

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Dezember 2025
Seite S109–S464
20. 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 2025



Thieme

Positionspapier der DDG, DGA, DGG und DeGiR zur Diagnostik und Behandlung der pAVK bei Diabetes mellitus

Autorinnen/Autoren

Kilian Rittig¹, Farzin Adili², Markus Zähringer³, Nasser Malyar⁴, Ulrich Rother⁵, Bernd Balletshofer⁶, Hui J. Qiu⁷, Peter Reimer⁸, Holger Lawall⁹

Institute

- 1 Universitätsklinik für Angiologie, Zentrum für Innere Medizin 1, Deutsches Angiologie Zentrum Brandenburg-Berlin (DAZB), Universitätsklinikum Brandenburg, Fakultät für Gesundheitswissenschaften (FGW), MHB Theodor Fontane, Brandenburg, Deutschland
- 2 Klinik für Gefäßmedizin, Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt, Deutschland
- 3 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 4 Klinik für Kardiologie I – Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 5 Klinik für Gefäßchirurgie und Transplantationszentrum, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
- 6 Angiologiezentrum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 7 Klinik für Innere Medizin 1 für Diabetologie, Endokrinologie, Kardiologie und Angiologie, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 8 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland
- 9 Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. C. Diehm/Dr. H. Lawall, Max-Grundig Klinik Bühlerhöhe, Ettlingen, Deutschland

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S454–S467

DOI 10.1055/a-2593-4467

ISSN 1861-9002

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S454–S467. doi: 10.1055/a-2593-4467

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Balletshofer B, Böckler D, Diener H et al. Diabetol Stoffwechs 2024; 19: S337–S347. DOI: 10.1055/a-2312-0680

Korrespondenzadresse

Ansprechpartner für die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

PD Dr. med. Kilian Rittig

Universitätsklinik für Angiologie, Zentrum für Innere Medizin 1, Deutsches Angiologie Zentrum Brandenburg-Berlin (DAZB), Universitätsklinikum Brandenburg, Fakultät für Gesundheitswissenschaften (FGW), MHB Theodor Fontane, Hochstraße 29, 14770 Brandenburg an der Havel, Deutschland
kilianrittig@yahoo.com

Ansprechpartner für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (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 Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (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 Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e.V. (DGG)

Prof. Dr. med. Farzin Adili

Klinik für Gefäßmedizin, Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Klinikum Darmstadt GmbH, Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt, Deutschland
farzin.adili@mail.klinikum-darmstadt.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: Medikamentöse Therapie der symptomatischen pAVK im Stadium II (Claudicatio) bei Menschen mit Diabetes.

Begründung: Verbesserung der Gehleistung, Lebensqualität und Reduktion von MALE bei Menschen mit Diabetes und pAVK im Stadium der Schaufensterkrankheit unter wöchentlicher Therapie mit Semaglutide (1 mg/ Woche s. c.)

Stützende Quellenangabe: [84]

Neuerung 2: Empfehlungen bei Claudicatio intermittens modifiziert mit Betonung des strukturierten Gehtrainings

Begründung: neue S3 LL pAVK 2024

Stützende Quellenangabe: [1]

Neuerung 3: Aktualisierung der interventionellen Behandlungsempfehlungen zu den Gefäßabschnitten aorto-iliakal, femoro-popliteal und cruro-pedal

Begründung: Anpassung der Empfehlungen nach aktueller Datenlage und LL

Stützende Quellenangabe: [1]

Neuerung 4: Kritische Extremitätenischämie

Begründung: Anpassung der Empfehlungen nach aktueller Datenlage und LL

Stützende Quellenangabe: [1, 110]

Diese Praxisempfehlung basiert auf den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinienempfehlungen [1, 2] und dient als kurze, klinisch orientierte Handlungsanweisung zur Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus (Dm) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK).

Periphere Durchblutungsstörungen der Becken- und Beinarterien sind eine der Folgekomplikationen von Patienten mit 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 Dm 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 Dm verläuft die Atheromatose der peripheren Gefäße aufgrund chronischer inflammatorischer Gefäßwandprozesse und der Hyperkoagulabilität aggraviert.

Diabetes mellitus ist nach dem Nikotinabusus der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK [11, 93].

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 chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (chronic limb-threatening ischemia, CLTI) 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 Dm entwickelt sich die pAVK bei Menschen mit Dm früher, schreitet schneller voran und geht häufiger in die CLTI über. Anatomisch-morphologisch ist eine multisegmentale Manifestation mit langstreckigen, kalzifizierten Stenosen/Verschlüssen der Unterschenkelarterien mit unzureichender Kollateralbildung typisch. Klinisch präsentieren sich Menschen mit Dm 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 des amputationsfreien Überlebens bei Menschen mit Dm 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 kardio-vaskuläre Ereignisrate.
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit und rasche Revaskularisation sind bei chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie 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 kardio-vaskulären Risiko und/oder zur Wundheilung.

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

► **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.

GEFÄSSDIAGNOSTIK BEI MENSCHEN MIT DIABETES MELLITUS

- klinische Untersuchung mit Erfassung von Pulsstatus und Kapillarpuls sowie im Seitenvergleich qualitativ Hautfarbe und -temperatur
- Doppler-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 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 kardio-vaskuläre 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. Dennoch können Normalwerte des ABI bei parallel bestehendem Diabetes mellitus eine pAVK nicht sicher ausschließen, da eine Kalzifizierung der Media zu falschen hohen Werten führen kann.

Bei Vorliegen einer klassischen 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 Diabetes mellitus ein ABI < 0,7, systolische Zehendrucke < 40 mmHg, systolische Knöcheldrucke < 70 mmHg oder ein transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcPO₂)-Wert < 30 mmHg ermittelt wird [1]. In diesen Fällen ist das Risiko für die Entstehung einer Fußläsion (DFS) erhöht (► **Tab. 2**).

