

Aus dem Universitätsklinikum Münster

KLINIK FÜR VASKULÄRE UND ENDOVASKULÄRE CHIRURGIE

DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. GIOVANNI TORSELLO

Mittelfristige Ergebnisse der
Bypasschirurgie und der stentoptimierten
Angioplastie bei Patienten mit kritischer
Extremitätenischämie und
insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes
mellitus

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
vorgelegt von
Reese von Ohlen, Till
aus Köln
2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Torsello

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. H.Seifarth

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. G. Torsello

Referent: Prof. Dr. med. G. Torsello
Koreferent: Priv.-Doz.Dr. med. H. Seifarth

Zusammenfassung

Mittelfristige Ergebnisse der Bypasschirurgie und der stentoptimierten Angioplastie bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie und insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes mellitus

Reese von Ohlen, Till

Einleitung: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit stellt bei Diabetikern eine häufige Komplikation mit schlechter Prognose dar. Im Stadium der kritischen Ischämie (Stadium III und IV nach Fontaine, bzw. 4, 5 und 6 nach Rutherford) ist ein gefäßchirurgischer Eingriff unumgänglich. Die vorliegende Arbeit soll untersuchen, ob die offen chirurgische oder die endovaskuläre Therapie Vorteile bietet.

Methode: Die Daten von 136 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie und Typ-2 Diabetes mellitus wurden retrospektiv hinsichtlich Offenheitsrate, Amputations- und Komplikationsrisiko miteinander verglichen. Das follow-up betrug 2 Jahre.

Ergebnisse: In der Bypass-Gruppe kam es signifikant häufiger zu Komplikationen im postoperativen Verlauf ($p < 0,05$). Bezüglich Offenheitsrate und Amputationsrisiko unterschieden sich die beiden Studienarme kaum voneinander.

Auch die Lokalisation der Läsion, das verwendete Material des Implantats oder vorherige gefäßchirurgische Interventionen an der gleichen Extremität hatten, wenn überhaupt, nur unwesentliche Auswirkung auf die Offenheitswahrscheinlichkeit.

Lediglich eine Hyperlipidämie ($p = 0,036$) und die Wahl der antithrombotischen Therapie ($p = 0,016$) beeinflussten das Risiko eines Wiederverschlusses bedeutend. So war die kombinierte Therapie bestehend aus Acetyl-Salicyl-Säure und Clopidogrel der ASS-Monotherapie hinsichtlich Amputations- und Wiederverschlussrisiko weit überlegen.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die endovaskuläre Therapie einer kritischen Extremitätenischämie bei insulinpflichtigen Typ-2 Diabetikern der offen chirurgischen Bypass-Implantation ebenbürtig ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2014

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:
**Mittelfristige Ergebnisse der Bypasschirurgie und der stentoptimierten
Angioplastie bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie
und insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes mellitus**

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Gefäßchirurgische Abteilung der Universitätsklinik Münster

unter der Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. med. G. Torsello

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Name:
(in Druckbuchstaben)

Unterschrift

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Giovanni Torsello und meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Konstatinos Donas, die mir mit außergewöhnlichem Engagement und Geduld beiseite standen.

Weiterhin möchte ich meinen Großeltern, Ursula und Günter Bräutigam, meinem Vater Dr. Jochen Reese von Ohlen, Dr. Uwe Schlömer und meiner Freundin Anaïs Blohm danken, die mir mit Rat und Tat beiseite standen und deren Hilfe mir stets gewiss war.

Zu guter Letzt danke ich meiner Mutter Christiane Reese von Ohlen, die mit ihrem Einsatz und ihrer Hingabe diese Arbeit überhaupt ermöglichte. Ihr sei die Arbeit gewidmet.

Inhalt

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung, Hintergrund und Zielsetzung | 8 |
| 2 | Periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus | 8 |
| 2.1 | Epidemiologie | 8 |
| 2.2 | Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) | 9 |
| 2.2.1 | Einteilung der pAVK | 9 |
| 2.2.2 | Die kritische Ischämie der Extremität | 13 |
| 2.3 | Therapiemöglichkeiten der pAVK | 13 |
| 2.3.1 | Chirurgische Therapie | 14 |
| 2.3.2 | Endovaskuläre Therapie | 15 |
| 3 | Methode und Material | 17 |
| 3.1 | Studiendesign | 17 |
| 3.2 | Einschlusskriterien | 17 |
| 3.3 | Ausschlusskriterien | 17 |
| 3.4 | Patientencharakteristika | 18 |
| 3.5 | Verwendetes Material | 21 |
| 3.6 | Follow-up | 22 |
| 3.7 | Definitionen | 23 |
| 3.8 | Endpunkte | 24 |
| 3.9 | Statistische Auswertung | 24 |
| 3.10 | Homogenität der Gruppen | 25 |
| 4 | Technik | 26 |
| 4.1 | Stent-PTA | 26 |
| 4.2 | Bypass-Implantation | 27 |
| 5 | Ergebnisse | 28 |
| 5.1 | Komplikationsrate | 28 |
| 5.2 | Postoperative Amputationsrate und Amputations-freies-Überleben | 31 |
| 5.3 | Wahrscheinlichkeit eines Reverschlusses | 35 |
| 5.4 | Zusammenhang zwischen Eingriff und Reverschluss-Rate | 38 |
| 5.5 | Einfluss der Verschlusshöhe auf das Amputationsrisiko und die Offenheitswahrscheinlichkeit | 41 |
| 5.6 | Beeinflussung durch Risikofaktoren und vorherigen Eingriffen | 43 |
| 5.7 | Einfluss der antithrombotischen Therapie auf das postoperative Ergebnis | 49 |
| 5.8 | Verwendetes Material | 53 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.9 | Einfluss des präoperativen Run-offs auf die Offenheitswahrscheinlichkeit..... | 54 |
| 5.10 | Veränderung der Durchblutungssituation nach dem Eingriff..... | 55 |
| 5.11 | Postoperatives Überleben | 57 |
| 6 | Diskussion..... | 59 |
| 7 | Schlussfolgerung..... | 66 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis | 68 |
| 9 | Tabellenverzeichnis | 68 |
| 10 | Literaturverzeichnis | 71 |

1 Einleitung, Hintergrund und Zielsetzung

Das Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ist weit verbreitet. Vor allem bei Diabetikern stellt es eine folgenschwere Komplikation der Stoffwechsellage mit einer schlechten Prognose dar.

Therapie der Wahl bei langstreckigen Verschlüssen ist die Implantation eines Bypasses. Eine Alternative zum Bypass stellt die Ballon-Angioplastie mit dem möglichen Einsetzen eines Stents in das betroffene Gefäß dar. Dieses Verfahren wird derzeit größtenteils bei Stenosen und kurzstreckigen Verschlüssen eingesetzt. Die Entscheidung, welche Therapieform indiziert ist, wird häufig auf Basis der TASC II-Klassifikation - einem internationalen Konsensus zur Behandlung der pAVK - getroffen.

Allerdings ist bis heute nicht eindeutig geklärt, ob bei Diabetikern die Bypass-Implantation gegenüber der Stent-optimierten Angioplastie Vorteile bietet.

Diese Studie soll die Rolle der Stent-optimierten Angioplastie bei Typ-2 Diabetikern mit einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) hinsichtlich der postoperativen Morbidität und Mortalität sowie der Offenheitsrate evaluieren.

2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus

2.1 Epidemiologie

Die Atherosklerose ist in der westlichen Welt eine häufige Erkrankung und Todesursache Nummer eins. Im Jahr 2007 lag die Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland bei 8,9 % der Bevölkerung, was einer Zahl von umgerechnet 7,3 Millionen Diabetikern entspricht, wobei eine wohl nicht irrelevante Dunkelziffer existiert. Bei Stichproben kam heraus, dass auf einen diagnostizierten Diabetiker ein nicht-diagnostizierter Diabetiker kommt.¹ Derzeit soll die Anzahl der Diabetiker in Deutschland schätzungsweise 10 Mio. betragen.² Besonders die kontinuierlich steigende Prävalenz stellt unser Gesundheitssystem vor große Probleme. So wird sich einer Hochrechnung zur Folge die Anzahl der Diabetiker weltweit zwischen den Jahren 1995 und 2025 verdoppelt haben, was

¹ vgl. *Danne T*, Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes (2011)

² vgl. siehe oben

einer weltweiten Prävalenz von 5,4 % entspräche.³ Besonders der Anteil des Typ 2-Diabetes, ungefähr 90 % aller Diabetiker, zeigt eine deutlich steigende Inzidenz von etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr bei Patienten zwischen 55 und 74 Jahren.⁴

2.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine Arterienerkrankung, die eine Obstruktion des Gefäßlumens verursacht. Hierbei ist v.a. die Atherosklerose als Ursache zu nennen, eine immunologisch entzündliche Antwort auf eine Verletzung der Intima, im Sinne eines Response-to-injury-Mechanismus.⁵

Entzündliche Erkrankungen der Arterien treten seltener auf. Daher wird der Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auch als Synonym für die atherosklerotisch-bedingte Obstruktion verwendet.^{6,7}

Man unterscheidet zwischen der asymptomatischen und der symptomatischen pAVK, wobei schätzungsweise 2/3 aller AVK-Patienten eine asymptomatische Verschlusskrankheit aufweisen, d.h. ohne das Leitsymptom der intermittierenden Claudicatio, einem ischämiebedingten Schmerzzustand. Dies verzögert die Diagnosestellung und erschwert somit genaue epidemiologische Angaben. Ein Grund hierfür ist die durch den Diabetes mellitus bedingte periphere Neuropathie. Ein Großteil der Patienten stellt sich somit erst im Stadium IV der Erkrankung bei einem Arzt vor.⁸

2.2.1 Einteilung der pAVK

Die periphere Verschlusskrankheit der unteren Extremität wird nach klinischem Erscheinungsbild in verschiedene Stadien eingeteilt. Hierzulande ist die Klassifikation nach Fontaine, benannt nach dem französischen Chirurgen René Fontaine, die gängigste, wohingegen im angloamerikanischen Raum die Einteilung nach Rutherford verwendet wird. Die Tabelle 2 auf der nächsten Seite zeigt die Einteilung und die Definition der

³ vgl. *Mulac K*, Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus (2005)

⁴ vgl. *Rathmann et al.*, Incidence of Type 2 Diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors (2009)

⁵ vgl. *Aichner, F. et al.*, Atherothrombose (2002), S. 3

⁶ vgl. *Aichner et al.*, Atherothrombose (2002) S.135 ff.

⁷ vgl. *Dreyer*, Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus (2011)

⁸ vgl. siehe oben

Stadien nach Rutherford und Fontaine. Hierbei sind die Stadien III-IV nach Fontaine und 4-6 nach Rutherford der kritischen Ischämie zuzuordnen.⁹

Tabelle 1: Klinische Stadien nach Fontaine und Rutherford

| Stadium n. Fontaine | Klinik | Stadium n. Rutherford | Klinik |
|--------------------------------|--|----------------------------------|---|
| I | morphologische Veränderungen ohne klinisches Korrelat | 0 | asymptomatisch |
| IIa | belastungsabhängiger Schmerz, Claudicatio intermittens ab einer Gehstrecke von >200m | 1 | milde Claudicatio intermittens |
| IIb | schmerzfremde Gehstrecke <200m | 2 | mäßige Claudicatio intermittens |
| II kompliziert | belastungsabhängiger Schmerz mit nicht ischämisch bedingtem Gewebeschaden | 3 | schwere Claudicatio intermittens |
| III | ischämischer Ruheschmerz | 4 | ischämischer Ruheschmerz |
| IV | Ulzerationen, Gangrän | 5 | geringer Gewebeschaden, unterhalb des Unterschenkels |
| | | 6 | schwerer Gewebeschaden, unter- und oberhalb des Knöchels |

Quelle: Aichner (2002) S.140; Huck K. Duale Reihe Innere Medizin (2009) S. 261 ff

⁹ vgl. Huck K, Duale Reihe Innere Medizin, 2.Auflage 2009, S.261-270, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Eine weitere Einteilung basiert auf dem *Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC II - Klassifikation). Diese Klassifikation stellt eine Empfehlung dar, wie eine pAVK behandelt werden sollte. Die Einteilung beruht nicht auf der noch möglichen Gehstrecke oder anderer klinischer Symptome der pAVK, sondern stellt eine deskriptive Beschreibung der Läsionen dar, bezüglich Morphologie und Lokalisation. Je nach Länge, Lokalisation und Anzahl der Stenosen werden die Verschlüsse in vier Typen (A-D) eingeteilt.

Die Abbildung 1 stellt die Verschlusstypen dar. Der Läsionstyp A entspricht einer singulären Stenose, die sich über weniger oder maximal 10 cm Länge erstreckt. Der Typ B umfasst multiple Läsionen kurzer Strecke (≤ 5 cm), eine singuläre Läsion mit maximal 15 cm Länge oder eine singuläre Stenose im Stromgebiet der A. poplitea. Unter dem Typ C versteht man mehrere Stenosen oder Okklusionen von insgesamt maximal 15 cm Länge. Eine Typ D-Läsion beschreibt chronische vollständige Okklusionen der Femoral- oder Poplitealarterie.

Abbildung 1: Einteilung der Stenosen und Verschlüsse nach der TASC II-Klassifikation

| Lesion type | Description |
|-------------|---|
| A | <p>Single stenosis ≤ 10 cm in length</p> <p>Single occlusion ≤ 5 cm in length</p> |
| B | <p>Multiple lesions (stenoses or occlusions), each ≤ 5 cm</p> <p>Single stenosis or occlusion ≤ 15 cm not involving the infrageniculate popliteal artery</p> <p>Single or multiple lesions in the absence of continuous tibial vessels to improve inflow for a distal bypass</p> <p>Heavily calcified occlusion ≤ 5 cm in length</p> <p>Single popliteal stenosis</p> |
| C | <p>Multiple stenoses or occlusions totaling >15 cm with or without heavy calcification</p> <p>Recurrent stenoses or occlusions that need treatment after two endovascular interventions</p> |
| D | <p>Chronic total occlusions of CFA or SFA (>20 cm, involving the popliteal artery)</p> <p>Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels</p> |

Quelle: <http://www.tasc-2-pad.org/upload/Actualite/Fichier/924.jpg> (Stand 10. September 2011)

2.2.2 Die kritische Ischämie der Extremität

Die kritische Ischämie der Extremität (Critical limb ischemia - CLI) entwickelt sich aus einer chronischen arteriellen Verschlusskrankheit. Sie stellt das fortgeschrittene Stadium einer pAVK dar und umfasst die Stadien III und IV nach Fontaine. In diesen Stadien leiden Patienten unter Ruheschmerz und/oder Ulzerationen bzw. Gangrän der Extremität. Die kritische Ischämie ist ein chronischer Prozess und von der akuten Extremitätenischämie abzugrenzen (TASCII).¹⁰ Nichtsdestotrotz handelt es sich um eine Bedrohung der Extremität, wenn nicht gar um eine lebensbedrohliche Situation, mit schlechter Prognose.¹¹ Den TASC II- Leitlinien zu Folge liegt die 1-Jahres-Überlebensspanne bei Patienten mit einer CLI ohne Major-Amputation bei lediglich 50 %. Rund ein Viertel aller Patienten verstirbt nach einem Jahr, und ein weiteres Viertel benötigt eine Major-Amputation. Eine zeitnahe Intervention und eine umfassende Abklärung bzw. Behandlung der kardiovaskulären Begleiterkrankungen sind daher zwingend erforderlich.

2.3 Therapiemöglichkeiten der pAVK

Die Möglichkeiten der Therapie einer pAVK sind vielzählig. Man unterscheidet zwischen der konservativen, endovaskulären und chirurgischen Therapie. Die Wahl der Therapie hängt sowohl vom Krankheitsbild, dem Ausmaß des Befundes, als auch vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Möglich ist auch die sogenannte Hybridtechnik, bei der die endovaskuläre und die chirurgische Therapieform kombiniert werden.

Da die pAVK eine variable Krankheit mit wechselnden klinischen Befunden darstellt, ist es wichtig, dass das Therapieregime jederzeit umgestellt werden kann. Ein wichtiger Baustein für den Erfolg jedweder Therapie ist die Beseitigung der Risikofaktoren.¹²

Die konservative Therapie ist vor allem bei Patienten mit einer pAVK im Stadium I und II nach Fontaine indiziert. Sie besteht aus der Reduktion der Risikofaktoren und einem strukturierten Gehtraining kombiniert mit einer Pharmako-Therapie, bestehend aus Acetyl-

¹⁰ vgl. *Norgren, Hiatt et al.*, Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII), 2004)

¹¹ vgl. *Norgren L*, European Working Group on Critical Limb Ischemia

¹² vgl. *Hirner A, Weise K et al.*, Chirurgie (2008) S.712 ff.

Salicyl-Säure (ASS) und Statinen, gegebenenfalls unterstützt durch vaso-aktive Substanzen wie Cilostazol oder Prostaglandin E₁.^{13, 14, 15}

Im Stadium II nach Fontaine können durch diese Möglichkeiten 80 % der Patienten therapiert werden und nur 20 % der Patienten benötigen einen chirurgischen oder endovaskulären Eingriff.¹⁶

2.3.1 Chirurgische Therapie

Eine dringende Indikation zum invasiven Vorgehen stellen die Stadien III und IV nach Fontaine dar, also die kritische Ischämie der Extremität.¹⁷

So empfiehlt das TASC-Komitee bei Verschluss-Typ D nach TASC II-Klassifikation die chirurgisch offene Therapie. Auch bei Typ C wird die Rekonstruktion empfohlen. Hierbei ist allerdings auch die Alternative der endovaskulären Therapie in Betracht zu ziehen.¹⁸ Neben der Art des Verschlusses muss auch die Lokalisation, die Länge der Stenose/Okklusion und die Beschaffenheit der vor- und nachgeschalteten Gefäßabschnitte bedacht werden. Eine Rekonstruktion des Gefäßes setzt eine gute Ausflussbahn (run-off) voraus. Ist die Indikation zu einem chirurgischen Vorgehen gestellt, kann nun aus einer breiten Auswahl chirurgischer Verfahren gewählt werden.

