei einer Verschlussdauer von unter 14 Tagen [47].

Nachsorge nach Gefäßeingriffen

Nach peripheren Gefäßeingriffen ist die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern zur Sekundärprophylaxe zwingend erforderlich. Zur Sekundärprophylaxe sind zudem (unabhängig vom LDL-Wert) Statine indiziert. Damit verbessert sich nicht nur das klinische Überleben, auch die Bypass-Offenheitsrate und die Gefäßigkeit werden signifikant verbessert.

In der Voyager-Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Rivaroxaban in einer Dosierung von 2,5 mg 2-mal täglich zusätzlich zu Aspirin 100 mg bei Patienten nach peripheren Gefäßeingriffen oder Operationen das Risiko einer akuten Extremitätenischämie, Major-Amputationen aufgrund einer Gefäßerkkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung signifikant reduzierte. Es ist damit überhaupt die erste große randomisierte Studie, die den Nutzen einer Thrombozytenfunktionshemmung bzw. einer Antikoagulation bei Patienten nach peripherer Vaskularisation untersuchte. Insbesondere Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. erhöhtem Risiko eines erneuten Verschlusses (langstreckige Rekanalisation) sollte daher diese Therapie angeboten werden. Eine zusätzliche Gabe von Clopidogrel hat in diesem Setting keinen weiteren Nutzen gezeigt [68].

Strukturiertes Gefäßtraining verbessert das Gehvermögen und das klinische Ergebnis auch nach revaskularisierenden Eingriffen.

Chirurgische Revaskularisation

Neben der „Endovascular-first-Strategie“ sind chirurgische Revaskularisationen ein weiterer wesentlicher Bestandteil des multimodalen Therapiekonzepts. Die internationalen Leitlinien zur kritischen Beinischämie der Europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ESVS), der Amerikanischen Gesellschaft (SVS) und der World Federation of Vascular Societies (WFVS) wurden dazu im Jahr 2019 publiziert. Die International Working Group of Diabetes hat 2020 zusätzlich in einem systematischen Review Kriterien für die Indikation einer operativen Revaskularisation als komplementäre Therapiealternative benannt [69, 70].

Offen chirurgische Rekonstruktionsverfahren (Bypassverfahren) sind demnach bei ausgewählten Risikopatienten und bei kritischer Extremitätenischämie (Wound Ischemia and Infection Classification [= WIFI] Stadien 3 und 4 oder WIFI-Ischämiegrad 2 und 3) akzeptierte Behandlungsoptionen. Ein durchschnittliches operatives Risiko besteht bei periprozeduraler Mortalität > 5% und einer geschätzten 2-Jahres-Überlebensrate > 50%; ein hohes operatives Risiko besteht bei periprozeduraler Mortalität > 5% und einer geschätzten 2-Jahres-Überlebensrate < 50% [69].

Eine Qualitätssicherungsstudie der amerikanischen Fachgesellschaft (Society of Vascular Surgery, SVS) aus dem Jahr 2016 zeigte an 2566 Patienten, dass hinsichtlich primärer Offenheitsrate, Major-Amputation und Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetespatienten und Nicht-Diabetespatienten besteht [71]. Dies gilt für die endovaskuläre Intervention wie auch für die Bypasschirurgie. Nach entsprechender Risikoadjustierung zeigen die 1-Jahres-Ergebnisse keinen Unterschied zwischen Intervention und Bypasschirurgie. Schlussfolgernd können bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie aufgrund einer pAVK mit oder ohne Diabetes mellitus sowohl endovaskuläre Interventionen als auch offene Bypasschirurgie bei Diabetespatienten indiziert und erfolgreich durchgeführt werden [71].

Bei komplexen Gefäßpathologien, vorhandener körpereigener Vene (Vena saphena magna) und sog. pedalem „Run-off“ (offenem Unterschenkelabstrom in den Fuß) kann mit dem Ziel einer Einstrom- und Ausstromverbesserung bei vertretbarem operativem Risiko eine operative Versorgung gegenüber dem endovaskulärem Vorgehen abgewogen werden. Weitere Indikationen zur chirurgischen Revaskularisation sind frustrane endovaskuläre Rekanalisationen und wiederholte Rezidivverschlüsse nach vorausgegangenen endovaskulären Interventionen. Sog. Hybridverfahren (kombiniert offen-endovaskulär) sind in die Op-Planung einzubeziehen und stellen eine weitere Option einer gezielten chirurgischen Revaskularisation dar. Bei vorhandenen Wunden insbesondere im Rück- und Mittelfußbereich sollte eine angiosombezogene Revaskularisation durchgeführt werden, insbesondere wenn ein vorhandenes Zielgefäß verfügbar ist. Bevorzugtes Bypassmaterial infrainguinal ist die autologe Vene. Das präoperative Venen-Mapping sollte neben der Vena saphena magna und der Vena saphena parva stets auch die Armvenen umfassen und ist bei der Operationsplanung zu berücksichtigen. Nach femorocruraler Bypassanlage unter Verwendung autologer Venen sind Offenheitsraten von 82% und Beinerhaltungsrate von 85% nach 1 Jahr sowie 87% nach 2 Jahren publiziert. Die Offenheitsrate von pedal angelegten Bypassen beträgt in Zentren mit entsprechen-