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

Nichtinvasive hämodynamische Funktionsuntersuchungen der Bein-gefäße sind erforderlich zur Beurteilung des Schweregrads, des Verlaufs und zur Therapiestratifikation bei Patienten mit pAVK.

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

Dabei ist wegen der Komorbidität der Menschen mit Dm (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 kontrastverstärkter MR-Angiografie oder CT-Angiografie empfohlen, wobei auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten ist. Eine intraarterielle Angiografie soll nur in Interventionsbereitschaft erfolgen oder bei geplanter distaler oder ultradistaler Bypassanlage ein 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 deut-

lich 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, bzw. Rutherford 3 das strukturierte Gehtraining (z. B. auch in Sportgruppen für Menschen mit Diabetes mellitus), idealerweise unter Anleitung. Dabei sind armergometrische Übungsbehandlungen bei Kontraindikationen oder Einschränkungen (z. B. orthopädische Probleme, Polyneuropathie [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 pharmakologische Behandlung bei Menschen mit Diabetes mellitus mit symptomatischer pAVK umfasst die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (Acetylsalicylsäure [ASS] 100 mg oder Clopidogrel 75 mg täglich). Dabei ist – unter Berücksichtigung des individuellen Ischämie- und Blutungsrisikos – Clopidogrel gegenüber ASS zu bevorzugen [1]. Im Gegensatz zu Plättchenhemmung, die nur bei symptomatischer pAVK indiziert ist, ist die Gabe von Statinen in allen Stadien der pAVK indiziert, mit einem

► **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		
CLTI		<50	<30
fehlende Wundheilung	<0,7	<70	<40

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; CLTI: Chronic Limb-Threatening Ischemia; ABI: Knöchel-Arm-Index.

► **Tab. 3** Behandlungsziele.

Ziel	Stadium	Therapie
Hemmung der Progression der pAVK	Fontaine I–II Rutherford 1–3	▪ Therapie der Risikofaktoren ▪ Gehtraining
Risikoreduktion kardio-vaskulärer Ereignisse	Fontaine I–II Rutherford 0–3	▪ Therapie der Risikofaktoren ▪ Gehtraining
Verbesserung von Geheleistung und Lebensqualität sowie Schmerzreduktion	Fontaine II Rutherford 2–4	▪ Therapie der Risikofaktoren ▪ Gehtraining
Risikoreduktion peripherer vaskulärer Ereignisse	Fontaine II–IV Rutherford 3–6	▪ Reduktion erneuter Gefäßeingriffe ▪ Vermeidung einer akuten Ischämie (ALI)
Beinerhalt	Fontaine III–IV Rutherford 4–6	▪ Vermeidung von Minor- oder Majoramputation

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

Maßnahme	Fontaine-Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: ASS oder Clopidogrel (bevorzugt)		+	+	+
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 bei IIa.

Ziel-LDL-Wert von <55 mg/dl UND einer mind. 50 % Reduktion des LDL-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert [1].

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-Patienten gezeigt [7]. Herz-Kreislauf-Gesunden sollte ASS nicht routinemäßig verordnet werden [4–8], dies gilt auch für asymptomatische pAVK-Patienten [1]. Eine duale Therapie als dauerhafte Sekundärprophylaxe mit ASS und Clopidogrel bringt gegenüber der Monotherapie mit ASS keine Vorteile [10], ebenso wenig die Therapie mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel [11]. Nach einer Revaskularisation kann unter Beachtung möglicher Blutungsrisiken kurzfristig (bis längstens 6 Monate) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden [1].

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. Das Konzept der „Dual-pathway-Inhibition“ mit ASS 100 mg in Kombination mit Rivaroxaban 2×2,5 mg täglich findet sich daher in den aktuellen deutschen [1] und internationalen Leitlinien [2, 92] zur Therapie der pAVK wieder, wobei das individuelle Ischämie- vs. Blutungsrisiko abzuwägen ist.

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 intensivierte 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. Patienten mit pAVK und kardialer Komorbidität können auch bei Claudicatio intermittens und kritischer Extremitätenischämie mit Betablockern behandelt werden.

EMPFEHLUNGEN ZUR GERINNUNGSHEMMENDEN 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.

Lipidtherapie bei Diabetes und pAVK

Es besteht allgemeiner Konsens, dass eine cholesterinsenkende Therapie Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetespatienten mit pAVK positiv beeinflussen [71–73], allerdings ist die Studienlage zum Outcome auf pAVK bezogene Endpunkte spezifisch bei Diabetespatienten schwächer.

Statin-Therapie

Global betrachtet senkt eine Statintherapie entsprechend zweier Übersichtsarbeiten aus insgesamt 39 bzw. 51 Studien die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse an den Extremitäten/Amputationen signifikant um 30–35 %, neben der signifikanten Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle, Gesamtmortalität als auch kardiovaskulären Tod [71, 74]. Studien gezielt bei Diabetes-Patienten lassen ebenfalls eine Verringerung der Amputationsrate

[18] und eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke vermuten. Dies gilt entsprechend einer Auswertung der Veterans affairs Study 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]. Im Schnitt lässt sich bei pAVK-Patienten allgemein eine Verbesserung der Gehstrecke um ca. 160 m erreichen [77]. Trotz der knappen prospektiven Datenlage, die gezielt Diabetespatienten mit pAVK betrifft, werden aufgrund der vorliegenden Daten bzgl. zur globalen Senkung des kardiovaskulären Risikos bei pAVK-Patienten mit Dm Zielwerte für das LDL-Cholesterin <55 mg/dl und eine Absenkung um mehr als 50 % des Ausgangs-LDL-Cholesterins empfohlen [20].