Das Bypassverfahren bietet bei langstreckigen Verschlüssen eine effektive Therapieoption. Je nach Lage wird der Bypass als orthotop oder extraanatomisch bezeichnet. Ein orthotoper Bypass folgt dem anatomisch normalen Gefäßverlauf, ein extraanatomischer Bypass folgt diesem nicht (beispielsweise ein axillobifemoraler Bypass). Die extraanatomischen Bypässe werden vor allem zur Umgehung von Infektgebieten eingesetzt.¹⁹

Als Bypass-Material können entweder autologe oder homologe Venen (wie zum Beispiel die Vena saphena magna) oder Kunststoffmaterialien wie Dacron oder PTFE verwendet werden.

¹³ vgl. *Schrör K, Hohlfeld T*, Pharmakologie und Toxikologie (2005)

¹⁴ vgl. *Hepp W*, Gefäßchirurgie (2001) S. 113

¹⁵ vgl. CAPRIE-Studie

¹⁶ vgl. *Hirner A, Weise K et al*, Chirurgie (2008) S.712 ff

¹⁷ vgl. *Hepp et al*, Gefäßchirurgie (2001)

¹⁸ vgl. *Norgren, Hiatt et al.*, Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (2004)

¹⁹ vgl. *Hirner A, Weise K et al*, Chirurgie (2008) S.712 ff

Bei suprapoplitealen Bypässen wird ein Gefäßabschnitt der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea umgangen. Als Anschlussstelle dient das erste oder zweite Segment der Arteria poplitea. Der Bypass wird entweder durch eine End-zu-Seit- oder durch eine Seit-zu-End-Anastomose an die Anschlussstelle genäht.

Infrapopliteale, infra-genuinale und krurale Bypässe werden je nach Lokalisation und Länge des Verschlusses an das zweite oder häufiger an das dritte Segment der A. poplitea, an den Truncus tibiofibularis, die Arteria tibialis anterior bzw. posterior oder an die Arteria fibularis und dorsalis pedis angeschlossen.²⁰ Als Einfluss-Strombahn kann jede Arterie oberhalb der Engstelle verwendet werden, die eine ausreichende Perfusion bietet.²¹

2.3.2 Endovaskuläre Therapie

Auch die endovaskuläre Therapie bietet mehrere Möglichkeiten der Behandlung einer chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die beiden gängigsten Verfahren sind die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und die Stent-gestützte Angioplastie (Stent-PTA).

Die PTA präsentiert den Vorteil eines nicht-invasiven Verfahrens mit einer hohen Erfolgsrate.²²

Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) wird in das Gefäß ein Katheter über eine Angio-Schleuse eingeführt, an dessen Ende sich ein dilatierbarer Ballon befindet. Befindet sich der Katheter am Zielort, wird der Ballon für mehrere Minuten aufdilatiert, sodass die Stenose aufgedehnt wird. Im Anschluss kann dann ein Stent in das Gefäßlumen gelegt werden, um das Lumen offen zu halten.²³

Nach Muradin et al. ist die Stent-Implantation der alleinigen PTA bei Patienten mit einer chronischen Extremitätenischämie bezüglich der postoperativen Offenheitsrate deutlich überlegen. So gibt der Autor der Studie die 3-Jahresoffenheitsrate der Stent-PTA einer Stenose der Arteria femoralis superficialis mit 65 % an, wohingegen bei der PTA ohne Stent-Einlage lediglich 43 % der Patienten nach drei Jahren noch ein durchgängiges Gefäß aufweisen.²⁴

²⁰ vgl. Hepp, Gefäßchirurgie (2001) S.437

²¹ vgl. Norgren, Hiatt et al., Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (2004)

²² vgl. Pearce, Toursakissian et al., Current role of endovascular intervention (2012)

²³ vgl. Hupp, Naundorf, Schmiedt et al., Kompaktwissen Gefäßchirurgie (2007) S.203 ff.

²⁴ vgl. Muradin et al., Balloon Dilatation and Stent Implantation for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease (2001)

Bei chronischen kruralen Verschlussprozessen ist die Datenlage überschaubar. Eine deutsche Studie gibt eine primäre Offenheitsrate bei Diabetes mellitus-Patienten nach einem Jahr von 69,6 % an.²⁵

Den Empfehlungen der TASC-Kommission zu Folge sollte bei einem Läsionstyp A die endovaskuläre Therapie erfolgen. Weist der Verschluss den Typ D auf, so wird eine offene chirurgische Bypassanlage empfohlen. Bei den Zwischenformen, Läsionstypen B und C, sollte der Arzt hinsichtlich der Komorbiditäten und Risikofaktoren bezüglich der anzuwendenden Therapie entscheiden. Der TASC II-Empfehlung kann allerdings eine Tendenz entnommen werden, die bei dem Verschlusstyp B eher in die Richtung der endovaskulären bzw. bei dem Verschlusstyp C eher in Richtung einer offen-chirurgischen Vorgehensweise geht.²⁶ Die endovaskuläre Therapie hat sich seit der Veröffentlichung der letzten TASC-Klassifikation wesentlich weiter entwickelt. Neue Materialien und neue Techniken sind eingeführt worden und haben dazu beigetragen, dass die Ergebnisse der endovaskulären Therapie immer besser geworden sind.

Diese Arbeit soll die mittelfristigen Ergebnisse der operativen und endovaskulären Therapieformen beim Typ-2 Diabetiker vergleichen, und - soweit möglich - einen Hinweis darauf geben, ob den oben genannten TASC II-Empfehlungen entsprochen werden kann oder ob die Ergebnisse je nach Läsionstyp die eine oder andere Therapiemethode favorisieren.

²⁵ vgl. *Balzer et al.*, Below the knee PTA in critical limb ischemia results after 12 months (2010)

²⁶ vgl. *Norgren, Hiatt et al.*, Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (2004)

3 Methode und Material

3.1 Studiendesign

In der Zeit vom 1.1.2008 bis zum 30.12.2009 wurden 136 Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus wegen einer kritischen peripheren Verschlusskrankheit behandelt. 54 Patienten (39,7 %) wurden mit einem distalen Bypass, 82 Patienten (60,3 %) mit einer Stent-optimierten PTA behandelt. Eine genauere Auflistung der Lokalisation der eingesetzten Stents bzw. Bypässe beschreiben die Tabellen 4 und 5. Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte retrospektiv bis zum September 2011, mit einem follow-up bis September 2012.

3.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 und einer kritischen Extremitätenischämie, das heißt im Stadium III oder IV nach Fontaine, bzw. 4, 5 oder 6 nach Rutherford. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine infrapopliteale Verschlussstelle, die mittels Bypassanlage oder Stent-optimierter Angioplastie behandelt wurde.

3.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Verschlüssen der Iliakalgefäße. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren die Verschlussstadien I und II nach Fontaine bzw. 1, 2 und 3 nach Rutherford, oder Patienten mit Verschlüssen anderer Genese. Der Verschluss musste durch eine chronische pAVK entstanden sein und nicht durch ein akutes Geschehen wie beispielsweise einer Embolisation.

Des Weiteren wurden in die Bypass-Gruppe lediglich Patienten aufgenommen, bei denen Gefäßtransplantate verwendet wurden, deren Verlauf dem Anatomischen entsprach; extraanatomische Bypässe wurden also nicht eingeschlossen. Ebenso wenig wurden Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen die proximale Anschlussstelle höher lag als die Arteria femoralis communis. Das Material des verwendeten Implantats stellte kein

Ausschlusskriterium dar. So wurden sowohl Venenbypässe als auch Implantate aus synthetischem Material in der Studie berücksichtigt. Gleiches gilt für die Stent-Gruppe.

In die Stent-Gruppe wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen eine Stent-gestützte PTA durchgeführt wurde. Patienten mit alleiniger PTA ohne Stent-Anlage wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, Diabetes mellitus Typ 1 |
| <ul style="list-style-type: none"> • pAVK im Stadium III und IV n. Fontaine oder Stadium 4, 5 und 6 n. Rutherford | <ul style="list-style-type: none"> • pAVK im Stadium I und II n. Fontaine oder Stadium 3 n. Rutherford |
| <ul style="list-style-type: none"> • angiografisch nachgewiesene Stenose >80% oder Okklusion chronischer Genese | <ul style="list-style-type: none"> • akute Verschlüsse |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation der Läsion in der A. femoralis sup., A. poplitea und/oder infrapopliteal | <ul style="list-style-type: none"> • aortale, iliakale Läsionen |
| <ul style="list-style-type: none"> • anatomische Bypass-Verfahren | <ul style="list-style-type: none"> • extra-anatomische Bypass-Verfahren |

3.4 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv setzte sich folgendermaßen zusammen: insgesamt wurden 55 Frauen (40,4 %) und 81 (59,6 %) Männer behandelt mit einem Durchschnittsalter von $72,68 \pm 9,6$ Jahren (Median bei 73 Jahren). Die Altersspanne reichte von 51 Jahren bis 91 Jahren.

In der Bypass-Gruppe war der Anteil der Männer mit 66,7 % (n=36) höher als der der Frauen (n=18). Das Durchschnittsalter lag bei $73 \pm 8,8$ Jahre.

In der Stent-Gruppe lag der Anteil der Frauen bei 45,1 % (n=37) und der der Männer bei 54,9 % (n=45). Der Altersdurchschnitt lag bei $72,4 \pm 10$ Jahre.

Tabelle 3: Auflistung der Patientendemographie

| | | Bypass-Gruppe | Stent-Gruppe | p-Wert |
|---|---|----------------------|---------------------|---------------|
| Patienten | | 54 | 82 | 0,460 |
| Stadium n. | 4 | 15 (27,8 %) | 53 (64,6 %) | <0,01 |
| Rutherford | 5 | 35 (64,8 %) | 28 (34,1 %) | <0,01 |
| | 6 | 4 (7,4 %) | 1 (1,2 %) | 0,061 |
| Alter | | 73 ± 8,8 | 72,2 ± 10,1 | 0,723 |
| Geschlecht | | 18 ♀ 36 ♂ | 37 ♀ 45 ♂ | 0,170 |
| Hypertonie | | 50 (92,6 %) | 76 (92,7 %) | 0,984 |
| Nikotinabusus | | 18 (33,4 %) | 18 (22 %) | 0,141 |
| Hyperlipidämie | | 34 (63 %) | 51 (62,2 %) | 0,928 |
| Kardiale Komorbidität | | 32 (59,3 %) | 54 (65,9 %) | 0,435 |
| Chronische Niereninsuffizienz (GFR<50ml/Min.) | | 21 (38,9 %) | 27 (32,9 %) | 0,476 |

Nach der Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Fontaine wiesen 68 Patienten eine pAVK Stadium III und ebenso viele Patienten eine pAVK Stadium IV auf.

76 Patienten waren in der Vorgeschichte bereits an der gleichen Extremität auf Grund einer pAVK vorbehandelt, sei es mittels eines Bypasses oder einer Stent-PTA.

Der präoperative Arm-Bein-Index lag bei einem Durchschnittswert von 0,39 im gesamten Patientenkollektiv. In der Bypass-Gruppe lag der Durchschnitt bei 0,30 und in der Stent-Gruppe bei 0,46. Da viele Diabetiker auf Grund einer Mediasklerose Druckindizes von >1 aufweisen wurden jeweils die Mediane errechnet, um einer Verzerrung durch die nach oben hin abweichenden Werte vorzubeugen. Bei der präoperativen Untersuchung wurde festgestellt, dass die Pulse der Arteria dorsalis pedis bei 133 (97,8 %) und der Arteria tibialis posterior bei 134 (98,5 %) Patienten nicht tastbar waren.

Mittels der Klassifikation des Trans-Atlantic Inter-Society-Consensus (TASC) wurden die Läsionen in vier Stufen eingeteilt, die sich in Länge und Lokalisation des Verschlusses unterscheiden.

78 Patienten (57,4 %) wiesen den Typ D nach der TASC II-Klassifikation auf. Davon entfielen 54 Patienten auf die Bypass- und 24 auf die Stent-Gruppe.

Die Tabellen 4 und 5 stellen die Anschlusslokalisationen des Bypasses bzw. die Implantationslokalisation des Stents dar. In beiden Gruppen wiesen insgesamt 74 Patienten eine Stenose in der suprapoplitealen Strombahn auf. Dem gegenüber standen 52 Verschlüsse der infrapoplitealen Strombahn.

Tabelle 4: Anschlusslokalisation des Bypasses in der Bypass-Gruppe

| Lokalisation | Anzahl | % |
|-------------------------|---------------|----------|
| A. poplitea Segment III | 22 | 40,7 % |
| A. tibialis anterior | 12 | 22,2 % |
| A. tibialis posterior | 8 | 14,8 % |
| A. fibularis | 12 | 22,2 % |

Tabelle 5: Lokalisation der Stentimplantation in der Stent-Gruppe

| Lokalisation | Anzahl | % |
|----------------------------|---------------|----------|
| A. femoralis superficialis | 52 | 64,6 % |
| A. popliteal | 21 | 25,6 % |
| A. tibialis anterior | 2 | 2,4 % |
| A. tibialis posterior | 2 | 2,4 % |
| A. fibularis | 4 | 4,9 % |

3.5 Verwendetes Material

Bei den insgesamt 54 Patienten, die sich im Zeitraum der Studie einer Bypass-Implantation unterzogen, wurde in über der Hälfte der Fälle (n=29 oder 53,7 %) eine Vene des Patienten, sei es die Vena saphena magna oder die Vena saphena parva verwendet. Bei 25 Patienten wurde ein synthetischer Bypass eingesetzt. Der synthetische Bypass bestand entweder aus Dacron, einem Polyester, oder aus PTFE (Polytetrafluoräthylen).

In der Stent-Gruppe wurde meist (n=51 oder 62,2 %) ein Protegé™ EverFlex™ Stent (ev3 Endovascular Inc, Plymouth, MN, USA) verwendet. 12 Patienten erhielten einen selbst-expandierenden Xpert-Stent (Abbott Vascular, Redwood City, CA, USA). Weiteren 9 Patienten wurde ein S.M.A.R.T.®-Stent (Cordis Corporation, Bridgewater Township, NJ, USA) implantiert.

Tabelle 6: Übersicht über die verwendeten Materialien in beiden Studien-Gruppen.

| Material | Anzahl | % |
|--|--------|------|
| Bypass-Gruppe | | |
| Vene | 30 | 55,6 |
| Dacron® | 12 | 22,2 |
| PTFE | 12 | 22,2 |
| Stent-Gruppe | | |
| Protegé™ EverFlex™ Stent | 51 | 62,2 |
| Xpert™-Stent | 12 | 14,6 |
| S.M.A.R.T.®-Stent | 9 | 11,0 |
| MarisDeep® Invatec S.p.a | 3 | 2,2 |
| Complete®SE Vascular Stent System Medtronic Vascular | 3 | 2,2 |
| Tsunami®Peripheral Stent Terumo | 2 | 1,5 |
| Genesis™Peripheral Stent Palmaz® | 1 | 0,7 |
| Astron® Pulsar | 1 | 0,7 |

3.6 Follow-up

Die Patienten wurden nach 1, 3, 6, 12 Monaten, später jährlich mittels Duplex-Sonographie, Erfassung des Pulsstatus und ABI-Messung nachuntersucht. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 31,5 Monaten ($\bar{x} \tilde{x} = 30$ Monate).

Gab ein Patient Beschwerden an oder zeigte die routinemäßige Nachuntersuchung eine Verschlechterung der Durchblutungssituation, wurde der Patient stationär aufgenommen und mittels digitaler Subtraktionsangiographie untersucht.

Die Tabelle 7 gibt die Anzahl der Patienten wieder, die zu den jeweiligen Nachsorgeuntersuchungen erschienen sind.

Abschließend wurden am Ende der Studie die Hausärzte bzw. Diabetologen derjenigen Patienten angerufen, die kurz vor Abschluss der Studie nicht mehr in Behandlung waren oder die Kontrolluntersuchungen nicht wahrnahmen, deren aktueller Status also nicht vorlag. Somit lag das follow-up bei mindestens 21 Monaten und bei Patienten, die 2008 operiert wurden bei maximal 44 Monaten.

Tabelle 7: Klinisches Follow-up. Anzahl der Patienten, die 1, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach Eingriff die klinische Nachsorge wahrnahmen.

| Monate nach Eingriff (in Monaten) | Alle Patienten | Bypass-Gruppe | Stent-Gruppe |
|--|-----------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | 121 (88,9 %) | 48 (88,9 %) | 73 (89 %) |
| 3 | 115 (84,5 %) | 44 (81,5 %) | 71 (86,6 %) |
| 6 | 98 (72,1 %) | 34 (63 %) | 64 (78 %) |
| 9 | 87 (64 %) | 29 (53,7 %) | 58 (70,7 %) |
| 12 | 76 (55,9 %) | 28 (51,9 %) | 48 (58,5 %) |
| 18 | 65 (47,8 %) | 22 (40,7 %) | 43 (52,4 %) |
| 24 | 46 (33,8 %) | 16 (29,6 %) | 30 (36,6 %) |

3.7 Definitionen

Als eine CLI (critical limb ischemia, oder auch chronische kritische Ischämie der Extremität) wurde das fortgeschrittene Stadium einer pAVK, Fontaine Stadium III und IV, bzw. 4-6 nach Rutherford, mit hochgradiger Stenose mit Ruheschmerz, Ulzerationen oder Gangrän definiert.

Eine Okklusion wurde als kompletter Verschluss des Gefäßes definiert. Eine hämodynamisch relevante Verengung eines Gefäßabschnittes wurde als Stenose bezeichnet. Die primäre Offenheitsrate war die Wahrscheinlichkeit einer ununterbrochenen Durchgängigkeit, ohne Notwendigkeit einer Re-Intervention im Zeitraum der Studie. Das Amputation-freie-Überleben (*Amputation free survival* oder AFS) entsprach dem Zeitraum zwischen Eingriff und Amputation. Kam es nicht zu einer Amputation, wurde das AFS dem Ende des follow-up gleichgesetzt.

Eine Minor-Amputation stellte die Fuß-Amputation unter Erhaltung des Sprunggelenkes dar, wohingegen die Major-Amputation die Amputation proximal des Knöchels umfasste. Als technischer Erfolg war ein erfolgreicher, perioperativ komplikationsloser Eingriff mit deutlicher Verbesserung der Durchblutungssituation und rascher Wiederherstellung des antegraden Blutflusses definiert.