der Expertise bis zu 79% nach 3 Jahren; die Beinerhaltungsrate bis 98% nach 1 Jahr, 82% nach 3 Jahren respektive 78–82% nach 5 Jahren [70]. Nicht autologes Bypassmaterial sollte nur zur Anwendung kommen, wenn kein autologes Material (Bein- oder Armvene) zur Verfügung steht und endovaskuläre Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Sollte kein geeignetes autologes Bypassmaterial (körpereigene Vene) vorhanden sein, können selbst crurale Bypassanlagen mit heparinbeschichteten PTFE-Grafts (PTFE: Polytetrafluorethylen) mit einer sekundären Offenheitsrate von 47,4%, einer Beinerhaltungsrate von 79,3% und einer Überlebensrate von 64,6% nach 2 Jahren ohne signifikanten Unterschied zu Ergebnissen der Venenbypässe angelegt werden [72].

Inguinal ist eine chirurgische Revaskularisation bei mindestens 50%iger hämodynamisch relevanter Stenose der A. femoralis communis und der A. femoralis profunda erforderlich. In diesen Regionen sind endovaskuläre Rekanalisationen primär zu vermeiden.

Bei ausgedehnter tiefer Weichteilinfektion (PEDIS-Klassifikation Stadium 3 und 4), Plantarabszess, feuchtem Gangrän und beginnender Sepsis ist eine dringliche chirurgische Infektsanierung primäres Vorgehen. Durch Abszessdrainagen, Weichgewebsdebridement und, falls erforderlich, Minorresektionen sind Majoramputationen zu vermeiden. In diesen Stadien ist additiv mindestens eine Einstromverbesserung iliakal und femoral erforderlich.

Interessenkonflikt

NM erhielt Vortragshonorare sowie Reiseunterstützung von: Bayer Vital, BARD, Medtronic. HL erhielt Vortragshonorare und Beratungshonorare der Fa. Bayer Vital GmbH, Pfizer, medac. DB erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare und Beratungshonorare der Fa. Medtronic, W.L. Gore & Ass. und Siemens. BB erhielt Referentenhonorare der Firma Pfizer, die auch Sponsor von Fortbildungsveranstaltungen ist. Firma Amgen: nur Fortbildungen. Firma Abbott: früher Aktien.

Literatur

- [1] Lawall H, Huppert P, Rümenapf G. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der PAVK. AWMF-LL 065/003 2015
- [2] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering arterosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity artery. *Eur Heart J* 2018; 39: 763–816
- [3] Hinchliffe RJ, Forsythe R, Apelquist J et al. IWGDF Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral arterial disease in patients with a foot ulcer and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 36: e3276
- [4] Fowkes GFR, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340
- [5] Malyar N, Freisinger E, Meyborg M et al. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral arterial disease and diabetic foot syndrome. *J Diab Compl* 2016; 30: 1117–1122
- [6] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 192–201
- [7] ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–1539