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 Cholesterol-Biosyntheseweg, zugelassen. Die Substanz (Prodrug) greift damit in der Kaskade oberhalb dem Zielenzym der Statine in den Cholesterinbiosyntheseweg ein. Die CLEAR-Studie [69] 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, sodass Bempedoinsäure aus diesem Blickwinkel lediglich als Ausweichsubstanz bei oben genannter Patientengruppe eingesetzt werden kann. Als Nebenwirkung müssen Nierenfunktion, Harnsäure und Leberenzyme kontrolliert werden.

Ezetrol

Für Ezetrol liegen keine gezielten Daten zur pAVK bei Dm vor.

Fibrattherapie

Die Evidenz für eine Therapie der pAVK mit Fibraten (PPAR- α -Agonisten) bei Dm ist geringer als für Statine trotz der pharmakodynamischen Vorteile gerade bei Vorliegen des spezifischen Phänotyps der kombinierten Fettstoffwechselstörung bei Typ-2-Diabetes. Formal senken Fibrate die Triglyceride und erhöhen das HDL-C stärker als Statine [80]. Subgruppenanalysen (tertiärer Endpunkt) z. B. der FIELD Studie zeigen durch Fenofibrat allerdings nur eine absolute Reduktion der mikrozirkulationsbedingten Amputationsrate um relativ 36 % bei Menschen mit Diabetes. Die Rate an Majoramputationen bei Patienten mit Makroangiopathie war nicht unterschiedlich [81].

PCSK9-Inhibitoren

Antikörper gegen Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK-9) wie Evolocumab und Alirocumab senken das LDL-Cholesterin. Subgruppenanalysen der FOURIER-Studie zeigen insbesondere bei Patienten mit pAVK einen stärkeren Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko und die Risikoreduktion schwerwiegender unerwünschter Ereignisse an den Extremitäten. Der Einsatz dieser

Substanzgruppe zeigte eine 42 %ige Reduktion von pAVK-bezogenen Ereignissen (akute Extremitätenischämie, Amputation oder dringende periphere Revaskularisation) für Patienten mit oder ohne bekannter pAVK zu Studienbeginn [82]. Inclisiran führt über eine siRNA ebenfalls zu einer verminderten PCSK9-Expression mit Senkung des LDL-Cholesterins. Die Bedeutung von Inclisiran bzgl. pAVK bei Dm ist aktuell noch nicht ausreichend beantwortet [83]. Insgesamt können PCSK-9-Hemmer 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.

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 Herzkrankung).
- Zielwerte: LDL-Cholesterin Ziel <55 mg/dl und Absenkung des LDL-Cholesterins um mehr als 50 % vom Ausgangswert
- Bempedoinsäure (evtl. in Kombination mit Ezetrol) und PCSK-9-Hemmer können als Alternative bei Unverträglichkeit bzw. als Kombinationspartner zur LDL-Zielwerttitration eingesetzt werden.

Antidiabetika bei pAVK

Biguanide

Metformin ist auch bei Menschen mit Dm 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 Herzkrankung 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. Zudem wird Pioglitazon

mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko in Verbindung gebracht. Als Erstlinientherapie bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes ist Pioglitazon nicht zugelassen. Seit 2011 soll es nur in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verschrieben werden.

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 Glimepirid. 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-Rezeptoragonisten

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-Rezeptoragonist 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 aktuell mit der STRIDE-Studie Daten vor, die nach einer 52-wöchigen Therapie mit Semaglutid eine signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke dokumentiert [84].

GIP/GLP1-Doppelrezeptoragonist Tirzepatid

Für Tirzepatid sind positive kardiovaskuläre Wirkungen belegt. Die SURPASS-CVOT-Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit von Tirzepatid gegenüber Dulaglutid bei den MACE-3-Ereignissen und eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität. Daten hinsichtlich pAVK und/oder Amputation fehlen jedoch [85].

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]. Eine aktuell veröffentlichte Studie scheint ein erhöhtes Risiko für Interventionen bei pAVK in einer Kombinationstherapie des DM2 mit SGLT2 Inhibitoren im Vergleich zu DPP4 Inhibitoren zu stützen [86].

In Anbetracht der recht großen Zahl an Studien, die diesen Zusammenhang nicht erhärten, sind diese Daten in reger Diskussion und es bedarf weiterer Daten zu diesem Themenkomplex. Bis diese vorliegen, sollten SGLT2-Inhibitoren bei DM2 und pAVK als einzige makrovaskuläre Komplikation vorsichtig eingesetzt, und GLP-1-RA – insbesondere beim gleichzeitigen Vorliegen einer Adipositas – den Vorzug gegeben werden.

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 dürrtig.
- 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-Rezeptoragonisten erfolgen.
- Die Sicherheit der Anwendung von SGLT2 Inhibitoren bei DM2 und pAVK als einzige makrovaskuläre Komplikation ist aktuell nicht abschließend geklärt.
- Die Therapie mit Basalinsulin-Analoga ist sicher, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse jedoch nicht belegt.

Revaskularisationstherapie

Eine Revaskularisation kann endovaskulär oder offen-chirurgisch durchgeführt werden. Grundsätzlich sollten beide Verfahren weniger als konkurrierende, sondern viel mehr als sich ergänzende Verfahren betrachtet werden [1]. Für die Entscheidungsfindung, ob primär endovaskulär oder offen-chirurgisch vorgegangen wird, sind Aspekte wie das Stadium der pAVK, die Lokalisation, die Morphologie und Komplexität der Gefäßläsionen, Vorhandensein einer Vena saphena magna, Begleiterkrankungen sowie der individuelle Therapiewunsch der Patienten sind wichtig und entsprechend zu berücksichtigen.