Eine Re-Stenose stellte eine erneute über 50 %ige Stenose des Gefäßlumens dar. Die Re-Intervention wurde als operative oder endovaskuläre Intervention auf Grund einer Re-Stenose oder Verschlusses in dem bereits operierten Gefäß definiert.

Als Diabetes mellitus Typ 2 wurde eine nachgewiesene Stoffwechsellage definiert, die im Zeitraum der Studie medikamentenpflichtig behandelt werden musste.

Die Hyperlipidämie bezeichnete erhöhte Blutwerte von Gesamt-Cholesterolemie, LDL-Cholesterolemie, Lipoproteinen und Fettsäuren. Die Hyperlipidämie galt in dieser Studie dann als Risikofaktor, wenn sie als chronische Kondition diagnostiziert wurde und therapiert werden musste. Als arterielle Hypertonie galt ein Blutdruck mit Werten dauerhaft über 140/90 mm Hg oder die Notwendigkeit einer antihypertensiver Therapie.

3.8 Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde eine therapiepflichtige Restenose definiert.

3.9 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS 19 (IBM® SPSS® Statistics, Property of SPSS, Inc., an IBM Company © Copyright 1989, 2010). Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die Offenheitswahrscheinlichkeit und die Rate der postoperativen Restenosen wurden mittels Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse, Log-Rank-Test und Cox Regression ermittelt.

Die Homogenität und somit die Vergleichbarkeit innerhalb beider Gruppen wurde mit dem Student-T-Test, bzw. dem χ^2 -Test untersucht. Etwaige Einflüsse auf das postoperative Ergebnis und Risikofaktoren wurden mittels χ^2 -Test untersucht. Der p-Wert spiegelt in der Arbeit die asymptotische, zweiseitige Signifikanz wider.

Um beide Therapieformen miteinander zu vergleichen, wurden bei den statistischen Tests zum einen das gesamte Patientenkollektiv, und zum anderen beide Patientengruppen einzeln untersucht. Gleiches gilt für den Vergleich der suprapoplitealen und infrapoplitealen Interventionen. Auch hier wurden 2 Subgruppen gebildet, die einzeln analysiert wurden.

Alle Ergebnisse der einzelnen Analysen aus SPSS wurden mit Hilfe der frei verfügbaren Statistik-Internetseite OpenEpi überprüft (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 2.3.1. www.OpenEpi.com, updated 2011/23/06). Die Diagramme wurden größtenteils mit SPSS erstellt, einige Diagramme wurden mit MedCalc® Version 12.0.4.0 (MedCalc Software bvba, Copyright © 1993-2011) erstellt.

3.10 Homogenität der Gruppen

Bevor beide Studiengruppen - bestehend aus der Stent- (n=82) und der Bypass-Gruppe (n=54) - miteinander verglichen wurden, musste die Homogenität zwischen den Gruppen geprüft werden.

Das Alter der Patienten wurde mittels T-Test unabhängiger Stichproben, das Geschlecht und das Vorliegen eines Hypertonus, einer Hyperlipidämie, einer chronischen Niereninsuffizienz oder eines Nikotinabusus mittels χ^2 -Test analysiert.

Das Ergebnis zeigte, dass weder das Alter, noch das Geschlecht oder das Vorhandensein etwaiger kardiovaskulärer Risikofaktoren die Ergebnisse innerhalb und zwischen den beiden Gruppen beeinflussten. Auch aus der Sicht der chronischen Niereninsuffizienz gab es keinen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,476). Vergleich man die präoperativen Mittelwerte von GFR und Kreatinin (Median der GFR von 57ml/min in der Bypass- und von 62ml/min in der Stent-Gruppe; Median des Kreatininwertes von 1,17mg/dl in der Bypass-Gruppe und 1,1mg/dl in der Stent-Gruppe), ergab der T-Test einen nicht-signifikanten Unterschied von p=0,846 (GFR) bzw. p=0,775 (Kreatinin). Somit sind beide Gruppen in sich homogen und vergleichbar.

Bezogen auf die TASC-Einteilung, also auf Beschaffenheit und Ausbreitung der Läsion, waren signifikante Unterschiede erkennbar. So erfüllten alle Patienten (n=54) der Bypass-Gruppe die Kriterien der Typ-D-Läsion, wohingegen lediglich 24 Patienten aus der Stent-Gruppe eine solche Läsion aufwiesen (p<0,05). Daher wurde eine Subgruppenanalyse nur für Patienten mit Typ-D-Läsion nach TASC II-Klassifikation durchgeführt.

4 Technik

4.1 Stent-optimierte PTA

Das Operationsgebiet wird steril abgewaschen und abgedeckt und die betreffende Leiste lokal anästhesiert. Danach wird eine 5- bzw. 6-French Schleuse in die Arteria femoralis communis in Seldinger-Technik, das heißt über einen Führungsdraht, eingebracht. Wenn ein kontralateraler Zugang gewählt wird, wird über einen Terumodraht, einem speziell beschichteten Führungsdraht, ein Pigtail-Katheter vorgeschoben, über welchen man anschließend Kontrastmittel in die Aorta infundiert. Es erfolgt zunächst eine Übersichtsangiographie mit Darstellung der Nierenarterien, der Mesenterialgefäße sowie der infrarenalen Strombahn. Im Anschluss werden die Beinarterien angiografisch dargestellt. Nach systemischer Heparinisierung mit 5.000 IE Heparin wird über eine Cross-over-Schleuse und einen Führungsdraht ein PTA-Ballon bis zur Gefäßläsion vorgeschoben. Der Verschlussprozess wird dann unter Röntgenkontrolle mit einem Ballon geeigneter Größe für 2 Minuten dilatiert und bei entsprechender Indikation ein Stent implantiert.

Nach angiografischer Kontrolle entfernt man das Kathetersystem und die Punktionsstelle wird in der Regel mittels AngioSeal (AngioSeal, St. Jude Medical, St.Louis, MO, U.S.A.) verschlossen. Abschließend werden die Knöchel-Pulse getastet. Postinterventionell werden die Patienten für 24 Stunden mit 15.000-25.000 Einheiten Heparin heparinisiert. Den Patienten wird die tägliche Einnahme von 100mg Acetylsalicylsäure und 75mg Clopidogrel für zwei Monate empfohlen. Danach sollte die antithrombotische Therapie durch lebenslange Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure erfolgen.

4.2 Bypass-Implantation

In Vollnarkose oder in Spinal-Anästhesie wird nach sterilem Abwaschen und Abdecken zunächst die Vena saphena magna oder parva an der vorher markierten Stelle entnommen und vorbereitet. Die proximale und distale Anschlussarterie wird frei präpariert und nach Gabe von Heparin die proximale Arterie ausgeklemmt. Die zuvor entnommene Vene wird mittels 5-0 oder 6-0 Prolene-Nahtmaterial nun durch eine End-zu-Seit-Anastomose an die Arterie genäht. Anschließend wird der Bypass nach distal tunneliert, wobei die Tunnelierung subfaszial erfolgt. Danach wird die distale Arterie ausgeklemmt und eröffnet.

Mittels 5-0 bzw. 6-0 Prolene-Nahtmaterial wird das distale Ende des Bypasses per End-zu-Seit Anastomose an das eröffnete Gefäß genäht. Vor Komplettieren der Anastomose wird das Gefäß ausgeschwemmt und ausgespült. Die Anastomose wird beendet, die Ausklemmung wird gelöst und der Bypass wird auf Dichtigkeit geprüft. Schließlich wird mit Hilfe einer Doppler-Sonografie das Ergebnis kontrolliert. Abschließend erfolgt ein schichtweiser Wundverschluss mittels Faziennähten, Subkutannähten und intrakutaner Hautnaht. Die Operationswunden werden drainiert und steril verbunden.

Wird ein synthetisches Bypass verwendet, fällt die Präparation der Vene weg, und der künstliche Bypass wird mittels End-zu-Seit- Anastomose direkt an die Arterie genäht.

Die langfristige antithrombotische Therapie besteht aus ASS 100 mg oder oraler Vitamin-K Antagonisten (Dosierung nach INR-Wert).

5 Ergebnisse

5.1 Komplikationsrate

In der Bypass-Gruppe kam es bei 3 Patienten (5,5 %) zu einem Frühverschluss, 4 Patienten (7,4 %) mussten wenige Monate nach dem Eingriff auf Grund einer Infektion des Bypasses behandelt werden. 2 Patienten (3,7 %) entwickelten im postoperativen Verlauf ein akutes Koronar-Syndrom und bei jeweils einem Patienten (1,9 %) zeigte sich postoperativ eine pulmonale bzw. kardiale Dekompensation.

In der Stent-PTA-Gruppe kam es bei keinem Patienten zu einem Frühverschluss. Bei 3 (3,7 %) Patienten entzündete sich die Punktionsstelle. Bei einem Patienten (1,2 %) trat postinterventionell ein akutes Koronarsyndrom auf, ein weiterer Patient zeigte das klinische Bild einer pulmonalen Dekompensation und ein Patient entwickelte eine Dissektion der gestenteten Arterie.

Der χ^2 -Test ergab einen p-Wert von $p < 0,05$, somit besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate der Komplikationen zwischen beiden Gruppen.

Die Nierenfunktion wurde durch den Eingriff nicht beeinträchtigt. Lag der Median des präoperativen Kreatinin-Wertes in der Bypass-Gruppe bei 1,17mg/dl, so stieg er postoperativ auf lediglich 1,2mg/dl an. Errechnete man die Signifikanz mittels T-Test, erlangte man ein Ergebnis von $p = 0,206$. Der durchschnittliche GFR-Wert blieb annähernd konstant, sodass der T-Test eine Signifikanz von $p = 0,951$ ergab. In der Stent Gruppe stiegen die Nierenparameter im perioperativen Verlauf ebenfalls nicht an. Auch hier war kein statistisch signifikanter Unterschied ersichtlich.

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen

| Komplikation | Bypass-Gruppe | Stent-Gruppe |
|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| Frühverschluss (<30 Tage) | 3 | 0 |
| Reintervention wegen Wundinfektion | 4 | 0* |
| Infektion des Bypasses | 2 | - |
| Myokardinfarkt | 2 | 1 |
| Pulmonale Dekompensation | 1 | 1 |
| Kardiale Dekompensation | 1 | 0 |

zu Tabelle 8: * in der Stent-Gruppe kam es bei 4 Patienten (4,8 %) zu einer Entzündung im Bereich der Punktionsstelle, wovon allerdings keine zu einer Revision führte.

Die Berechnung des Risikos einer postoperativen Komplikation ergab eine Odds Ratio von 3,558 (1,388/9,122) und ein Relatives Risiko von 2,847 (1,297/6,25) im Vergleich zur Stent-Gruppe. Das Risiko einer Komplikation war somit in der Bypass-Gruppe wesentlich größer (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Statistischer Vergleich der postoperativen Komplikationen

| Eingriff | Bypass | Stent |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|
| postoperative Komplikation | 15 von 54 | 8 von 82 |
| p-Wert | 0,006 | |
| OR | 3,558 (1,388/9,122) | |
| RR | 2,847 (1,297/6,25) | |

Kam es im gleichen Klinikaufenthalt maximal 30 Tage nach Operation zu einem akuten Verschluss des eingesetzten Bypasses oder Stents, wurde von einem Frühverschluss gesprochen. In den drei Fällen in der Bypass-Gruppe wurde eine Angiografie durchgeführt, die den Verschluss bestätigte. Bei einem Patienten konnte mittels einer Thrombektomie die erwünschte Durchgängigkeit des Bypasses wieder erreicht werden. Ein anderer Patient wurde mit der Explantation des Bypasses und der Implantation einer femoro-poplitealen Silvergraft-Prothese therapiert. Lediglich bei einem Patienten konnte eine Amputation nicht abgewendet werden. Hier musste einen Monat nach der ersten Operation eine Kniegelenksexartikulation durchgeführt werden.

Bei den Patienten, bei denen eine Infektion des Bypasses festgestellt wurde, kam es zu einer Bypassrevision. Nach einer systemischen Antibiose mit Cephalosporinen oder Fluorchinolonen wurde eine Wundrevision und die Anlage eines Spül-Saug-Katheters vorgenommen. Bei drei Patienten wurde der Bypass entfernt. Bei einem Patienten kam es zu einer Amputation des Grundgliedes von DII an der betroffenen Seite.

5.2 Postoperative Amputationsrate und Amputations-freies-Überleben

Die post-operative Amputationsrate betrug 19,1 % (n=26), davon waren 14 Minor- und 12 Major-Amputationen. Da die Minor-Amputation einen notwendigen Schritt zur Vermeidung von Major-Amputationen darstellt, wird im Weiteren auf die Major-Amputationen eingegangen. Von den Major-Amputationen gingen 7 Patienten auf die Bypass-Gruppe zurück. Somit lag der Anteil von Patienten, die nach der Bypass-Implantation eine Major-Amputation auf Grund ausgedehnter Gewebsschäden benötigten bei 12,9 %. Wurde ein Stent verwendet, lag die Amputationsrate bei 6,4 % (n=5). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen stellte sich als nicht signifikant heraus (p=0,167). Das relative Risiko – das Verhältnis des Risikos einer Amputation von Patienten aus der Bypass-Gruppe und dem Risiko von Patienten aus der Stent-Gruppe - lag bei 2,126, d.h. dass eine Bypass-Implantation mit einer höheren Amputationswahrscheinlichkeit einhergeht. Mittels der Odds-Ratio – dem Chancenverhältnis - kann gesagt werden, dass eine Bypass-Implantation mit einer 2,29- fach erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Amputation einherging.

Tabelle 10: Relatives Risiko und Odds Ratio der Amputationswahrscheinlichkeit zwischen der Bypass- und der Stent-Gruppe; *I_{Bypass-Gruppe}*: Inzidenz von Amputationen in der Bypass-Gruppe; *I_{Stent-Gruppe}*: Inzidenz von Amputationen in der Stent-PTA-Gruppe.

| Risiko | Wert | 95%-Konfidenzintervall | |
|---|-------|------------------------|--------|
| | | Unteres | Oberes |
| Relatives Risiko ($I_{\text{Bypass-Gruppe}}/I_{\text{Stent-Gruppe}}$) | 2,126 | 0,711 | 9,13 |
| Odds Ratio | 2,294 | 0,688 | 7,642 |

Um zu eruieren, ob das erhöhte Risiko einer Amputation in der Bypass-Gruppe auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass Patienten aus der Bypass-Gruppe längerstreckige Verschlüsse aufwiesen, wurden nur die Patienten mit einer Verschlussstrecke vom Typ D nach TASC-Klassifikation miteinander verglichen.

In der Bypass-Gruppe zählten dazu alle 54 Patienten, in der Stent-Gruppe lediglich 24 Patienten (29,31 %). Von diesen 54 Patienten konnte die behandelte Extremität bei 7 (12,9 %) nicht erhalten werden, bei den 22 Patienten aus der Stent-Gruppe musste bei zwei

(9,1 %) amputiert werden. Analysierte man die Daten mittels χ^2 -Test nach Pearson erhielt man einen p-Wert von 0,97, was darauf hinweist, dass die Amputationsrate zwischen den Gruppen, trotz Anpassung der Verschlusslänge und der Verschlussausdehnung, weiterhin keinen signifikanten Unterschied aufweist. Der Log-Rang-Test nach Mantel Cox – ein Test, der die Unterschiede zweier Überlebenskurven analysiert - ergab ein ähnliches Ergebnis (p=0,107).

Auch hier ergab die Berechnung der Odds Ratio, dass in der Bypass-Gruppe das Risiko einer Amputation mit einer 1,489-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit einherging, wie man auch der Tabelle 11 entnehmen kann.

Tabelle 11: Risiko und Risiko-Unterschiede einer Amputation unter den Patienten mit einer TASC D - Läsion in der Stent- und in der Bypass-Gruppe

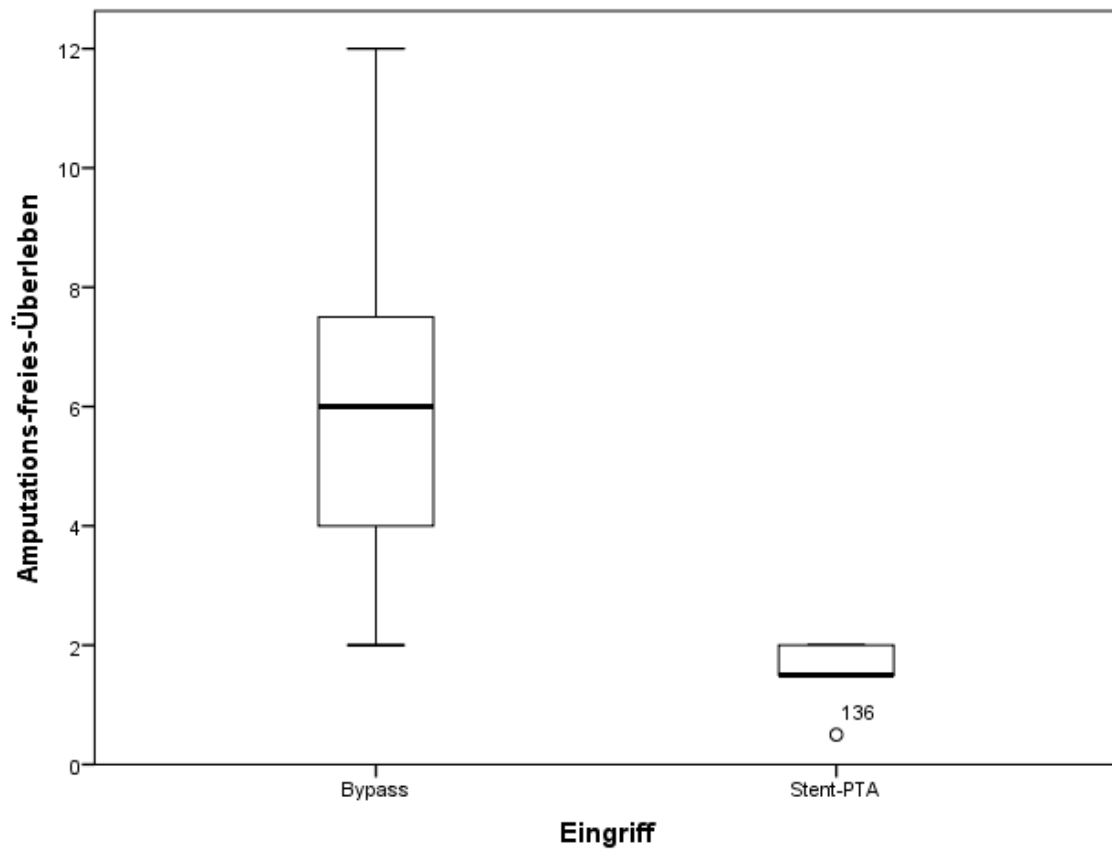
| Risiko | Wert | Konfidenzintervall | |
|-------------------------|--------|--------------------|--------|
| | | Unteres | Oberes |
| Risiko in Bypass-Gruppe | 12,9 % | | |
| Risiko in Stent-Gruppe | 9,1 % | | |
| Risk Ratio | 1,426 | 0,321 | 6,334 |
| Odds Ratio | 1,489 | 0,284 | 11,2 |

Das durchschnittliche Amputations-freie-Überleben für alle Patienten lag bei 14,4 Monaten mit einer Standardabweichung von $\pm 12,1$ Monaten.