- [8] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Eng J Med* 2018; 379: 1509–1518
- [9] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- [10] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40
- [11] Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *EUR Heart J* 2018; 39: 3021–3104
- [12] Soga Y, Iida O, Takahara M et al. Beta-Blocker Treatment Does not worsen Critical Limb Ischemia in Patients Receiving Endovascular Therapy. *J Arterioscler Thromb* 2015; 22: 481–489
- [13] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in Collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323
- [14] Itoga NK, Taefik DS, Lee CK et al. Association of Blood Pressure Measurements with Peripheral Artery Disease Events. *Circulation* 2018; 138: 1805–1814
- [15] Zhang W, Zaang S, Deng Y et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Eng J Med* 2021; 285: 1268–1279
- [16] The SPRINT Research Group. Final Report of a trial of intensive versus standard bloodpressure control. *Eur Heart J* 2021; 384: 1921–1930
- [17] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219–229
- [18] Hsu CY, Chen YT, Su YW et al. Statin therapy reduces future risk of lower-limb amputation in patients with diabetes and peripheral artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2373–2381
- [19] Arya S, Khakharia A, Binney ZO et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018; 137: 1435–1446
- [20] Momsen AH, Jensen MB, Norager CB et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 463–474
- [21] Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. FIELD study investigators Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788
- [22] Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation* 2018; 137: 338–350
- [23] Khan SZ, Rivero M, Nader ND et al. Metformin Is Associated with Improved Survival and Decreased Cardiac Events with No Impact on Patency and Limb Salvage after Revascularization for Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg* 2019; 55: 63–77
- [24] Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls? *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1165–1173
- [25] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289
- [26] Erdmann E, Dormandy JA, Massi-Benedetti M et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772–1780
- [27] Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events04). *Stroke* 2007; 38: 865–873
- [28] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188
- [29] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–1331
- [30] Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the saVor – tiMi 53 randomized trial. *Circulation* 2015; 132: e198
- [31] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335
- [32] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXaMinE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–2076
- [33] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242
- [34] Rosenstock J. CAROLINA®: Cardiovascular safety and renal microvascular outcome with linagliptin in patients with T2D at high vascular risk. Oral presentation at the 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), 10 June 2019, San Francisco, CA, USA.
- [35] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [36] Marso SP, Bain SC, Consoli A. SUSTAIN-6 Investigators et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [37] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130
- [38] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
- [39] Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334
- [40] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2099
- [41] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357
- [42] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 13: 2295–2306
- [43] Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucosetolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 877–886
- [44] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR. Investigators OT et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328
- [45] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 (Suppl 1): e 3266
- [46] Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC et al. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femo-

- ropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 680–688
- [47] Kersting J, Kamper L, Das M et al. Leitliniengerechte Therapie der pAVK – aktuelle Studienlage und Ausblick. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 311–322
- [48] Lawall H, Huppert P, Zemmrich CS et al. S3-Leitlinie PAVK – Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripher arteriellen Verschlusskrankheit. *VASA* 2016; 45 (Suppl 95): 1–100
- [49] Gerhard-Hermann MD, Gornik HL, Barrett C et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. *Vasc Med* 2017; 22: NP1–NP43
- [50] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries for patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 1–9
- [51] Schlager O, Gschwandtner ME, Willfort-Ehringer A et al. Drug coated balloons in the superficial femoral artery. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 60–69
- [52] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver-PTX randomized trial. *Circulation* 2016; 133: 1472–1483
- [53] Farb A, Malone M, Maisel WH et al. Drug-Coated Devices for Peripheral Arterial Disease. *Engl J Med* 2021; 384: 99–101
- [54] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 18: 1–13
- [55] Empfehlung des BfArM. Empfehlung für die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents (DES) und Ballons (DCB) in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Referenz Nr. 00092/19; Stand: 13.06.2019
- [56] <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel>
- [57] <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>
- [58] Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 179–217
- [59] Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B et al. Long-term follow-up of the PADI trial: percutaneous transluminal angioplasty versus drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004877
- [60] Langhoff R, Behne A, Buschmann E. Promising role of drug-coated balloons in the tibial vessels? *J Cardiovasc Surg* 2018; 57: 667–676
- [61] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P et al. Risk of death and amputation with use of paclitaxel-coated balloons in the infrapopliteal arteries for treatment of critical limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31: 202–212
- [62] Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS). Drug Eluting Balloons bei pAVK-Nutzenbewertung und Indikationskriterien (22.10.202). Im Internet (Stand: 01.09.2021): https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Methodik/GA_DEB_pAVK_Update_201022.pdf
- [63] Matsuoka EK, Hasebe T, Ishii R et al. Comparative performance analysis of interventional devices for the treatment of ischemic disease in below-the-knee lesions: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv and Therapeutics* 2021; 37: 145–157
- [64] Manzi M. Innovations in the management of the diabetic foot. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 653–654
- [65] Walker CM. Tibiopedal access for crossing of infrainguinal artery occlusions: a prospective multicenter observational study. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 839–846
- [66] Safian RD. CO2 angiography: colorless, odorless but definitely not useless. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 449–450
- [67] Weissler EH, Narcisse DI, Adams GL et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Peripheral Vascular Intervention for Infringuinal Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Vasc Endovascular Surg* 2021; 55: 124–134
- [68] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004
- [69] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P. GVG Writing Group et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019; 69: 3S–125S.e40
- [70] Forsythe R, Apelqvist J, Boyko EJ et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 (Suppl 1): e3279
- [71] Hicks C, Najafian A, Farber A et al. Diabetes does not worsen outcomes following infrageniculate bypass or endovascular intervention for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1667–1674.e1
- [72] Hock C, Betz T, Töpel I et al. A comparison of tibial and peroneal venous and HePTFE bypasses in diabetics with critical limb ischemia. *Surgeon* 2017; 15: 69–75
- [73] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353–1364