Prinzipien der endovaskulären Therapie

Die endovaskuläre Therapie der pAVK richtet sich auch beim Menschen mit Diabetes nach Stadien der Erkrankung und betroffenen Gefäßsegmenten [1, 2, 66, 94].

Claudicatio intermittens

Bei einer Claudicatio intermittens/pAVK im Stadium II ist das Therapieziel eine Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität im Langzeitverlauf sowie die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Zunächst sollte allen Patientinnen und Patienten in diesem Stadium als Initial-Therapie idealerweise ein strukturiertes Gehtraining einschließlich einer optimalen medikamentösen Einstellung empfohlen und angeboten werden. Nach 3–6 Monaten konservativer Therapie sollte eine Re-evaluation erfolgen. Verbessert sich die Claudicatio-Symptomatik, ist die Fortführung der konservativen Therapie empfohlen; bei Stagnation oder Verschlechterung kann dann eine Revaskularisation erwogen werden. Auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis, wie etwa bei Folgeeingriffen, sollte hingewiesen werden. Im Anschluss an eine Revaskularisation werden die Ergebnisse durch eine Fortführung von Gehtraining und optimaler medikamentöser Therapie verbessert. Den größten Erfolg hat eine Intervention mit anschließend strukturiertem Gehtraining [1, 96, 97].

Interventionelle/endovaskuläre Behandlungsempfehlungen nach Gefäßregion:

Die Wahl des Behandlungsverfahrens sollte grundsätzlich unter Hinzuziehung endovaskulärer und offen-operativer Expertise interdisziplinär erfolgen. Die Entscheidung soll unter Berücksichtigung der Gefäßmorphologie, der Begleiterkrankungen und der Prognose getroffen werden.

Aorto-iliakal:

Aufgrund der Fortschritte der endovaskulären Behandlungstechniken im Bereich der Beckenarterien ist der primäre Behandlungsansatz in den meisten Fällen zunächst endovaskulär. Offen-chirurgische Therapieverfahren sind eine Option bei Personen mit hoher Lebenserwartung oder erfolglosem endovaskulärem Therapieversuch. Eine gute Kombinationsmöglichkeit stellen Hybridprozeduren dar, die häufig den Beckeneinstrom endovaskulär behandeln und die Femoralisgabel offen-chirurgisch. Bei der endovaskulären Behandlung der Beckenstrombahn soll eine primäre Stentimplantation anstelle einer primären Ballonangioplastie durchgeführt werden [1].

Aorto-iliakal liegt die primäre Offenheitsrate 5 Jahre nach perkutaner Intervention mit in der Regel einer Stent-Implantation bei über 90 %. In Bezug auf das Stentdesign zeigt der randomisierte COBEST Studie einen Vorteil für gecoverte Stents bei den 5 Jahren Ergebnissen für TASC C und D Läsionen. Daher sollte bei aorto-iliakalen Läsionen mit Beteiligung der Aortenbifurkation und der distalen Aorta eine CERAB (gecoverte endovaskuläre Rekonstruktion der Aortenbifurkation) angestrebt werden. Bei Beteiligung der A. iliaca communis und der Bifurkation empfiehlt sich die Verwendung von gecoverten Kissing Stents und ohne Beteiligung der Bifurkation die Verwendung von Ballon montierten Stents. Nach distal zur Iliakalbifurkation und in der Arteria iliaca externa sollten selbst-expandierbare Stents verwendet werden [98].

Bei ilio-femoralen Läsionen mit Beteiligung der Arteria femoralis communis sollte an ein Hybridverfahren gedacht werden. Die Femoralisgabel sollte primär gefäßchirurgisch behandelt werden [1].

Femoro-popliteal:

Zur Behandlung femoro-poplitealer Läsionen sollen nach aktueller Empfehlung adjuvant Paclitaxel-beschichtete Ballons eingesetzt werden, da sie nachweislich die Restenoserate sowie die Reinterventionsrate im Vergleich zu Angioplastie mit unbeschichteten Ballons senken.

Paclitaxel-beschichtete Ballons sollten auch bei In-Stent-Restenosen im femoro-poplitealen Segment gegenüber unbeschichteten Ballons zur Senkung der Reinterventionsrate eingesetzt werden. Bei Läsionen der Arteria poplitea sollte analog zur Arteria femoralis superficialis primär eine Ballonangioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Ballons erfolgen. Im Falle einer erforderlichen femoro-poplitealen Stent Implantation sollten selbstexpandierbare Paclitaxel-beschichteten Stents gegenüber einem unbeschichteten, herkömmlichen Nitinol-Stent zur primären Stentangioplastie wegen der höheren Offenheitsrate und geringeren Reinterventionsrate bevorzugt bevorzugt werden [99, 100]. Nach aktuellen Daten der SWEDEPAD 2 Studie wird eine höhere Langzeitmortalität nach 5 Jahren in Zusammenhang mit Paclitaxel diskutiert. Die weiteren Analysen sind hier abzuwarten [112].

Langstreckige (> 20 cm) oder stark verkalkte femoro-popliteale Läsionen können aufgrund höherer Offenheitsraten im Vergleich zu herkömmlichen Nitinolstents mit heparinbeschichteten Stentgrafts behandelt werden.

Eine fokale Stentimplantation kann bei persistierender, flusslimitierender Dissektion oder einem PTA-resistenten Recoil der Arteria poplitea erwogen werden. Aufgrund der hohen mechanischen Belastungen im Bereich des Kniegelenks sollten die für die Arteria poplitea geeigneten Stents bevorzugt werden. Nicht zu vergessen sind hier chirurgische Optionen wie eine Patchplastik oder ein kniegelenksüberschreitender Bypass zur Behandlung isolierter Läsionen der A. poplitea.