Konnte trotz der Intervention die Extremität nicht mehr erhalten werden, musste bereits nach $4,208 \pm 3,427$ Monaten (Median= 3 Monate) amputiert werden. In der Bypass-Gruppe stand die Amputation nach durchschnittlich $6,143 \pm 3,287$ Monaten (Median=6 Monate) an. In der Stent-Gruppe musste bereits nach durchschnittlich $1,5 \pm 0,612$ Monaten (Median=1,5 Monate) amputiert werden. Die Abbildung 2 verdeutlicht dies an Hand eines Box-plots.

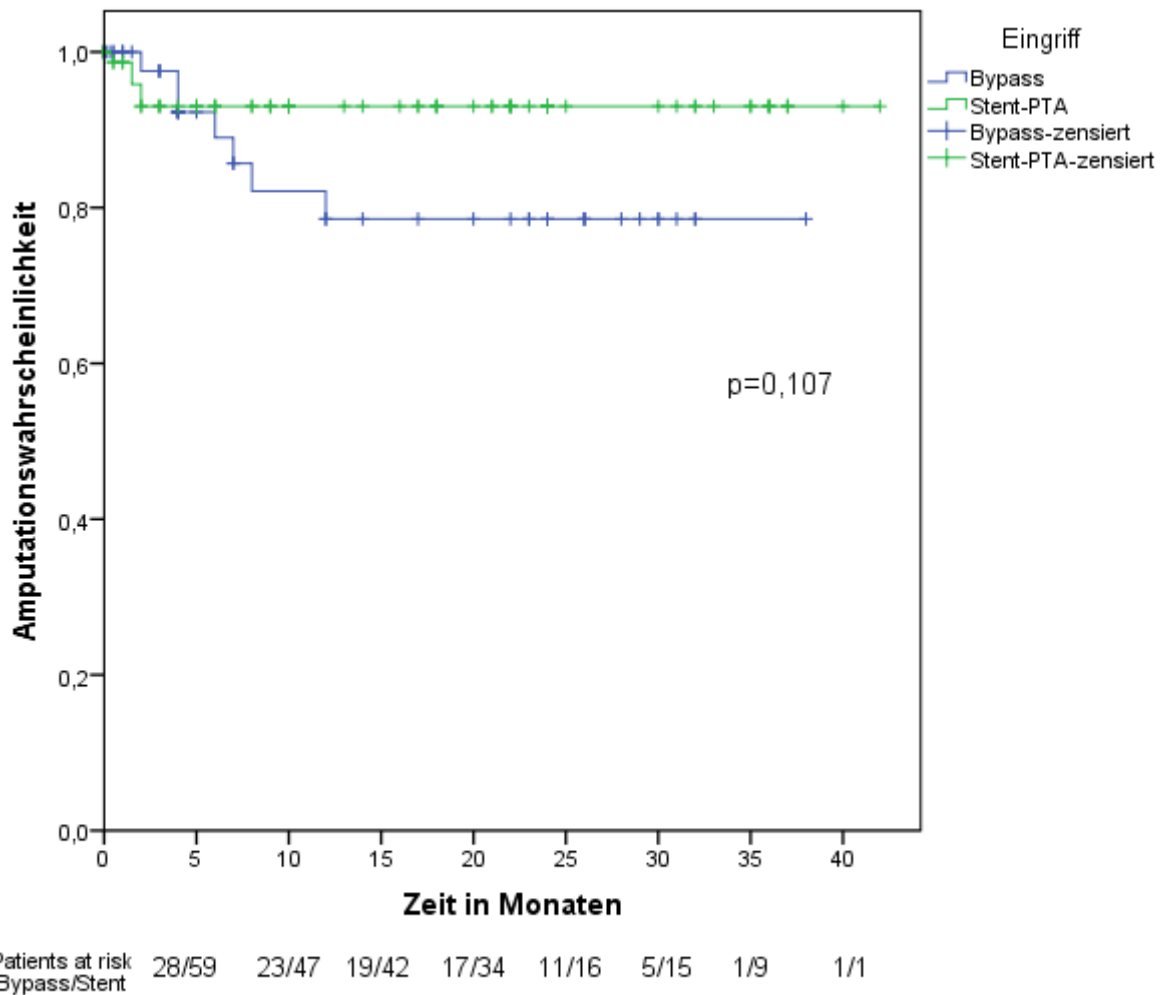
Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf der Amputationswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Log-Rank-Analyse ergab einen p-Wert von p=0,107 und eine Hazard Ratio von $\text{Exp}(B)=0,223$. Dies bedeutet, dass im Studienzeitraum die Wahrscheinlichkeit einer Major-Amputation nicht signifikant erhöht und das Risiko in beiden Gruppen annähernd gleich war.

Abbildung 2: Boxplot des Amputations-freien-Überlebens in Monaten



Das Follow-up betrug max. 44 Monate. AFS-Median (Bypass-Gruppe): 6 Monate; AFS-Median (Stent-Gruppe): 1,5 Monate.

Abbildung 3: Amputations-freies-Überleben (AFS) in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve.



Blaue Kurve: Bypass-Gruppe; grüne Kurve: Stent-PTA. Signifikanz nach Log-Rank-Test: $p=0,107$. Die senkrechten Striche in der blauen und grünen Kurve, in der Legende mit „Bypass-zensiert“ und „Stent-zensiert“ angegeben, sind Zensurzeitpunkte. Ein zensiertes Ereignis gibt das Ausscheiden eines Patienten aus der Studie an.

Die Hazard-Ratio betrug: $\text{Exp}(B) = 0,403 (0,128/1,270)$.

5.3 Wahrscheinlichkeit eines Reverschlusses

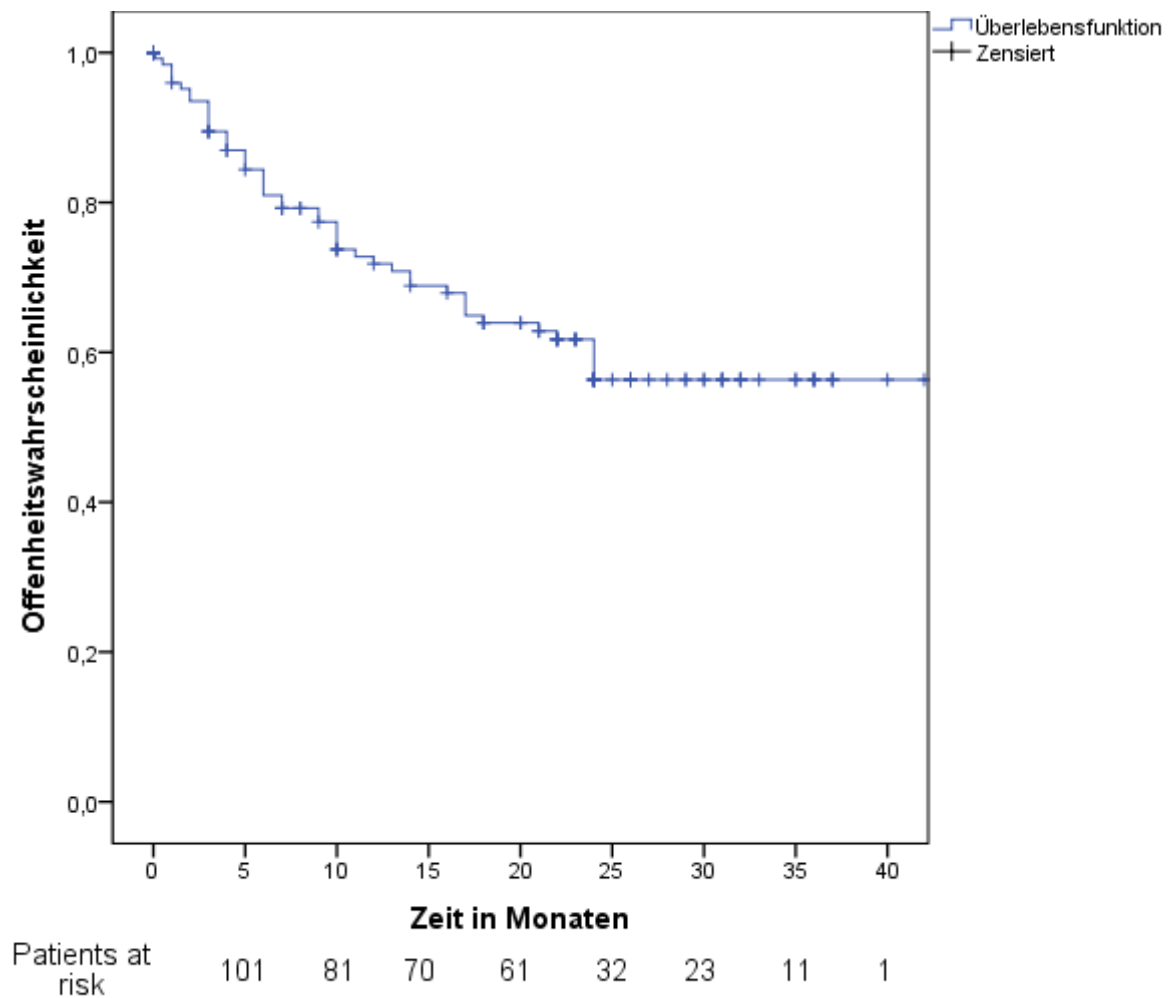
Von den 136 behandelten Patienten waren bei 89 (65,4 %) auch noch zwei Jahre nach dem Eingriff keine Hinweise auf eine Restenose zu finden, bei 47 Patienten (34,6%) kam es zu einem therapiepflichtigen Reverschluss des behandelten Gefäßes. Von diesen 47 Patienten gehörten 22 zur Bypass-Gruppe und 25 zur Stent-Gruppe. Dies bedeutet, dass in der Bypass-Gruppe die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 2 Jahren eine Re-Stenose bzw. einen Verschluss zu erleiden bei 40 % lag und in der Stent-Gruppe bei 30 % (s.Tab.12).

Tabelle 12: Offenheitswahrscheinlichkeit in den beiden Gruppen abhängig von der Zeit nach dem Eingriff in Monaten.

| Zeit n. Eingriff (in Monaten) | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|--------------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Offenheitswahrscheinlichkeit | 91 % | 82 % | 70 % | 65 % | 60 % |
| Bypass-Gruppe | | | | | |
| Offenheitswahrscheinlichkeit | 94 % | 90 % | 79 % | 74 % | 70 % |
| Stent-Gruppe | | | | | |

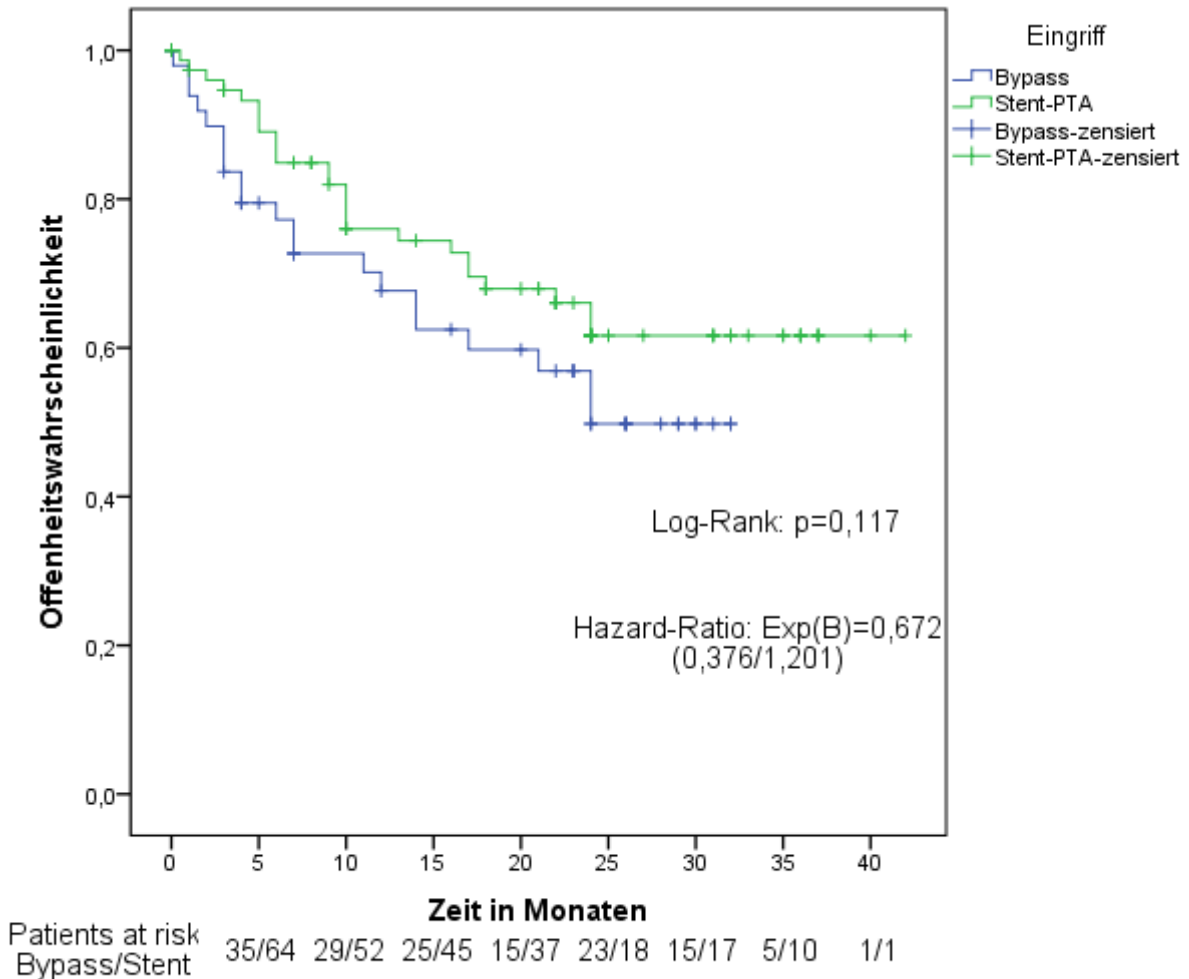
Am Ende der Datenerfassung nach durchschnittlich 31,5 Monaten (\pm 6,5 Monate) lag das Risiko eines Reverschlusses bei 40,7 % in der Bypass- und bei 30,5 % in der Stent-Gruppe. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve stellt dies grafisch dar (s.Abb.4).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv.



Die blaue Kurve stellt die Offenheitswahrscheinlichkeit dar. Senkrechte Striche bedeuten ein zensiertes Ereignis wie Tod oder lost-to-follow-up. Abstufung bedeutet, dass das Zielereignis (Reverschluss) eingetreten ist.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die beiden Interventionsgruppen.



Blaue Kurve: Offenheitswahrscheinlichkeit Bypass-Gruppe, grüne Kurve: Stent-PTA; Senkrechte Striche bedeuten ein zensiertes Ereignis wie Tod oder lost-to-follow-up. Abstufung bedeutet, dass das Ziel-Ereignis (Reverschluss) eingetreten ist. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven ist nicht signifikant (p=0,117 nach Log-Rank-Test).

5.4 Zusammenhang zwischen Eingriff und Reverschluss-Rate

Durch den χ^2 -Test nach Pearson sollte geprüft werden, ob die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamisch relevanten Stenose innerhalb des Stents oder des Bypasses von der Art des Eingriffes beeinflusst wird oder ob keiner der beiden Eingriffe in diesem Punkt einen Vorteil bietet (Nullhypothese H_0 : Die Stent-PTA unterscheidet sich nicht bezüglich der Reverschlussrate von der Bypass-Implantation.) .

Der χ^2 -Test ergab eine zweiseitige asymptotische Signifikanz von $p=0,219$. Somit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, was bedeutet, dass es keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen in Bezug auf die Reverschlussrate gibt.

Die Cox-Regressions-Analyse ergab, dass zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied existierte. Das heißt, dass sich auch nach einem Monat, einem Jahr oder 2 Jahren die Wahrscheinlichkeit eines Reverschlusses zwischen beiden Gruppen nicht bedeutend unterschied. Der Risikoschätzer lag bei 0,638. Der Hazard-Wert (die Wahrscheinlichkeit, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis – also in diesem Falle ein Reverschluss – auftritt) lag bei $h(t)=0,638$.