Der Stellenwert von Kombinationstherapien wie am häufigsten der Atherektomie mit Paclitaxel-beschichteten Ballons insbesondere auch im Vergleich zu den oben genannten Verfahren ist bislang nicht hinreichend wissenschaftlich geklärt [1].

Kruro-pedal:

Im Stadium der Claudicatio intermittens sollte kruro-pedale Arterien im Allgemeinen nicht mitbehandelt werden. Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie soll primär eine Ballonangioplastie angewendet werden. Primäre Behandlungen mit Paclitaxel-beschichteten Ballons oder eine primäre Stentangioplastie sind nicht empfohlen. Im Falle eines Bail-Out-Stentings sollten medikamenten-beschichtete Stents (DES) verwendet werden. Als letzte Maßnahme vor einer Amputation bei fehlender technischer Möglichkeit einer konventionellen endovaskulären oder chirurgischen Revaskularisation kann eine tiefe Venenarterialisierung mit dem Ziel eines Extremitätenerhaltes versucht werden [1, 101].

Kritische Extremitätenischämie (CLTI)

Aktuelle Studien haben zum Vergleich der endovaskulären und gefäßchirurgischen Revaskularisationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie hinsichtlich Reinterventionsrate, Wundheilung, Amputation und Mortalität ein heterogene Datenlage ergeben [102, 103].

Nach retrospektiver Studien mit Risikoadjustierung (Propensity Score) und paarweiser Zuordnung ergeben sich hinsichtlich Extremitätenerhalt, Gesamtüberleben und amputationsfreiem Überleben keine Unterschiede zwischen endovaskulärer und offen-chirurgischer Revaskularisation in Kohorten mit infrapoplitealen Gefäßverschlüssen [104, 105].

Die primären Offenheitsraten cruraler Venenbypässe sind nach retrospektiven Daten über einen Zeitraum von 1–3 Jahren um bis zu 20 % höher als die endovaskulären Revaskularisationen. Endovaskuläre Revaskularisation gehen mit einer höheren Reinterventionsrate (< 29 % innerhalb 1 Jahres und < 48 % innerhalb 3 Jahren) als nach Revaskularisation mit Venenbypässen einher. Die sekundäre Offenheitsrate ist im Kombination mit den Re-eingriffen gleichwertig. Die derzeitige Datenlage erlaubt keine klare Empfehlung zu einer „endovaskulär first“ oder einer „Bypass first“ bei definierten Patientengruppen mit kritischer Extremitätenischämie. Demnach sind die einzelnen Patienten im interdisziplinären Konsens einer jeweiligen Klinik hinsichtlich Personen bezogener Entscheidungen bezüglich der Verfahrenswahl zu besprechen. Hierbei sollten Aspekte wie die Verfügbarkeit einer adäquaten Spendervene, Komorbiditäten, Operationsrisiko, Komplexität der Erkrankungen, lokale Nekrosen, Infektionen oder die technischen Ressourcen der jeweiligen Klinik/Abteilung berücksichtigt werden.

Liegt bereits eine Durchblutungsstörung mit akuter Gefährdung einer Extremität vor, so ist neben der begleitend gegebenenfalls notwendigen Infektsanierung primär eine initiale Revaskularisation anzustreben. Primäres Behandlungsziel bei Personen mit kritischer Ischämie ist das amputationsfreie Überleben. Das langfristige Behandlungsziel unterscheidet sich daher grundlegend von dem der Erkrankten mit Claudicatio. Offen chirurgische und interventionelle Therapieverfahren weisen in diesen Stadien unterschiedliche Vor- und Nachteile auf [102, 103].

Offene chirurgische Behandlungen sind mit höherer Morbidität und Mortalität sowie längerer Krankenhausverweildauer verbunden, insbesondere bei Vorliegen von Komorbiditäten. Dafür zeigen sich je nach verwendetem Bypassmaterial im Langzeitverlauf bessere Offenheits- und geringere Reinterventionsraten. Endovaskuläre Behandlung zeichnen sich durch eine geringere Invasivität und niedrige Komplikationsraten aus, ziehen allerdings häufiger Folgebehandlungen nach sich. Aufgrund der unterschiedlichen Relevanz dieser Vor- und Nachteile kann in vielen Fällen aus pragmatischen Gründen eine interventionelle Therapie im ersten Schritt bevorzugt werden. Dabei ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen [1].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ergeben sich keine Einschränkungen für die Indikationsstellung zur interventionellen Behandlung der kritischen Ischämie. Bei diabetischem Fußsyndrom mit relevanter Ischämiekomponente ist die Wiederherstellung eines unbehinderten tibialen Zuflusses von besonderer Bedeutung [106].

Lediglich die Subgruppe der dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes weist sowohl in der Offenheits- als auch der Beinerhaltungsrate mit je 50–70 % nach 1 Jahr signifikant schlechtere Ergebnisse bei tendenziell höherer Mortalitätsrate auf. Speziell beim Menschen mit Diabetes mit eingeschränkter Nierenfunktion und noch erhaltener Restausscheidung kann zur Angiografie und

interventionellen Therapie an die Möglichkeit der Verwendung von CO₂ als negativem intravasalem Kontrastmittel zur Reduktion des Risikos einer Kontrastmittel induzierten Nierenschädigung gedacht werden [107, 111].

In der Behandlung des aorto-iliakalen und des femoro-poplitealen Segmentes ergibt sich kein Unterschied in der Interventionsstrategie im Vergleich zur Claudicatio intermittens. Die Empfehlungen zur Behandlung der krur-pedalen Arterien treffen insbesondere auf die kritische Extremitätenischämie zu. Grundsätzlich ist die Angioplastie mit unbeschichteten Ballons als primäre Rekanalisationstechnik weiterhin zu bevorzugen. Eine primäre Angioplastie mit DEB sollte nicht erfolgen. Wenn ein Bail-Out Stenting erforderlich wird, sollten DES zum Einsatz kommen. In ausgewiesenen Zentren kann nach perkutaner Intervention infrapopliteal mit dieser Vorgehensweise eine Beinerhaltungsrate von über 90 % erreicht werden. Die Rate verbessert sich hierbei mit zunehmender Anzahl offener Unterschenkelarterien nach PTA. Für die zusätzliche Angioplastie pedaler Arterien nach interventioneller Rekanalisation kruraler Gefäße liegen mittlerweile einige Daten und Übersichten vor. Zur Verbesserung der Wundheilung kann eine pedale Revaskularisation erwogen werden und sinnvoll sein [106, 108, 109].

Chronische-Extremitäten-bedrohende Ischämie

Liegt bereits eine Durchblutungsstörung mit akuter Gefährdung einer Extremität vor, so ist neben der begleitend gegebenenfalls notwendigen Infektsanierung primär eine rasche Revaskularisation anzustreben.

Die Fontaine- und Rutherford-Klassifikation definieren CLTI anhand der Ischämie und Gewebnekrosen. Komponenten wie Neuropathie und die Präsenz und das Ausmaß einer Infektion, die das Risiko einer Amputation mit beeinflussen, werden nicht berücksichtigt. Beide Klassifikationen sind somit für Diabetiker nicht anwendbar bzw. nicht validiert. Diabetiker stellen jedoch den Hauptanteil der Patienten mit CLTI und Amputationen. Um möglichst alle Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Amputation zu erfassen, wurde das Lower Extremity Threatened Limb Classification System, die WIfI-Klassifikation (Wound, Ischemia, and Foot Infection) entwickelt [110]. Die WIfI-Klassifikation eignet sich nicht nur für die Abschätzung des Amputationsrisikos, sondern auch zum möglichen Nutzen einer Revaskularisation sowie zur Vorhersage einer Wundheilung und des amputationsfreien Überlebens nach einer Revaskularisation. Die Verwendung der WIfI-Klassifikation wird in den aktualisierten Leitlinien [1, 2] zur Evaluation der Therapie der CLTI empfohlen.

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

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

Während in kleinen randomisierten, kontrollierten Studien ein signifikanter Vorteil medikamentenbeschichteter Stents im Ver-

gleich 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 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 perkutanen transluminalen Angioplastie (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 [107, 111]. Bei kritischer Ischämie und fehlender antegrader Revaskularisationsmöglichkeit gelingt eine retrograde Gefäßrekanalisation in über 80 % der Fälle [64]. 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 widerlegt. 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 negatives intravasales Kontrastmittel zur Nephroprotektion gedacht werden [108]. 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 [66].

Akute Extremitätenischämie

Interventionell-endovaskuläre Ansätze sind weiterhin die lokale Katheterlyse und die mechanische Thrombektomie mittels Aspiration oder spezieller Thrombektomiekatheter bzw. Systeme ggf. in Kombination mit einer lokalen Lyse. Moderne Konzepte zeigen 6 Monats-Amputationsraten von unter 10 % mit dem besten Outcome bei einer Verschlussdauer von unter 14 Tagen [1, 95].

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 Gefäßhigkeit 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 Gefäßerkrankung, 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 [67].

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

Chirurgische Revaskularisation

Neben endovaskulären Techniken 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 [68, 69]. Als Entscheidungsgrundlage ob primär ein endovaskuläres oder offen-chirurgisches Vorgehen zu wählen ist, wurden in der aktuellen S3-Leitlinie folgende Entscheidungshilfen im Stadium der kritischen Extremitätenischämie definiert: Vorhandensein einer Vene, Gefäßmorphologie, Begleiterkrankungen, Lebenserwartung sowie die lokale Expertise der Behandler. Diese Entscheidungshilfen sollten ebenso bei Patienten mit pAVK und Diabetes mellitus angewandt werden, da sich hier die Behandlungsgrundsätze nicht unterscheiden.

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 % [68].

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 [70]. 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 [70].

Neben den oben genannten Abwägungen zwischen endovaskulärem und offen-chirurgischem Vorgehen sind weitere Indikationen zur chirurgischen Revaskularisation frustrierte endovaskuläre Rekanalisationsversuche und Rezidivverschlüsse nach vorausgegangenen endovaskulären Interventionen.

Sog. Hybridverfahren (kombiniert offen-endovaskulär) sind in die OP-Planung einzubeziehen und stellen eine weitere Option für die gezielte chirurgische Revaskularisation dar. Bei Vorliegen von Wunden im Rück-, Mittel- und Vorfußbereich, sollte bei vergleichbarer Qualität der potenziellen Empfängergefäße (Durchmesser, Stenosegrad, Abstrom, Kollateralisation) eine Revaskularisation unter Berücksichtigung des Angiosoms durchgeführt werden. In jedem Fall sollte die Arterie revaskularisiert werden, die einen möglichst direkten Einstrom in den Fuß ermöglicht bzw. die beste Kollateralisierung aufweist. Bevorzugtes Bypassmaterial für eine infrainguinale Rekonstruktion 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.

Die aorto-femorale Bypassoperation gilt bei komplexer aortiliakaler Verschlusskrankung (TASC D) weiterhin als Bailout- und Referenzverfahren. In aktuellen Studien und Metaanalysen liegt die 5-Jahres-Primäroffenheitsrate bei 85–95 %, mit sekundären Offenheitsraten bis über 90 % bei adäquater Nachsorge [90].