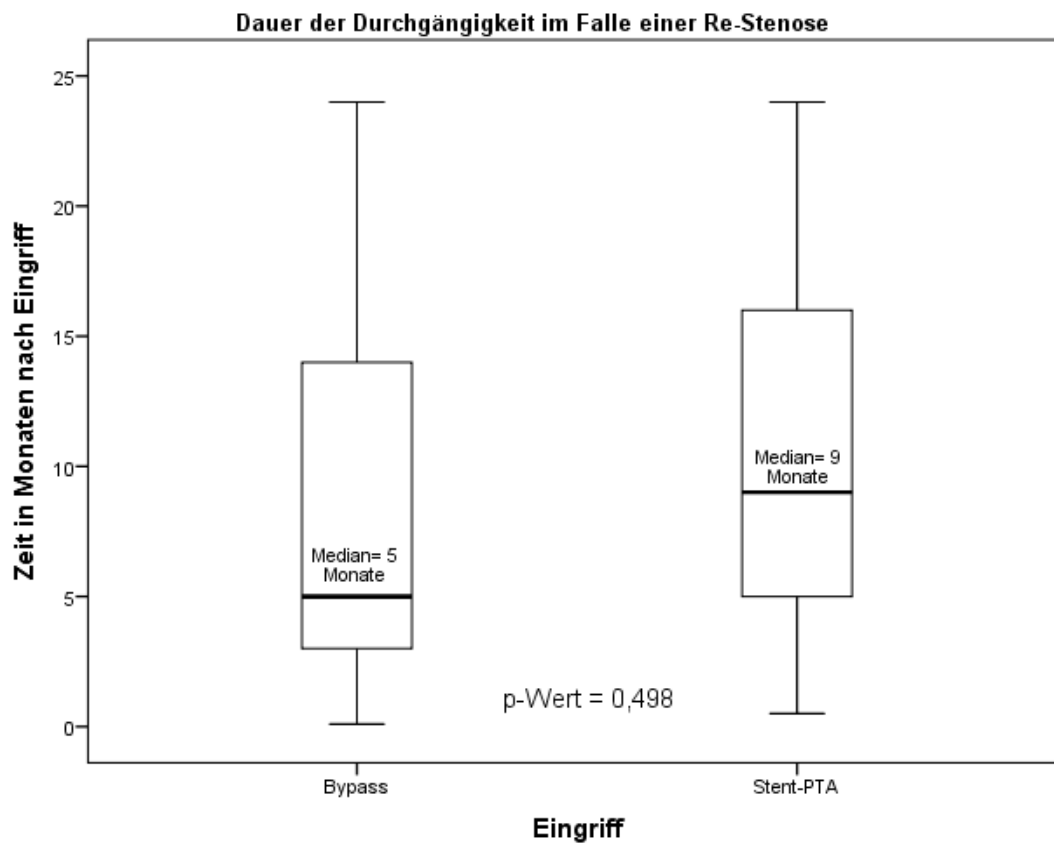
Verglich man die Überlebensraten in beiden Gruppen miteinander mittels Log-Rang- Test nach Mantel erhielt man ein Ergebnis von $p=0,117$. Dieser Wert bedeutet, dass es im Studienverlauf zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied der Restenose-Rate gab.

Im Schnitt betrug die Zeit von Eingriff bis zur Restenose $9 \pm 7,3$ Monate. Patienten der Bypass-Gruppe mussten durchschnittlich zwei Monate früher auf Grund eines Wiederverschlusses behandelt werden (Mittelwert= $8 \pm 7,5$ Monate) als Patienten aus der Stent-Gruppe ($9,9 \pm 7,0$ Monate).

Tabelle 13: Vergleich der beiden Interventionsarten bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb von 2 Jahren eine therapiepflichtige Re-Stenose nachgewiesen wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Die statistischen Tests zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Verschluss-Wahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen.

| | Anzahl | Zeitpunkt in Monaten | χ^2 -Test | Cox- Regression | Log-Rank- Test |
|-------------------|---------------|---------------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| Bypass-Gr. | 22 | 8 ± 7,5 | p=0,219 | p=0,124 | P=0,117 |
| Stent-Gr. | 25 | 9,9± 7,0 | | | |

Abbildung 6: Box-plot der postoperativen Durchgängigkeit für Patienten bei denen im Zeitraum der Studie ein Reverschluss festgestellt wurde.



Der Median zeigt, dass Patienten aus der Bypass-Gruppe 4 Monate früher wegen einer behandlungspflichtigen Re-Stenose behandelt werden mussten als Patienten aus der Stent-Gruppe (Median_{Bypass-Gruppe} = 5 Monate; Median_{Stent-Gruppe} = 9 Monate). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,498$ nach T-Test unabhängiger Stichproben).

5.5 Einfluss der Verschlusshöhe auf das Amputationsrisiko und die Offenheitswahrscheinlichkeit

Hierfür wurde eine Subgruppen-Analyse durchgeführt. Beide Subgruppen rekrutierten sich zum einen aus Patienten mit einem suprapoplitealen Verschluss und zum anderen aus Patienten mit einem infrapoplitealen Verschluss.

Beide Gruppen wurden wiederum mittels χ^2 -Test analysiert. Es stellte sich heraus, dass beim gesamten Patientenkollektiv, unabhängig vom Interventionstyp, die Verschlusshöhe – also infra- oder suprapopliteal - einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Offenheitswahrscheinlichkeit hatte ($p=0,041$). Der Log-Rang-Test nach Mantel Cox ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p=0,005$), sodass auch hier die Verschlusshöhe einen Einfluss auf die Reverschlussrate zu haben schien. Sah man sich die Interventionsgruppen allerdings einzeln an, war ein signifikanter Unterschied nicht mehr erkennbar. Weder in der Bypass- noch in der Stent-Gruppe hatte die Höhe des Verschlusses einen großen Einfluss auf die Reverschlussrate wie auch Tabelle 14 darstellt.

Tabelle 14: Analyse des Einflusses der Verschlusshöhe auf die Offenheitswahrscheinlichkeit aller Patienten und nach Interventionsgruppen aufgeteilt. Signifikanz in Form des p-Wertes, mittels χ^2 -Test und Log-Rang-Test ermittelt. Die p-Werte beziehen sich auf die Unterschiede innerhalb der Gruppen. Weder in der Bypass- noch in der Stent-Gruppe hatte die Lokalisation des Eingriffes einen signifikanten Einfluss auf die Reverschluss-Rate.

| Eingriff | | Gesamt | Re-Stenose | | p-Wert n. χ^2 - Test | p-Wert n. Log- Rang- Test |
|---------------|----------------|--------|------------|------|---------------------------------|------------------------------------|
| | | | Ja | Nein | | |
| Bypass-Gruppe | Suprapopliteal | 22 | 7 | 15 | 0,27 | 0,15 |
| | Infrapopliteal | 32 | 15 | 17 | | |
| Stent-Gruppe | Suprapopliteal | 74 | 21 | 53 | 0,21 | 0,078 |
| | Infrapopliteal | 8 | 4 | 4 | | |

Verglich man anschließend das Amputationsrisiko an Hand des χ^2 -Test nach Pearson, konnte festgestellt werden, dass das Risiko zwischen beiden Gruppen stark variierte. Und zwar kam es in der Gruppe der infrapoplitealen Intervention hoch signifikant häufiger zu einer Amputation als in der suprapoplitealen Interventions-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit einer

Amputation war in der Gruppe der infrapoplitealen Eingriffe um das 5,7-fache höher (Odds Ratio = 5,733; 95 %-Konfidenzintervall(unteres/oberes): 2,31/14,25).

Um herauszufinden ob die Art des Eingriffes, also ob Bypass- oder Stent-Implantation, einen Einfluss auf das Ergebnis hatte, wurde die oben genannte Analyse erneut durchgeführt; diesmal getrennt nach Interventionsgruppen. Hierbei kam heraus, dass das Risiko einer Amputation in der Bypass-Gruppe keineswegs bedeutend erhöht war, in der Stent-Gruppe jedoch hoch signifikant höher war. Die Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Amputationen zwischen den verschiedenen Gruppen.

Tabelle 15: Kreuztabelle zum Vergleich der Amputationsrate in den beiden Interventionsgruppen (Bypass-Implantation bzw. Stent-Implantation) getrennt nach Lokalisation des Verschlusses. Der p-Wert wurde mit dem χ^2 -Test nach Pearson ermittelt.

| Eingriff | | Gesamt | Amputation | | p-Wert n. χ^2 -Test | Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall) |
|-----------------|----------------|---------------|-------------------|------|------------------------------------|---|
| | | | Ja | nein | | |
| Bypass | Suprapopliteal | 22 | 6 | 16 | 0,391 | 1,83 (0,56/5,90) |
| | Infrapopliteal | 32 | 13 | 19 | | |
| Stent | Suprapopliteal | 74 | 4 | 70 | 0,018 | 10,5 (1,82/60,45) |
| | Infrapopliteal | 8 | 3 | 5 | | |

5.6 Beeinflussung durch Risikofaktoren und vorherige Eingriffe

Von allen kardiovaskulären Risikofaktoren hatte lediglich die Hyperlipidämie einen signifikanten Einfluss auf die Offenheitswahrscheinlichkeit ($p=0,017$) und nur bei Patienten aus der Bypass-Gruppe. Die Cox-Regressionsanalyse ergab, dass das Risiko einer Restenose bei Patienten mit einer Hyperlipidämie über den gesamten Zeitraum um das 3,19-fache erhöht war ($\text{Exp}(B) = 3,19$). Eine Übersicht der Odds Ratios für die Risikofaktoren gibt Abbildung 7. Auch hier sieht man, dass lediglich die Hyperlipidämie einen wichtigen Faktor für die Offenheitswahrscheinlichkeit darstellte.

Vorherige Interventionen waren in beiden Gruppen häufig, wie die Tabelle 17 zeigt. Meist wurde entweder eine Stent-optimierte PTA oder eine PTA ohne Stenteinlage durchgeführt (siehe Tabelle 18).

Um herauszufinden, ob Patienten, die in ihrer Vorgeschichte an der gleichen Extremität operiert worden waren, ein höheres Risiko eines Reverschlusses aufwiesen beziehungsweise ob eine vorherige Intervention überhaupt einen Einfluss auf die Offenheitswahrscheinlichkeit darstellte, wurde eine Überlebensanalyse, eine Risikoanalyse sowie der χ^2 -Test durchgeführt.

Der χ^2 -Test kam zu dem Ergebnis, dass eine vorherige Intervention keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative outcome darstellte. Der p-Wert betrug 0,789.

Des Weiteren schien eine vorherige Operation in dem betroffenen Gebiet kein höheres Risiko einer Restenose gehabt zu haben. Die Odds Ratio ergab einen Wert von $\text{OR}=1,1$, was bedeutet, dass Patienten mit und ohne vorheriger Intervention das gleiche Risiko eines Reverschlusses aufwiesen.

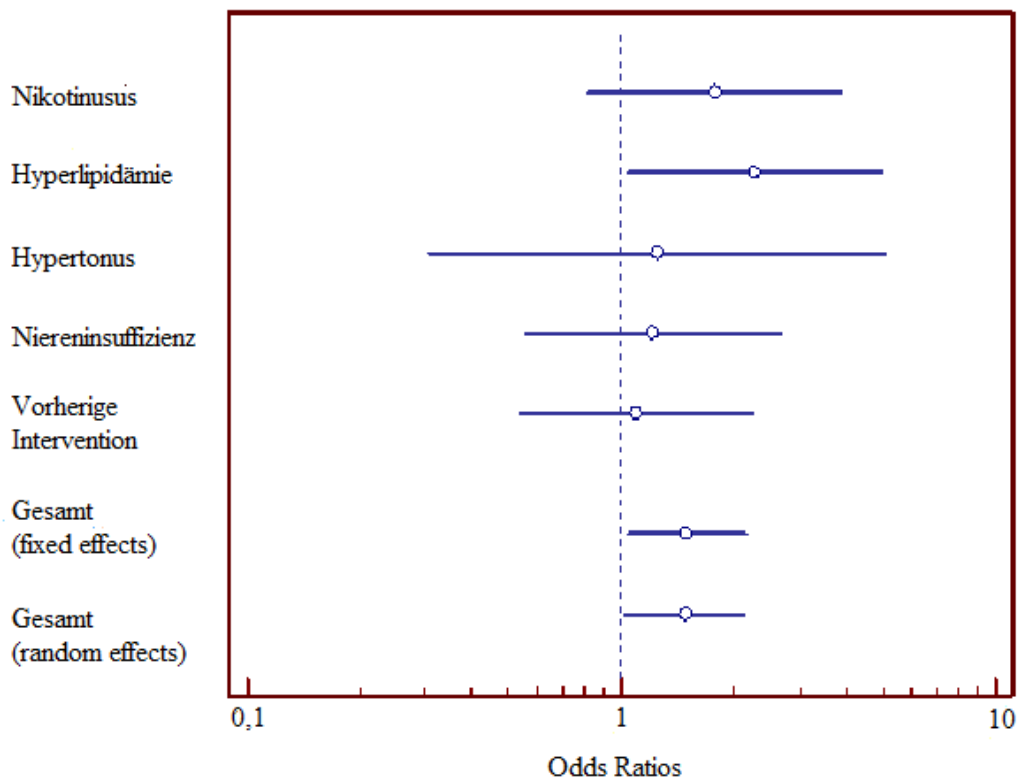
Ähnliches ergab die Überlebensanalyse. Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve. Die nach Logrank-Test errechnete Signifikanz betrug $p=0,685$. D.h. auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen ersichtlich. Auch die Cox-Regressionsanalyse ergab kein erhöhtes Risiko bei vorheriger Intervention.

Auf den ersten Blick lag die Reverschlussrate mit 36,6 % nur geringfügig über der der Kontrollgruppe (33,9 %). Sah man sich die vorhergegangenen Interventionen aber im Einzelnen an, konnte man deutliche Unterschiede erkennen. Bei einer PTA (perkutane transluminale Angioplastie) ohne Stent-Implantation, lag das Risiko bei lediglich 15,3 %. Patienten, denen vor der eigentlichen Operation in der hiesigen Klinik, in der gleichen Arterie ein Stent implantiert worden war, hatten ein Risiko von einem Reverschluss von 46,6 %. Wurde den Patienten vorher bereits einmal ein Bypass in der gleichen Extremität

implantiert, stieg das Risiko auf 58,3 %. Im Vergleich dazu lag die Wahrscheinlichkeit eines Reverschlusses in der Kontrollgruppe, d.h. bei Patienten ohne vorheriger Intervention, bei 33,9 %.

Die Subgruppen-Analyse ergab, dass eine vorherige Intervention nicht in einem signifikanten Zusammenhang mit einem eventuellen Wiederverschluss stand. In der Stent-Gruppe ergab der χ^2 -Test einen p-Wert von 0,285, in der Bypass-Gruppe wurde ein p-Wert von 0,326 ermittelt. Somit wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht. Das heißt, ein möglicher Zusammenhang von vorherigem Eingriff und Restenose konnte nicht statistisch bewiesen werden. Die Tabellen 19 und 20 geben eine Übersicht über die Häufigkeit einer Restenose in den beiden Studiengruppen, bezogen auf eine vorherige Intervention.

Abbildung 7: Die Odds Ratios für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren aufgetragen in einem forest-plot.



Zu Abbildung 7: Die Punkte geben die Odds Ratio (OR) an, die horizontalen Linien entsprechen dem Konfidenzintervall. Eine OR >1 bedeutet ein erhöhtes Risiko für einen Reverschluss, eine OR <1 würde einen protektiv wirkenden Faktor darstellen. *Total (fixed effects): Nach einem statistischen Modell (*Fixed Effects Model*) zusammengefasste OR für die Annahme, dass Unterschiede in den Studien lediglich zufällige Abweichungen sind. **Total (random effects): Nach dem *Random Effects Model* zusammengefasste OR. Dieses Modell berücksichtigt Effektunterschieden zwischen verschiedenen Gruppen. Da in der Heterogenitätstestung der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellbar war, gilt in diesem Fall die zusammengefasste OR nach *Fixed Effects Model*, was die identischen zusammengefassten ORs erklärt.

Tabelle 16: Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Reverschlussrisiko

| Risikofaktor | p-Wert | 95 %-KI der RR | OR |
|---------------------------|--------|---------------------|---------------------|
| Rauchen | 0,146 | 1,434 (0,898/2,289) | 1,781 (0,814/3,893) |
| Hyperlipidämie | 0,036 | 1,75 (1,003/3,052) | 2,275 (1,045/4,952) |
| Hypertension | 0,753 | 1,164 (0,438/3,09) | 1,252 (0,308/5,038) |
| Niereninsuffizienz | 0,623 | 1,135 (0,689/1,868) | 1,217 (0,555/2,669) |

*zu Tabelle 16: Eine Amputation galt dann als eine vorherige Intervention, wenn sie das gleiche Bein betraf, welches nachher operiert wurde. Bei drei Patienten wurde eine Minor-Amputation durchgeführt, bei einem Patienten wurde unterhalb des Oberschenkels amputiert.

Tabelle 17: Häufigkeit einer vorherigen Intervention in den beiden Studiengruppen

| Gruppe | Vorherige Intervention | keine vorherige Intervention | p-Wert |
|----------------------|------------------------|------------------------------|--------|
| Bypass-Gruppe | 46 | 8 | p<0,01 |
| Stent-Gruppe | 30 | 52 | |

Tabelle 18: Art der vorherigen Intervention

| Art des Eingriffs | Stent-Gruppe | Bypass-Gruppe | p-Wert |
|--------------------|--------------|---------------|---------|
| Bypass | 8 | 9 | p=0,01 |
| Stent-PTA | 7 | 23 | p<0,001 |
| PTA | 15 | 11 | p=0,04 |
| Amputation* | 2 | 2 | p=0,69 |

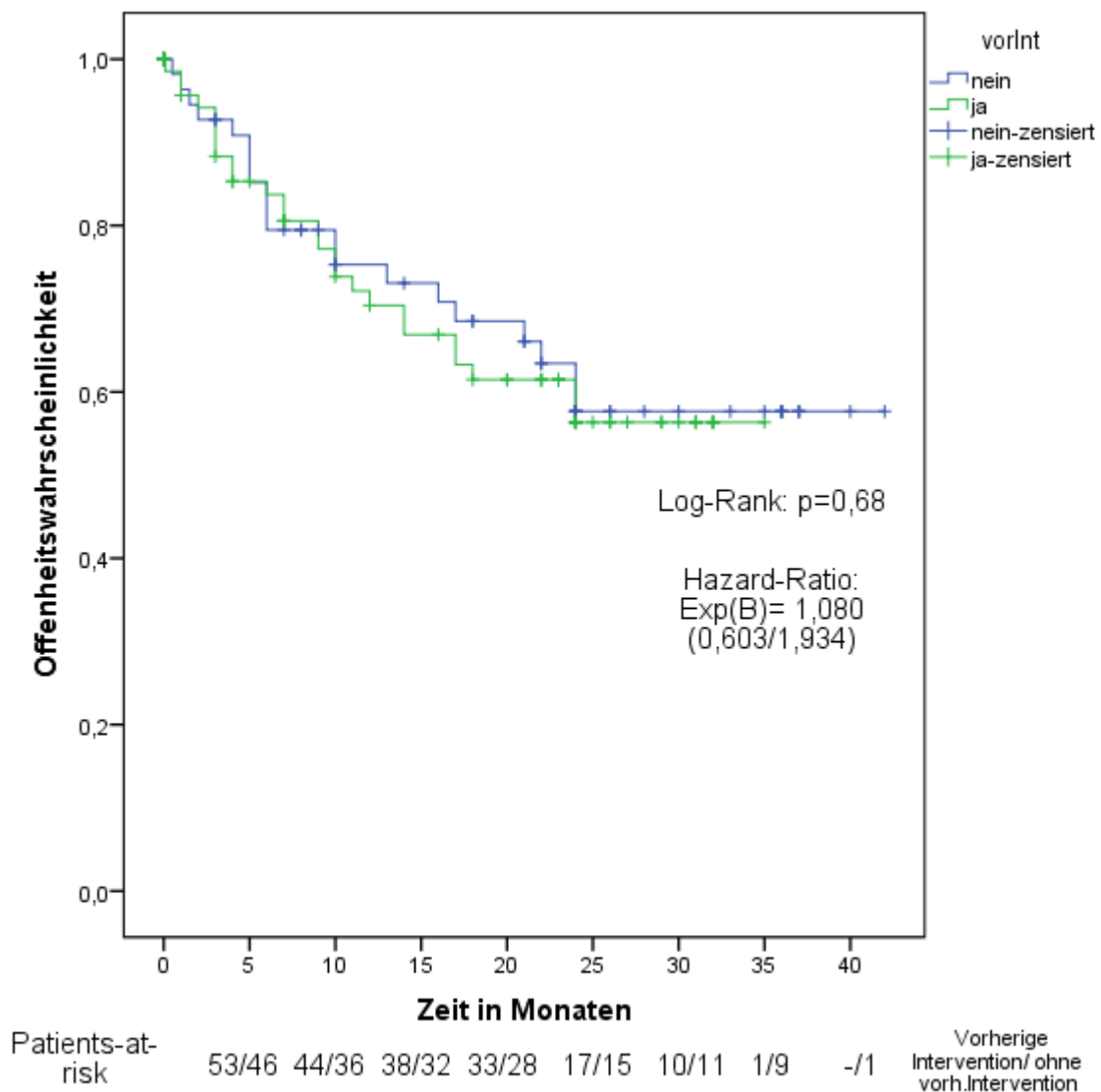
Tabelle 19: Häufigkeit eines postoperativen Reverschlusses bezogen auf eine vorherige Intervention in der Bypass-Gruppe.

| Bypass-Gruppe | | Wiederverschluss postoperativ | | p-Wert |
|------------------------|------|-------------------------------|------|---------|
| | | Ja | nein | |
| vorherige Intervention | ja | 20 | 26 | p=0,326 |
| | nein | 2 | 6 | |

Tabelle 20: Häufigkeit eines postoperativen Reverschlusses bezogen auf eine vorherige Intervention in der Stent-Gruppe.

| Stent-Gruppe | | Wiederverschluss postoperativ | | p-Wert |
|------------------------|------|-------------------------------|------|---------|
| | | Ja | nein | |
| vorherige Intervention | ja | 7 | 23 | p=0,285 |
| | nein | 18 | 34 | |

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Einfluss einer vorherigen Intervention auf die Offenheitswahrscheinlichkeit bzw. die Dauer bis zu einer Reintervention. Die Überlebenskurve zeigt die Veränderung der Offenheitswahrscheinlichkeit bezogen auf die Zeit für beide Gruppen. Die blaue Kurve charakterisiert die Offenheitswahrscheinlichkeit im zeitlichen Verlauf bei Patienten ohne vorherige Intervention, die grüne die bei Patienten mit vorheriger Intervention. Senkrechte Striche stellen zensierte Daten dar.



5.7 Einfluss der antithrombotischen Therapie auf das postoperative Ergebnis

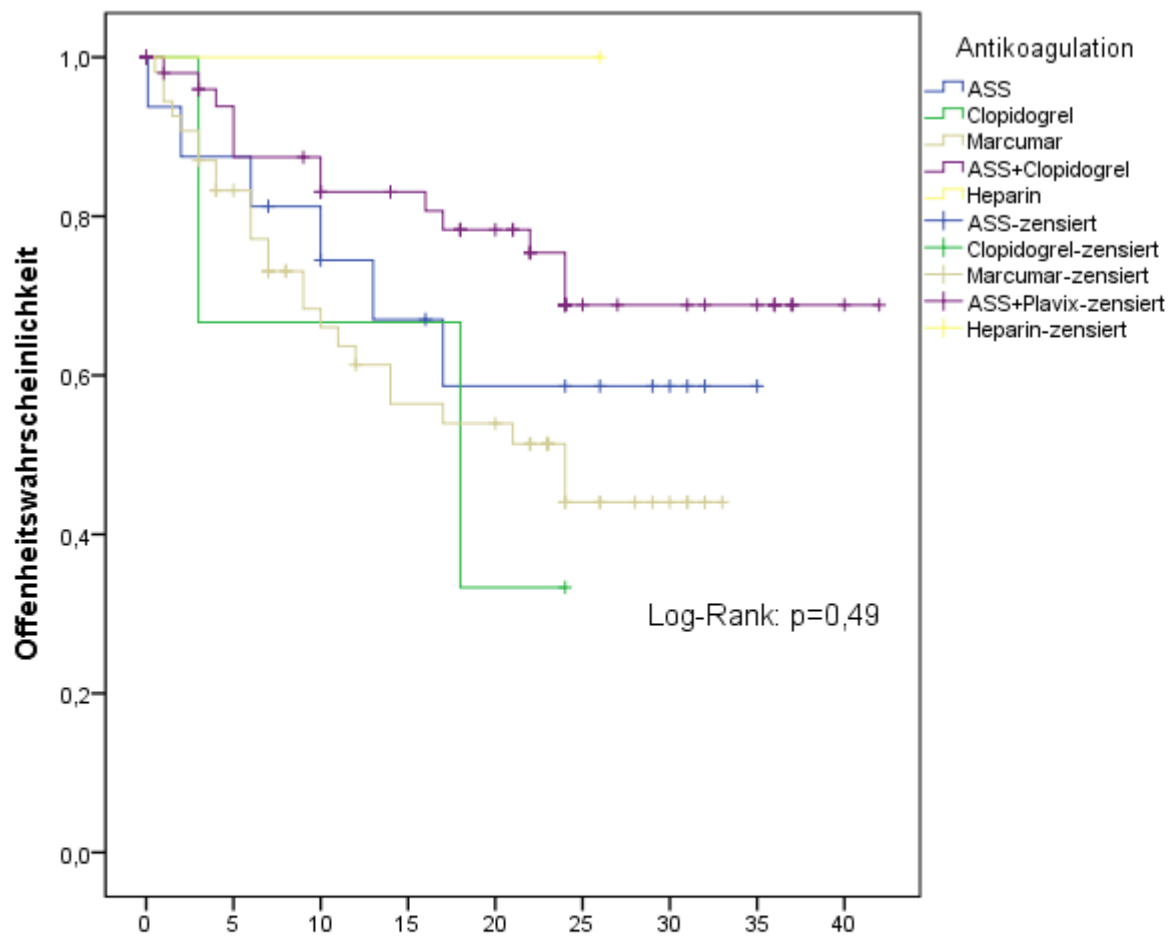
Die Wahl der antithrombotischen Therapie hatte in beiden Gruppen keinen signifikanten Einfluss auf die Offenheitswahrscheinlichkeit. Verglich man alle Therapeutika miteinander, so zeigte der Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,49$). Es zeigte sich allerdings, dass bei einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel die Zeit bis zum Reverschluss mit $10,9 \pm 8,5$ Monaten länger war als bei alleiniger Gabe von ASS oder Clopidogrel. Diesmal ergab die statistische Analyse mittels Log-Rank-Test einen p-Wert von 0,016 und somit einen signifikanten Unterschied. Das gleiche Ergebnis lieferte die Analyse nach Cox-Regression. So schien die duale Plättchenhemmung Vorteile gegenüber der Monotherapie gehabt zu haben (s. Abbildung 8). Wurde ASS allein verschrieben, lag die Reverschluss-Rate bei 35,3 %. Bei der Verwendung von Clopidogrel musste immerhin jeder zweite Patient in den nächsten 2-3 Jahren wieder operiert werden.

Bei nahezu allen Patienten aus der Bypass-Gruppe wurde zur postoperativen Antikoagulation langfristig Marcumar® (Vitamin-K-Antagonist) verschrieben, wobei 45,3 % ($n=24$) trotz der regelmäßigen Antikoagulation mit Quick- bzw. INR-Bestimmung auf Grund eines Reverschlusses behandelt werden mussten.

In der Stent-Gruppe zeigte die Kombination aus Acetyl-Salicyl-Säure und Clopidogrel ein wesentlich besseres Ergebnis. Von den 57 Patienten, die mittels einer kombinierten Antikoagulation therapiert wurden, stand lediglich bei 22,9 % eine Re-Intervention an.

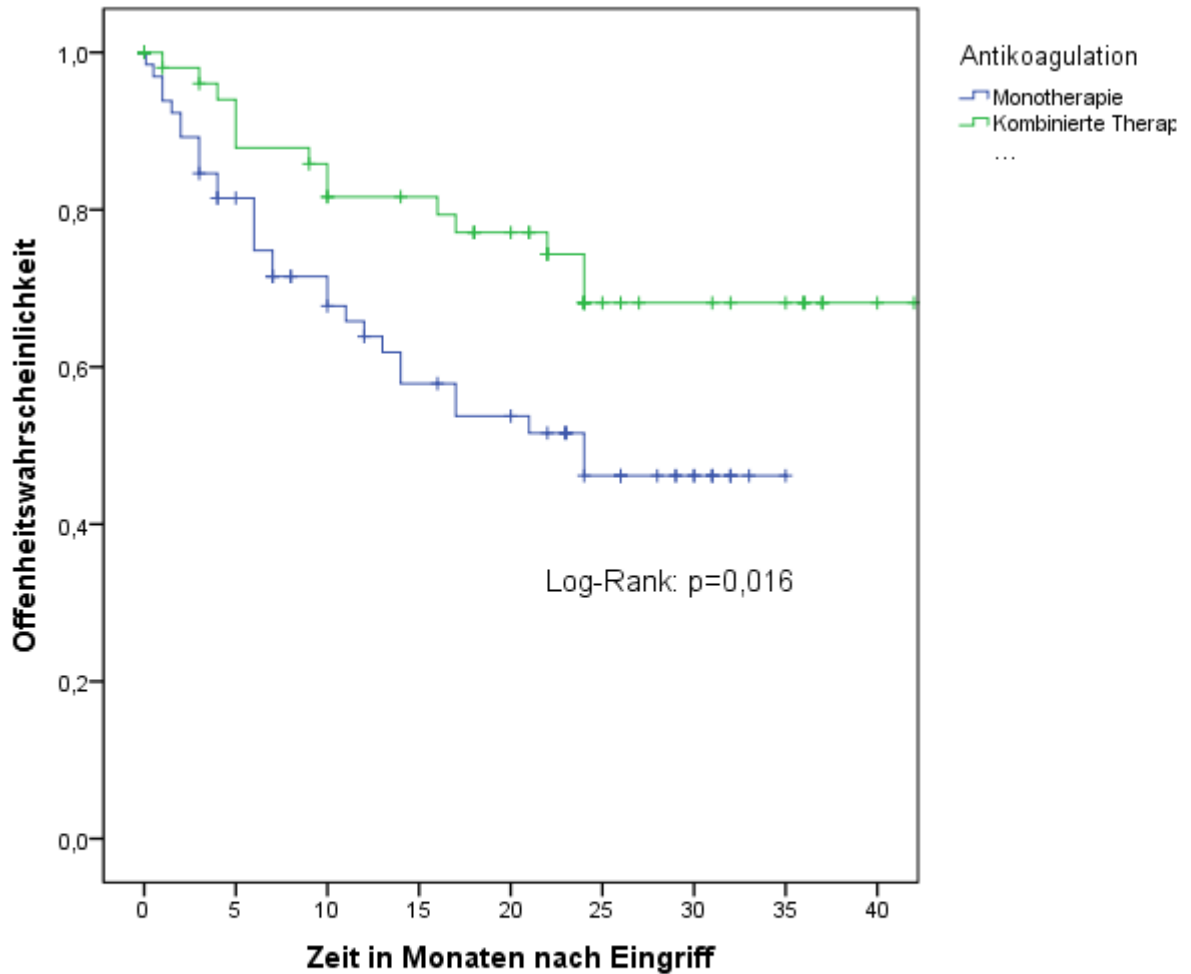
Bezüglich des Amputations-Risikos ergab sich ein ähnliches Ergebnis. Auch hier gab es deutliche Unterschiede zwischen der Monotherapie und der kombinierten Therapie hinsichtlich der Amputationsrate. Patienten, die mit zwei oder mehr antithrombotischen Medikamenten behandelt wurden, waren hoch signifikant seltener von einer Amputation betroffen ($p=0,001$ n. Log-Rank-Test; $p=0,001$ nach nach Cox-Regression).

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Einfluss der Antikoagulation auf die Offenheitswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen.



| Patients-at-risk | Zeit in Monaten | | | | | | | |
|------------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
| ASS | 13 | 10 | 9 | 8 | 6 | 5 | - | - |
| Clopidogrel | 2 | 2 | 2 | 1 | - | - | - | - |
| Marcumar | 41 | 28 | 24 | 22 | 12 | 6 | 1 | - |
| ASS+Clopidogrel | 42 | 38 | 34 | 28 | 13 | 12 | 9 | 1 |

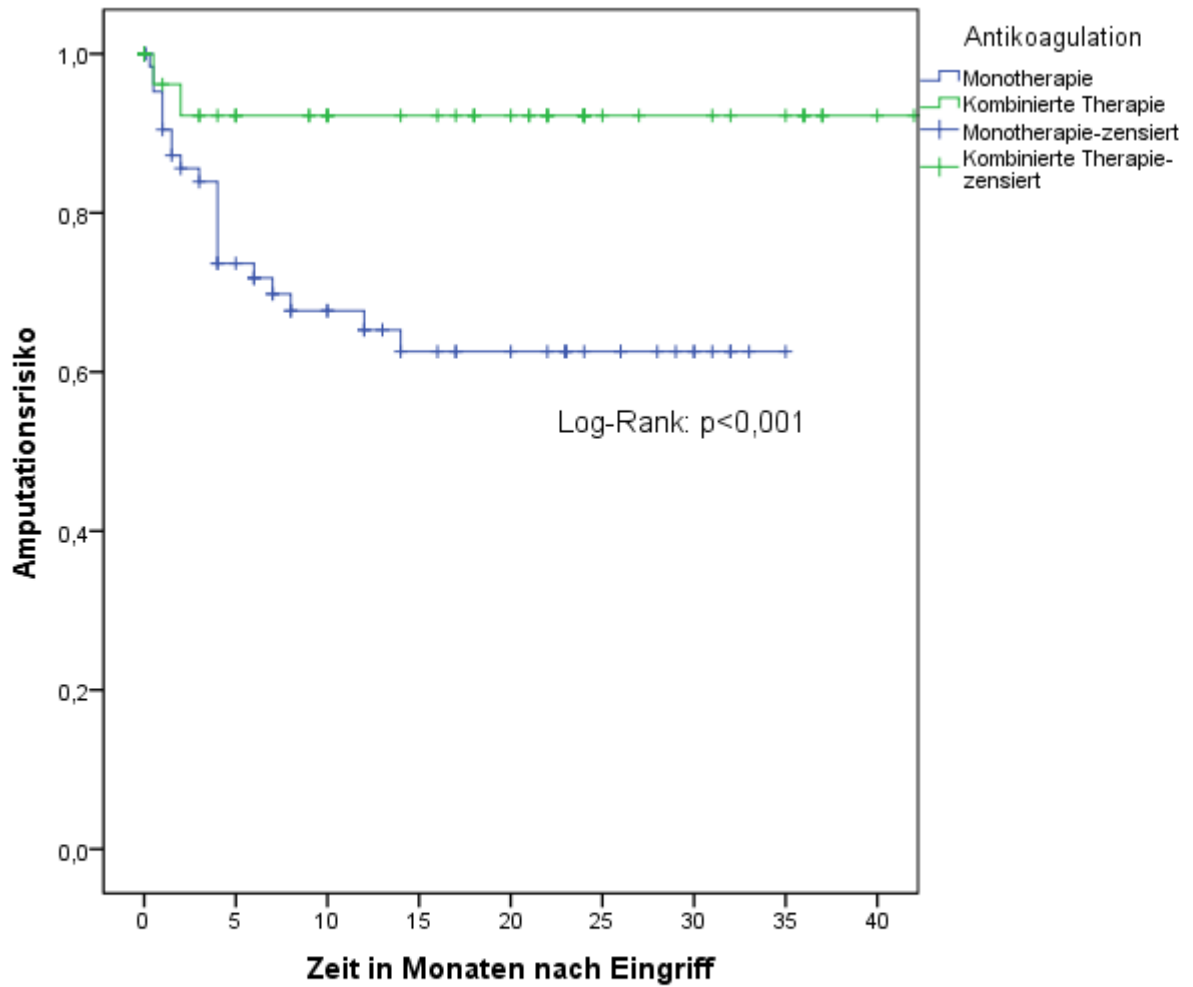
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Offenheitswahrscheinlichkeit



| | | | | |
|-----------------|----|----|----|---|
| Monotherapie | 42 | 32 | 10 | - |
| Kombinierte Th. | 38 | 28 | 12 | 1 |

Verglichen wurde die Monotherapie, bestehend aus alleiniger Gabe von ASS, Clopidogrel oder Marcumar, mit der kombinierten Therapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel. Der Unterschied ist signifikant. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,016. Somit scheint die Kombination von zwei verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer der Monotherapie überlegen zu sein.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Amputations-Risiko aller Patienten



| Patients-at-risk | | | | | | | | |
|------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Monotherapie | 46 | 33 | 28 | 24 | 14 | 8 | 1 | - |
| Kombinierte Th. | 41 | 37 | 33 | 27 | 13 | 12 | 9 | 1 |

Verglichen wurde die Monotherapie, bestehend aus alleiniger Gabe von ASS, Clopidogrel oder Marcumar, mit der kombinierten Therapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p=0,001$ nach Log-Rank-Test und Cox-Regression).