Für die offene Thrombendarteriektomie (TEA) der Beckenstrombahn wird über 5-Jahres-Offenheitsraten von 93,4 %, mit signifikant besseren Langzeitergebnissen im Vergleich zur semigeschlossenen Technik (Ringdesobliteration) (15-Jahres-Patency: 92,3 % vs. 79,5 %; $p < 0,04$) berichtet [91].

Nach femoro-cruraler Bypassanlage unter Verwendung autologer Venen werden Offenheitsraten von 82 % und Beinerhaltungsraten von 85 % nach 1 Jahr sowie 87 % nach 2 Jahren publiziert. Die Offenheitsrate von pedal angelegten Bypässen beträgt in Zentren mit entsprechender Expertise bis zu 79 % nach 3 Jahren; die Beinerhaltungsraten bis 98 % nach 1 Jahr, 82 % nach 3 Jahren respektive 78–82 % nach 5 Jahren [69]. Nicht autologes Bypassmaterial sollte nur zur Anwendung kommen, wenn kein autologes Material (Bein- oder Armvene) zur Verfügung steht. Sollte kein geeignetes autologes Bypassmaterial (körpereigene Vene) vorhanden sein, können selbst crurale Bypässe mit heparinbeschichteten PTFE-Grafts (PTFE: Polytetrafluorethylen) mit einer sekundären Offenheitsrate von 47,4 %, einer Beinerhaltungsraten von 79,3 % und einer Überlebensrate von 64,6 % nach 2 Jahren ohne signifikanten Unterschied zu Ergebnissen der Venenbypässe angelegt werden [71].

Bei Beteiligung der A. femoralis communis oder der A. profunda femoris ist das offen-chirurgische Vorgehen zu bevorzugen. In diesen Regionen sind endovaskuläre Rekanalisationen primär zu vermeiden.

Bei ausgedehnter tiefer Weichteilinfektion (PEDIS-Klassifikation Stadium 3 und 4), Plantarabszess, feuchter Gangrän und beginnender Sepsis ist eine dringliche chirurgische Infektsanierung primär angezeigt. Durch eine frühzeitige Abszessdrainage, Weichgewebs-

débridement und Minoramputation kann eine Majoramputationen nicht selten vermieden werden. In diesen Stadien sollte bei Vorliegen einer Durchblutungsstörung dann eine Einstromverbesserung iliakal und femoral vor distaler Revaskularisation erfolgen.

Interessenkonflikt

K. Rittig erhielt Vortragshonorare der Firmen Novo Nordisk und Boehringer Ingelheim.
F. Adili erhielt Referentenhonorare der Fa. Terumo und Sponsoring für Fortbildungsveranstaltungen sowie Reiseunterstützung der Fa. Gore.
M. Zähringer hat keine Interessenkonflikte.
N. Malyar erhielt Vortragshonorare sowie Reiseunterstützung von: Bayer Vital, BARD, Medtronic.
U. Rother hat keine Interessenkonflikte.
B. Balletshofer erhielt Referentenhonorare der Firma Pfizer, die auch Sponsor von Fortbildungsveranstaltungen ist; Firma Amgen: nur Fortbildungen; Firma Abbott: früher Aktien.
H. J. Qiu hat keine Interessenkonflikte.
P. Reimer hat keine Interessenkonflikte.
H. Lawall erhielt Vortragshonorare sowie Reiseunterstützung von Novo Nordisk, Bayer Vital.

Literatur

- [1] Malyar N, Behrendt CA, Espinola-Klein C et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. AWMF-LL 065/003 2024. Zugriff am 05.08.2025 unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-003>
- [2] Mazzoli L, Teixido-Tura G, Lanzi S et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45: 3538–3700
- [3] 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 Diabetes Complications* 2016; 30: 1117–1122
- [4] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 192–201
- [5] ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–1539
- [6] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509–1518
- [7] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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
- [12] Itoga NK, Taefik DS, Lee CK et al. Association of Blood Pressure Measurements with Peripheral Artery Disease Events. *Circulation* 2018; 138: 1805–1814
- [13] Zhang W, Zaang S, Deng Y et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021; 285: 1268–1279

- [14] The SPRINT Research Group. Final Report of a trial of intensive versus standard bloodpressure control. *Eur Heart J* 2021; 384: 1921–1930
- [15] 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
- [16] Hsu CY, Chen YT, Su YW et al. Statin therapy reduces future risk of lowerlimb amputation in patients with diabetes and peripheral artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2373–2381
- [17] 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
- [18] 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
- [19] 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
- [20] 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
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] 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
- [25] Wilcox R, Boussier 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
- [26] 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
- [27] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–1331
- [28] 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
- [29] 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
- [30] 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
- [31] 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
- [32] 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.
- [33] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [34] 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
- [35] 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
- [36] 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
- [37] 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
- [38] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2099
- [39] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357
- [40] 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
- [41] 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
- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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 femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 680–688
- [45] Kersting J, Kamper L, Das M et al. Leitliniengerechte Therapie der pAVK – aktuelle Studienlage und Ausblick. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 311–322
- [46] 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
- [47] 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
- [48] 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
- [49] Schlager O, Gschwandtner ME, Willfort-Ehringer A et al. Drug coated balloons in the superficial femoral artery. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 60–69
- [50] 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
- [51] Farb A, Malone M, Maisel WH et al. Drug-Coated Devices for Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 99–101