5.8 Verwendetes Material

Die Wahl des Materials des Bypasses oder des Stents, sowie die Länge und der Durchmesser des verwendeten Stents hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Offenheitswahrscheinlichkeit.

Obwohl Patienten mit einem Stent, der eine Länge von mehr als 100 mm aufwies, häufiger einen Reverschluss aufwiesen, gab der T-Test für unabhängige Stichproben an, dass die Länge des implantierten Stents keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Reverschlussrisiko hatte. Das gleiche galt auch für den Stent-Durchmesser.

Tabelle 21. Einfluss des verwendeten Materials auf die Reverschlusswahrscheinlichkeit. Der p-Wert spiegelt die statistische Signifikanz wider und wurde mittels χ^2 -Test nach Pearson ermittelt.

| Material | Anzahl | Anzahl Reverschlüsse | Anteil in Prozent | p- Wert |
|----------------------------|--------|-------------------------|----------------------|------------|
| Bypass-Gruppe | | | | |
| Vene | 30 | 13 | 43,3 | 0,835 |
| Dacron® | 12 | 4 | 33,3 | |
| PTFE | 12 | 5 | 41,7 | |
| Stent-Gruppe | | | | |
| Protege™EverFlex™ | 51 | 16 | 31,4 | 0,914 |
| Xpert™-Stent | 12 | 4 | 33,3 | |
| S.M.A.R.T.®-Stent | 9 | 3 | 33,3 | |
| MarisDeep® InvatecS.p.a | 3 | 1 | 25 | |
| Complete®SE Vascular Stent | 3 | 0 | - | |
| System Medtronic Vascular | | | | |
| Tsunami®PeripheralStent | 2 | 1 | 33,3 | |
| Terumo | | | | |
| Genesis™PeripheralStent | 1 | 0 | - | |
| Palmaz® | | | | |
| Astron® Pulsar | 1 | 0 | - | |

5.9 Einfluss des präoperativen Run-offs auf die Offenheitswahrscheinlichkeit

Um zu prüfen, ob die präoperative Ausflussbahn einen Einfluss auf das postoperative outcome hatte, wurde mittels Angiografie der sogenannte Run-off - also die Anzahl der noch durchgängigen und damit anschlussfähigen Gefäße distal der Stenose - bestimmt. Eine Drei-Gefäß-Versorgung entsprach hier einem angiografischen Befund bei dem sowohl die Aa. tibiales anterior et posterior als auch die Arteria fibularis von der Verschlussstelle bis zum Fuß darstellbar waren. Bei einer Zwei- bzw. Ein-Gefäßversorgung konnten lediglich zwei bzw. eine Arterie dargestellt werden. Die Tabelle 22 zeigt die Verteilung der verschiedenen Gefäßversorgungen im Patientenkollektiv. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Verteilung der präoperativen Gefäßversorgung ($p=0,216$).

Tabelle 22: Verteilung des Run-off

| Run-off | Bypass-Gruppe | Stent-Gruppe | p-Wert |
|----------------------|---------------|--------------|--------|
| Ein-Gefäßversorgung | 30 | 35 | 0,216 |
| Zwei-Gefäßversorgung | 13 | 31 | |
| Drei-Gefäßversorgung | 8 | 11 | |

Auf die Offenheitswahrscheinlichkeit schien die Anzahl der anschlussfähigen Gefäße ebenfalls keinen Einfluss zu haben. So ergab der χ^2 -Test einen zweiseitige Signifikanz von $p=0,623$. Sah man sich das Amputationsrisiko in den drei Gruppen an, so war auch hier kein signifikantes Risiko festzustellen ($p=0,104$).

5.10 Veränderung der Durchblutungssituation nach dem Eingriff

Konnte vor dem Eingriff ein durchschnittlicher Druckindex von $0,39 \pm 0,3$ gemessen werden, stieg der Druckindex nach dem Eingriff auf einen Mittelwert von $0,9 \pm 0,2$.

Bei Patienten aus der Bypass-Gruppe wurde präoperativ ein Druckindex von durchschnittlich $0,30 \pm 0,30$ gemessen, der nach der Bypass-Implantation auf $0,85 \pm 0,3$ anstieg.

In der Stent-Gruppe lag der mittlere ABI bei $0,46 \pm 0,3$ prä- und bei $0,94 \pm 0,16$ postoperativ.

Der T-Test mit zwei verbundenen Stichproben ergab bei beiden Gruppen, dass der Druckindex im Vergleich zur prä-operativen Situation postoperativ hoch-signifikant anstieg ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigte der Test, dass der mittlere Druckindex nach dem Eingriff bei den Patienten mit einem Stent signifikant höher war, als bei den Patienten, bei denen ein Bypass verwendet wurde ($p = 0,037$).

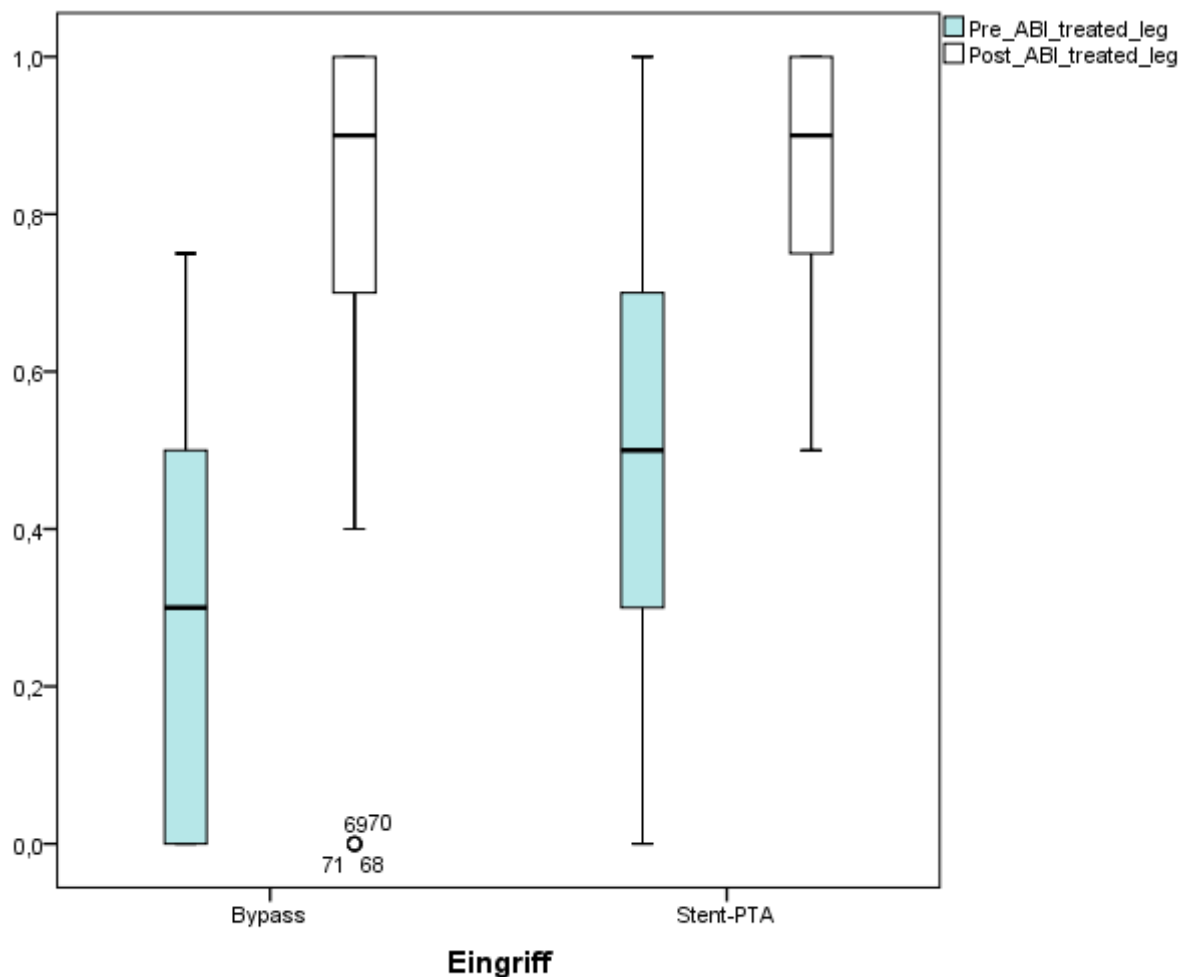
Tabelle 23: Veränderung des durchschnittlichen präoperativen ABI zum postoperativen ABI

| | Durchschnittlicher ABI präoperativ (SD) | Durchschnittlicher ABI postoperativ (SD) | Signifikanz d. Veränderung |
|--------------------------------|---|--|----------------------------|
| Bypass-Gruppe | 0,30 (0,30) | 0,85 (0,34) | $p < 0,001$ |
| Stent-Gruppe | 0,46 (0,31) | 0,94 (0,16) | $p < 0,001$ |
| Unterschied zw. Gruppen | $p = 0,985$ | $p = 0,037$ | / |

Verglich man die Tastbarkeit der Knöchelpulse (Arteria tibialis posterior und Arteria dorsalis pedis) zeigte sich, dass von allen Patienten lediglich 3 vor dem Eingriff einen tastbaren Puls der Arteria dorsalis pedis aufwiesen. Dass trotz eines Gefäßverschlusses dennoch ein Knöchelpuls tastbar war, kann womöglich durch die Kollateralbildung zustande gekommen sein. Auf Grund der chronischen Gefäßstenose kommt es zur Bildung von Kollateralen. Nach dem Eingriff konnte bei 46 (33,8 %) Patienten der Puls der A. dorsalis pedis getastet werden. Der McNemar-Test zeigte, dass der Eingriff eine hoch-signifikante Änderung des Pulsverhältnisses mit sich brachte.

Gleiches Ergebnis brachte der McNemar-Test bezogen auf die Pulse der Arteria tibialis posterior. Postoperativ konnte bei 53 Patienten ein Puls der A. tibialis posterior getastet werden. Im präoperativen Verlauf war dies nur bei 2 Patienten möglich. Einen Unterschied der postoperativen Ergebnisse bezüglich der Knöchelpulse konnte bei Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 12: Darstellung der prä- und post-operativen Ankle-brachial-Index (ABI) als Box-plot.



Grauer Balken: prä-operativer ABI; weißer Balken: post-operativer ABI. In beiden Interventionsgruppen unterschied sich das postoperative Ergebnis hoch signifikant von der präoperativen Durchblutungssituation. Patienten mit ABI-Werten von >1 wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 24: Vergleich der Tastbarkeit der Fußpulse prä- und post-operativ. Die Zahl gibt die Anzahl der Patienten wieder, bei denen der Puls der entsprechenden Arterie tastbar war. Dahinter steht der Anteil in Prozent bezogen auf alle Patienten. Die Signifikanz ist asymptotisch und zweiseitig und wurde mittels McNemar-Test ermittelt. Sie war in beiden Fällen hoch-signifikant.

| | A.tibialis posterior | | A. dorsalis pedis | | Signifikanz |
|----------------------|-----------------------------|------|--------------------------|-------|--------------------|
| Prä-operativ | 2 | 1,5% | 3 | 2,2% | <0,001 |
| Post-operativ | 53 | 39% | 46 | 33,8% | <0,001 |

5.11 Postoperatives Überleben

Um das postoperative Überleben in beiden Gruppen zu bestimmen, wurde am Ende der Studie - also drei Jahre nach dem Beobachtungszeitraum - die Patientenliste auf Überleben geprüft. Hierbei stellte sich heraus, dass nach drei Jahren zwölf Patienten verstorben waren. Diese Anzahl verteilte sich zu gleichen Teilen auf jeweils sechs verstorbene Patienten in den beiden Gruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,541$). Somit schien die Art des Eingriffes keinen statistisch eindeutigen Einfluss auf das Überleben gehabt zu haben (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Einfluss der Art des Eingriffes auf das Drei-Jahres-Überleben

| Art des Eingriffes | Drei-Jahres-Überleben | | Signifikanz |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | Lebend (%) | Verstorben (%) | |
| Bypass | 48 (89 %) | 6 (11 %) | $p=0,541$ |
| Stent | 76 (92 %) | 6 (8 %) | |

Eine Restenose nach dem Eingriff hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Drei-Jahres-Überleben wie Tabelle 26 zeigt. Die zweiseitige Signifikanz nach Pearson ergab einen p-Wert von 0,970. Die errechnete Odds Ratio und das relative Risiko indizierten ebenfalls kein erhöhtes Risiko, drei Jahre nach Eingriff zu versterben, wenn es im Verlauf zu einem Reversschluss kam (siehe Tabelle 26). Die Subgruppen-Analyse ergab ähnliche Ergebnisse. Weder in der Bypass- noch in der Stent-Gruppe gab es einen signifikanten Einfluss auf das Drei-Jahres-Überleben.

Tabelle 26: Einfluss eines postoperativen Reverschlusses auf das Drei-Jahres-Überleben

| Reversschluss | Drei-Jahres-Überleben | | Signifikanz | Odds Ratio | Relatives Risiko |
|---------------|-----------------------|------------|-------------|--------------|------------------|
| | Lebend | Verstorben | | | |
| Ja | 42 | 4 | p=0,970 | 1,024 | 1,022 |
| Nein | 82 | 8 | | (0,291/3,59) | (0,324/3,217) |

Andere Ergebnisse ergab die Analyse bezüglich der Patienten mit postoperativer Amputation. Hier zeigte der χ^2 -Test nach Pearson einen statistisch signifikanten Einfluss. Patienten, bei denen nach dem Eingriff eine Amputation durchgeführt werden musste, wiesen ein erhöhtes Risiko auf, in einem Zeitraum von drei Jahren nach der Operation zu versterben. Tabelle 27 verdeutlicht dies.

Tabelle 27: Einfluss einer postoperativer Amputation auf das Drei-Jahres-Überleben

| Amputation | Drei-Jahres-Überleben | | Signifikanz | Odds Ratio | Relatives Risiko |
|-------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|------------------|
| | Lebend | Verstorben | | | |
| Ja | 21 | 5 | p=0,037 | 3,05 | 2,46 |
| Nein | 103 | 7 | | (1,01/12,1) | (1,13/5,33) |

6 Diskussion

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist bei Diabetikern eine häufige und schwerwiegende Komplikation. Im Stadium der kritischen Beinischämie kommen zur Revaskularisation sowohl die chirurgische Bypass-Implantation als auch die endovaskuläre Stent-optimierte PTA in Frage. Ein direkter Vergleich bei Diabetikern mit einer pAVK im Stadium der kritischen Extremitätenischämie ist meines Wissens in der aktuellen Literatur bislang nicht bekannt.

Bislang wird die Bypass-Implantation als Standardtherapie bei längeren TASC-D Verschlüssen angesehen.²⁷ Allerdings stellt die Stent-Implantation eine beachtenswerte Alternative dar, deren Erfolgsaussichten sich stetig verbessern.^{28,29} Seit der Veröffentlichung der TASC-Klassifikation haben sich die endovaskulären Techniken und Materialien verbessert. Aktuelle gezielte Evaluationen beider Verfahren bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus fehlen jedoch.

Ziel der vorliegenden Studie war, die mittelfristigen Ergebnisse der Bypasschirurgie und der Stentangioplastie bei Typ-2 Diabetikern zu analysieren.

Postoperative Komplikationen

Der Erfolg einer Therapie wird maßgeblich von der postoperativen Komplikationsrate beeinflusst. Bei Diabetikern mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit stellen sowohl die Stent-PTA als auch die Bypass-Implantation zwei komplikationsarme Therapiemöglichkeiten dar.³⁰

Die intra- und postoperative Morbidität und Mortalität lagen in der Bypassgruppe bei Diabetikern bei 11 %. Im Vergleich mit der Stent-Gruppe waren in der vorliegenden Studie Infektionen und Frühverschlüsse in der Bypass-Gruppe 2,84mal häufiger ($p < 0,05$).

Allerdings muss bedacht werden, dass die Komplikationsrate sowohl bei der Bypasschirurgie als auch bei Stent-Implantation sehr variabel ist, und neben der Erfahrung des Chirurgen auch vom Allgemeinzustand des Patienten abhängt.^{31,32} So kann es durchaus Schwankungen in der Anzahl der Reverschlüsse zwischen den einzelnen gefäßchirurgischen

²⁷ Vgl. *Norgren, Hiatt et al.*, Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (2004)

²⁸ vgl. *Markose G, Bolia A*, Below the knee angioplasty among diabetic patients (2009)

²⁹ vgl. *Forbes et al.*, BASIL-trial (2010)

³⁰ vgl. *Okazaki et al.*, Mid-term outcome of critical limb ischemia after infrapopliteal bypass surgery (2011)

³¹ vgl. *Bergamini et al.*, Experience with in situ saphenous vein bypass (1990)

³² vgl. *Falluji, Mukherjee*, Contemporary management of infrapopliteal peripheral arterial disease (2011)

Zentren geben. Hinchliffe et al. zeigten in einer Review von 49 Artikeln über das Thema der Revaskularisierung bei Diabetikern ein sehr ähnliches Ergebnis. So schwankte die postoperative Amputationsrate zwischen 12,8 und 22,8 % (Median=17,3 %) in der Bypass-Gruppe, bzw. 5,4-12,5 % (Median=8,9 %) in der Stent-Gruppe. Das amputationsfreie Überleben bewegte sich zwischen 80 und 90 % nach chirurgischer Revaskularisation, respektive zwischen 70,5-85,5 % in der Stent-Gruppe.³³

Postoperatives Amputationsrisiko

Das Risiko einer Amputation ist bei Diabetikern mit einer peripheren arteriellen Gefäßkrankheit in etwa fünf Mal höher als bei Nicht-Diabetikern mit der gleichen Erkrankung³⁴. In einer Studie von Jude et al. waren annähernd 31 % aller Diabetiker nach einem gefäßchirurgischen Eingriff von einer Major-Amputation betroffen. Es kann zwar angenommen werden, dass das postoperative Amputationsrisiko bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern erhöht ist, allerdings lag in unserer Studie das Risiko lediglich bei 19 % (n=26). Rechnet man die Minoramputationen als Bestandteil des Therapiekonzeptes heraus, so waren es nur 8,8 % (n=12).