- [52] 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
- [53] 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.
- [54] <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel>
- [55] <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>
- [56] 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
- [57] 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
- [58] Langhoff R, Behne A, Buschmann E. Promising role of drug-coated balloons in the tibial vessels? *J Cardiovasc Surg* 2018; 57: 667–676
- [59] 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
- [60] Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS). Drug Eluting Balloons bei pAVK-Nutzenbewertung und Indikationskriterien (22.10.202). Zugriff am 01.09.2021 unter: https://www.mdsev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Methodik/GA_DEB_pAVK_Update_201022.pdf
- [61] 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 Ther* 2021; 37: 145–157
- [62] Manzi M. Innovations in the management of the diabetic foot. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 653–654
- [63] Walker CM. Tibiopodal access for crossing of infrainguinal artery occlusions: a prospective multicenter observational study. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 839–846
- [64] Weissler EH, Narcisse DI, Adams GL et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Peripheral Vascular Intervention for Infrainguinal Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Vasc Endovascular Surg* 2021; 55: 124–134
- [65] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004
- [66] 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: 35–125S.e40
- [67] 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
- [68] 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
- [69] 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
- [70] 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
- [71] Sagris M, Katsaros I, Giannopoulos S et al. Statins and statin intensity in peripheral artery disease. *VASA* 2022; 51: 198–211
- [72] Westin GG, Armstrong EJ, Bang H et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 682–690
- [73] Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645–654
- [74] Pastori D, Farcomeni A, Milanese A et al. Statins and Major Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120: 866–875
- [75] 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
- [76] 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
- [77] 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
- [78] AWMF online Leitlinien unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-003>
- [79] 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
- [80] Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 227–247
- [81] Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. 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
- [82] 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
- [83] Ray KK, Phil M, Wright RS et al. for the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–1519
- [84] Bonaca MP, Catargi AM, Houlind K et al. for the STRIDE Trial Investigators. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2025; 405: 1580–1593
- [85] Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB et al. for the SURPASS-CVOT Investigators. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024; 267: 1–11
- [86] Griffin KE, Snyder K, Javid AH et al. Use of SGLT2i Versus DPP-4i as an Add-on Therapy and the Risk of PAD-Related Surgical Events (Amputation, Stent Placement, or Vascular Surgery): A Cohort Study in Veterans With Diabetes. *Diabetes Care* 2025; 48: 361–370

- [87] Zhen Y, Ren H, Chen J et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Coated Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis in Femoropopliteal Artery Disease. *J Vasc Interv Radiol* 2022; 33: 368–374e366
- [88] 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; 7: e011245
- [89] Nordanstig J, James S, Andersson M et al. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 2538–2546
- [90] Bontinis V, Bontinis A, Koudounas G et al. Long-Term Outcomes of Anatomical and Extra-Anatomical Bypass for the Treatment of Unilateral Iliac Artery Lesions: A Systematic Review Aggregated Data and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Annals of Vascular Surgery* 2024; 104: 296–306
- [91] Oertli D, Wigger P, Landmann J et al. Long-term results after open and semiclosed thrombendarterectomy for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 432–426
- [92] Fitridge R, Chuter V, Mills J et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. *J Vasc Surg* 2023; 78: 1101–1131
- [93] 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
- [94] Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024; 67: 9e96
- [95] Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S et al. ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45: 3538–3537
- [96] Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg* 2015; 61: 54s–73s
- [97] Fakhry F, Spronk S, van der Laan L et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 1936–1944
- [98] Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J et al. A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1561–1570
- [99] Behrendt CA, Sedrakyan A, Peters F et al. Editor's Choice – Long Term Survival after Femoropopliteal Artery Revascularisation with Paclitaxel Coated Devices: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 59: 587–596
- [100] Zhou Y, Zhang Z, Lin S et al. Comparative Effectiveness of Endovascular Treatment Modalities for De Novo Femoropopliteal Lesions: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endovasc Ther* 2020; 27: 42–59
- [101] Heidemann F, Peters F, Kuchenbecker J et al. Long Term Outcomes After Revascularisations Below the Knee with Paclitaxel Coated Devices: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60: 549–558
- [102] Farber A, Menard MT, Conte MS et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med* 2022; 387: 2305–2316
- [103] Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularization strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infrapopliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1798–1809
- [104] Soderstrom MI, Arvela EM, Korhonen M et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. *Ann Surg* 2010; 252: 765–773
- [105] Patel SD, Biasi L, Paraskevopoulos I et al. Comparison of angioplasty and bypass surgery for critical limb ischaemia in patients with infrapopliteal peripheral artery disease. *Br J Surg* 2016; 103: 1815–1822
- [106] Fitridge R, Chuter V, Mills J et al. The Intersocietal IWGDF, ESVS, SVS Guidelines on Peripheral Artery Disease in People With Diabetes Mellitus and a Foot Ulcer. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 66: 454–483
- [107] Wagner G, Glechner A, Persad E et al. Risk of Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Peripheral Angiography with Carbon Dioxide Compared to Iodine-Containing Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; 11: 7203
- [108] Peregrin JH, Koznar B, Kováč J et al. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 720–725
- [109] Li J, Varcoe R, Manzi M et al. State-of-the-art-review: Below-the-Knee Endovascular Revascularization. A Position Statement. *JACC Cardiovascular Interventions* 2024; 17: 589–607
- [110] Mills JL, Conte MS, Armstrong DG et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Classification System: Risk Stratification Based on Wound, Ischemia, and Foot Infection (WIFI). *Journal of Vascular Surgery* 2014; 59: 220–234
- [111] Reimer RPWM, Reimer P, Mahnken AH et al. Safety and evidence of CO₂ as a vascular contrast agent as an alternative to iodine-based contrast media in vascular procedures: a systematic review by the ESUR Contrast Medium Safety Committee. *Eur Radiol* 2025; 35: 7680–7687
- [112] Nordanstig J, James S, Andersson M et al. Paclitaxel-coated versus uncoated devices for infrainguinal endovascular revascularisation in patients with intermittent claudication (SWEDEPAD 2): a multicentre, participant-masked, registry-based, randomised controlled trial. *The Lancet* 2025; 406: 1115–1127