Die Amputationsrate lag in der Bypass-Gruppe bei 12,9 % und in der Stent-Gruppe bei 6,4 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Amputation war somit in der Bypass-Gruppe um das 2,94-fache erhöht (p=0,167).

Allerdings muss bedacht werden, dass 34 Patienten (64 %) aus der Bypass-Gruppe präoperativ bereits endovaskulär versorgt worden waren. In der Stent-PTA-Gruppe wiesen 22 Patienten (27 %) eine vorherige endovaskuläre Intervention auf (p<0,001). Dieser Unterschied könnte die erhöhte Amputationsrate erklären.

Weiterhin darf die Länge der Läsion nicht vernachlässigt werden. So wurden in der Bypass-Gruppe ausschließlich langstreckige Verschlüsse über 20 cm (Typ D nach der TASC II – Klassifikation) therapiert. Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten der Stent-Gruppe auch kürzere Verschlüsse auf, bei denen das postoperative Amputationsrisiko niedriger ist. Der Vergleich der Methode aus der Sicht des Amputationsrisikos wird somit verzerrt. Vergleicht man nur die Patienten, die eine Typ D-Läsion aufwiesen, erkennt man, dass hier das Risiko einer Amputation mit einem relativen Risiko von RR=1,426 in der Bypass-Gruppe nicht wesentlich höher war (p=0,97). Eine unterschiedliche Verteilung der kardiovaskulären

³³ vgl. Hinchliffe & et.al., 2012

³⁴ vgl. Jude et al., Peripheral arterial disease in diabetic and non-diabetic patients (2001)

Risikofaktoren schien das Ergebnis ebenfalls nicht zu beeinflussen, da beide Gruppen hinsichtlich der Risikofaktoren völlig homogen waren. Interessant wäre an diesem Punkt noch die Stoffwechsellage der Patienten. Eine unzureichende Einstellung des Diabetes könnte die Amputationsrate beeinflussen und eventuell zu Abweichungen zwischen den Gruppen führen.

Primäre Offenheit

Ein weiteres wichtiges Kriterium, das eine vorzuziehende Therapieform erfüllen sollte, ist die Effizienz. Muhs et al. berichteten 2005, dass bei Diabetikern die Bypass-Implantation die dauerhafteste und effektivste Maßnahme sei.³⁵ Die mittelfristigen Ergebnisse der vorliegenden Studie ergaben keinen Hinweis dafür, dass der Bypass bessere Erfolgchancen bietet als die Stent-gestützte PTA. Im Durchschnitt trat ein Bypass-Verschluss sogar 2 Monate früher auf als ein In-Stent-Verschluss.

Ähnliche Ergebnisse findet man in Markose und Bolia und in der BASIL-Studie, in der 228 Patienten einer Bypassimplantation als Primärtherapie bzw. 224 Patienten einer Angioplastie unterzogen wurden.^{36,37} Dies würde bedeuten, dass die Stent-optimierte PTA als minimal-invasiver Eingriff vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Offenheitsrate aufweist. Auch hier wurde wieder eine gesonderte Analyse der Patienten mit einem Typ-D-Verschluss durchgeführt, die zum gleichen Ergebnis führte. Somit scheint die Stent-PTA auch bei langstreckigen Verschlüssen dem Bypass ebenbürtig zu sein. Die geringe Fallzahl der Patienten mit TASC II D Läsionen sowohl in den veröffentlichten Studien wie auch in der vorgestellten Arbeit erlauben jedoch keine endgültige Schlussfolgerung. Hierzu wäre eine randomisierte, prospektive Studie mit größerer Patientenzahl wünschenswert.

Auch die Lokalisation des Verschlusses schien keinen Einfluss auf die Offenheitswahrscheinlichkeit gehabt zu haben. Betrachtete man das gesamte Patientenkollektiv erhielt man zwar ein Ergebnis, das für einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen spräche. Allerdings brachte die Analyse der Subgruppen - getrennt nach Art des Eingriffes - keine signifikanten Unterschiede. Der oben genannte Unterschied hängt wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Größe der beiden Gruppen zusammen.

³⁵ vgl. *Muhs, Gagne, Sheehan*, Peripheral arterial disease: clinical assessment and indications for revascularization in patients with diabetes (2005)

³⁶ vgl. *Markose G, Bolia A*, Below the knee angioplasty among diabetic patients (2009)

³⁷ vgl. *Forbes et al.*, BASIL-trial (2010)

Ebenso zeigte sich in der Stent-Gruppe ein wesentlich höheres Risiko einer Amputation bei Patienten mit einem Gefäßverschluss unterhalb des Knies. Dieser erhebliche Unterschied scheint allerdings durch die geringe Anzahl an Patienten mit einem infrapoplitealen Verschluss - verglichen mit der großen Anzahl von Patienten mit einem suprapoplitealen Verschluss - entstanden zu sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass beide Therapiemöglichkeiten hinsichtlich Effektivität und langfristiger Offenheitswahrscheinlichkeit in dieser Studie absolut ebenbürtig waren. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Scali et al. überein.³⁸

Risikofaktoren

Da die pAVK Ausdruck einer generalisierten Atherosklerose ist, sind die kardiovaskulären Begleiterkrankungen von großer Bedeutung. Gerade Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 weisen häufig kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Auch in dieser Studie wiesen 92,6 % der Patienten einen Bluthochdruck, 62,5 % eine Hypercholesterinämie und 27,2 % eine chronische Niereninsuffizienz auf. Bei jedem Patienten wurde mindestens ein Risikofaktor gefunden. Hier stellte sich die Frage, ob diese Komorbiditäten einen Einfluss auf das postoperative Outcome hatten.

In dieser Studie spielte lediglich die Hypercholesterinämie eine entscheidende Rolle bezüglich der postoperativen Offenheitsrate. Anders als bei der Studie von Scali et al.³⁹, schien eine chronische Niereninsuffizienz keinen signifikanten Einfluss auf die Offenheit gehabt zu haben. Allerdings galt in der vorliegenden Studie die chronische Niereninsuffizienz nur als solche, wenn sie klinisch manifest war. So kann es also sein, dass Patienten mit einer subklinischen chronischen Niereninsuffizienz als renal gesund eingestuft wurden.

Ein fortgesetzter Nikotinabusus hatte in dieser Studie erstaunlicherweise keinen Einfluss auf die Wiederverschlussrate oder auf das Amputationsrisiko.

Die Daten zeigten einen drastischen Anstieg des Reverschluss-Risikos, wenn im Vorfeld der Intervention oder Operation bereits ein invasiver Eingriff erfolgt war, unabhängig davon, ob ein chirurgischer oder endovaskulärer Therapieansatz gewählt wurde. Das Risiko stieg von 33,8 % (Kontrollgruppe) auf 46,6 % (vorherige Stent-PTA), bzw. gar auf 58,3 % (vorheriger

³⁸ vgl. *Scali et al.*, Long term results of open and endovascular revascularization of superficial femoral artery occlusive disease (2011)

³⁹ vgl. siehe oben

Bypass). Dies ist wahrscheinlich auf die erschwerten Bedingungen bei einem Rezidiveingriff oder auf die fortgeschrittene Arteriosklerose zurückzuführen.^{40,41}

Antithrombotische Therapie

Die postoperative bzw. postinterventionelle medikamentöse antithrombotische Therapie ist als wichtiger Bestandteil der gefäßchirurgischen Intervention ausschlaggebend für das postoperative Ergebnis. Die Frage nach der Art der post-operativen antithrombotischen Therapie ist noch nicht endgültig geklärt. So wird nach einer Bypass-Implantation je nach Material entweder ein Vitamin-K-Antagonist oder Acetyl-Salicyl-Säure generell empfohlen.⁴² Vitamin-K-Antagonisten (wie beispielsweise Marcumar®) werden für autologe Venenbypässe bevorzugt verwendet. Nach einer Kunststoff-Bypass-Implantation wird ASS empfohlen.⁴³

Die Daten konnten in unserer Studie keine definitive Antwort auf die Frage geben, welche langfristige antithrombotische Therapie am besten für den Typ-2 Diabetiker mit pAVK geeignet ist. Nach einer Bypass-Implantation wurde in annähernd allen Fällen ein Vitamin-K-Antagonist verschrieben. Lediglich in wenigen Ausnahmen wurden ASS oder Clopidogrel verwendet, wenn ein Vitamin-K-Antagonist kontraindiziert war. Eine duale Plättchenhemmung wurde nicht verwendet, da sie nach bisheriger Studienlage keine deutliche Verbesserung der Ergebnisse bietet.⁴⁴ Bei Stents wurde eine Kombination aus ASS und Clopidogrel bevorzugt. Diese Kombination wies hinsichtlich der langfristigen Offenheitsrate ein wesentlich besseres Ergebnis auf als eine Thrombozytenaggregationshemmer-Monotherapie.

⁴⁰ vgl. *Spinelli et al.*, Early and one-year results of infrainguinal bypass after failure of endovascular therapy (2011)

⁴¹ vgl. *Böckler et al.*, Early surgical outcome after failed primary stenting for lower limb occlusive disease (2005)

⁴² vgl. *Geraghty, Welch*, Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery (2011)

⁴³ vgl. *Dörffler-Melly et al.*, Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery (2003)

⁴⁴ vgl. *Belch et al.*, CASPAR-trial (2010)

Material

Obwohl Luther⁴⁵ in der Bypasschirurgie einen deutlichen Unterschied in den Offenheitsraten zwischen alloplastischen Gefäßersatzmaterialien und dem Venenbypass beschreibt und demnach der Venenbypass mit einer 60%igen Offenheitsrate über 5 Jahre in Nicht-Diabetikern das beste Outcome zeigen soll, konnte diesbezüglich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch ein deutlicher Unterschied in der 2-Jahres Offenheitsrate zwischen PTFE- und Dacron-Bypass, wie in der Studie von J. Beard beschrieben⁴⁶, konnte hier nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Jensen et al. und Davidovic et al. überein, die besagen, dass beide Materialien für einen Bypass geeignet sind.^{47,48}

Allgemein wird angenommen, dass das Risiko des Reverschlusses durch die Länge des Gefäßverschlusses beeinflusst wird, so dass bei längeren Gefäßverschlüssen Stents ein schlechteres Langzeitergebnis als beispielsweise ein Bypass böten. Demnach stellte bisher das Bypass-Verfahren vor allem bei langstreckigen Verschlüssen die primär anzuwendende Therapie dar.⁴⁹ Diese These konnte in dieser Studie, ausschließlich mit Typ-2 Diabetikern, nicht bestätigt werden. Die Verschlusslänge oder der Durchmesser des Gefäßes spielten in unserer Studie auch bei Typ D- Läsionen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Reverschlussrate. Demnach könnte man also auch für längerstreckige Verschlüsse einen Stent implantieren. Da in der Studie lediglich bei 20 Patienten eine Stent-Länge zwischen 100 und 200 mm implantiert wurde, sind noch weitere Studien speziell für dieses Thema mit größeren Fallzahlen notwendig.

Insgesamt kann gesagt werden, dass sowohl die Stent-PTA als auch die Bypass-Implantation effiziente Therapiemöglichkeiten der pAVK beim Typ 2-Diabetiker darstellen.⁵⁰ In beiden Patientengruppen bestätigten der postoperativ bzw. postinterventionell gemessene ABI und die tastbaren Knöchelpulse die deutlich verbesserte Durchblutung der Peripherie. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass weder die Fußpulse noch der ABI mit der Ausprägung einer pAVK oder der postoperativen Durchblutungssituation korrelieren müssen.⁵¹ Vor allem bei Diabetikern lassen sich auf Grund einer Mediasklerose falsch pathologische ABI-Werte

⁴⁵ vgl. *Luther et al.*, *Kompaktwissen Gefäßchirurgie* (2007) S.203 ff.

⁴⁶ vgl. *Beard*, *Which is the best revascularization for critical limb ischemia* (2008)

⁴⁷ vgl. *Jensen et al.*, *Dacron or PTFE for Above-knee Femoropopliteal Bypass* (2007)

⁴⁸ vgl. *Davidovic et al.*, *Dacron or ePTFE graft for above knee femoropopliteal bypass reconstruction* (2010)

⁴⁹ vgl. *Hepp*, *Chronische femoropopliteale Verschlussprozesse* (2007) S.449 ff.

⁵⁰ vgl. *Okazaki et al.*, *Mid-term outcome of critical limb ischemia after infrapopliteal bypass surgery* (2011)

⁵¹ vgl. *Imagama et al.*, *An arterial pulse examination is not sufficient for diagnosis of peripheral arterial disease...*(2011)

ableiten.⁵² Tastbare Fußpulse und ein nicht-pathologischer ABI schließen eine pAVK allerdings aus.⁵³

Schloss man alle Patienten mit einer Mediasklerose aus, erhielt man trotz allem das Ergebnis, dass beide Interventionsformen zu einer wesentlich verbesserten Durchblutung des Beines führten.

⁵² vgl. *Miranda, Garduno et al.*, Relationship between the ankle-arm-index...(2011)

⁵³ vgl. *Dreyer*, Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus (2011)

7 Schlussfolgerung

Welche Therapieform - die chirurgische Bypassimplantation oder die interventionelle Stent-PTA - stellt nun die aktuelle Therapie der Wahl einer pAVK bei Patienten mit Diabetes mellitus im Stadium der kritischen Extremitätenischämie dar?

Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass die Stent-gestützte PTA eine hervorragende Therapiealternative für eine pAVK beim Patienten mit Typ-2 Diabetes darstellt. Die endovaskuläre Technik bedeutet ein geringes früh- und mittelfristiges postoperatives Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, bei gleich guten Ergebnissen. Das Fehlen einer aufwendigen und langwierigen offenen Operation, gegebenenfalls in Vollnarkose und mit eventuell größeren Blutverlusten, bedeutet für den Patienten weniger Belastung. Dies ist vor allem für Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten und schlecht eingestellter Stoffwechsellage, wie es häufig bei Diabetikern vorkommt, ein großer Vorteil.

In unserer Studie war die Stent-gestützte Angioplastie der Bypass-Implantation hinsichtlich postoperativer Durchblutung, Offenheits- und Amputationsrate ebenbürtig. Auch bei Läsionen vom Typ D nach TASC II-Klassifikation zeigte die Stent-PTA vergleichbare Ergebnisse, sodass im Hinblick auf das erhöhte postoperative Komplikationsrisiko in der Bypass-Gruppe, die Stent-optimierte PTA eine beachtenswerte primäre Therapieoption einer hochgradigen pAVK bei Typ-2 Diabetikern darstellt.

Um den Stellenwert der Stent-PTA bei langstreckigen Typ D Läsionen nach TASC II-Klassifikation zu evaluieren, wird eine größere, randomisierte und prospektive Studie benötigt.

Tabelle 28 fasst die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammen.

Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

| Kategorie | Anmerkung | Ergebnis |
|--|---|--|
| Offenheitsrate | Die Offenheitsrate war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. | p=0,219 Cox-regression=0,124 Hazard-Ratio= 0,672 (0,376/1,201) |
| Gesamtkomplikationen | Das Risiko einer postoperativen Operation war in der Bypass-Gruppe erhöht | p<0,05 RR=2,67 (1,245/6,118) |
| Postoperative Amputationsrate | signifikanter Unterschied mit deutlich erhöhtem Risiko einer Amputation in der Bypass-Gruppe | p<0,001 RR= 4,21 (1,86/9,13) |
| Reverschlussrisiko | kein signifikanter Unterschied bezüglich des Reverschlussrisikos zwischen den beiden Gruppen | p=0,219 RR= 1,336 (0,84/2,11) |
| Reverschluss-freies-Intervall | kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen | p=0,498 $\tilde{x}_{\text{Bypass-Gruppe}}= 4 \text{ Monat}$ $\tilde{x}_{\text{Stent-Gruppe}}=9 \text{ Monate}$ |
| Postoperativer ABI | in beiden Gruppen verbesserte sich die postoperative Durchblutung hoch signifikant | p<0,001 |
| Postoperative Antikoagulation (Monotherapie vs. duale Plättchenhemmung) | Kombinationstherapie bietet Vorteile gegenüber der Monotherapie, bei gleichem Risiko einer postoperativen Blutung | p=0,016 |

8 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Einteilung der Stenosen und Verschlüsse nach der TASC II-Klassifikation.... | 12 |
| Abbildung 2: Boxplot des Amputations-freien-Überlebens in Monaten | 33 |
| Abbildung 3: Amputations-freies-Überleben (AFS) in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve. | 35 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv. | 36 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die beiden Interventionsgruppen. | 37 |
| Abbildung 6: Die Odds Ratios für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren | 41 |
| Abbildung 7: Die Odds Ratios für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren..... | 45 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve - Einfluss der Antikoagulation auf die Offenheitswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen. | 49 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Offenheitswahrscheinlichkeit..... | 51 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Amputations-Risiko aller Patienten | 52 |
| Abbildung 11: Darstellung der prä- und post-operativen Ankle-brachial-Index (ABI) als Box- plot..... | 56 |
| Abbildung 12: Prä- und post-operativer Ankle-brachial-Index (ABI) als Box- plot..... | 57 |

9 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Klinische Stadien nach Fontaine und Rutherford..... | 10 |
| Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie | 18 |
| Tabelle 3: Auflistung der Patientendemographie | 19 |
| Tabelle 4: Anschlusslokalisation des Bypasses in der Bypass Gruppe | 20 |
| Tabelle 5: Lokalisation der Stentimplantation in der Stent-Gruppe..... | 20 |
| Tabelle 6: Übersicht über die verwendeten Materialien in beiden Studien-Gruppen. | 21 |
| Tabelle 7: Klinisches Follow-up..... | 22 |
| Tabelle 8: Postoperative Komplikationen | 29 |
| Tabelle 9: Statistischer Vergleich der postoperativen Komplikationen | 30 |
| Tabelle 10: Relatives Risiko und Odds Ratio der Amputationswahrscheinlichkeit..... | 31 |
| Tabelle 11: Risiko und Risiko-Unterschiede einer Amputation unter den Patienten mit einer TASC D - Läsion..... | 32 |
| Tabelle 12: Offenheitswahrscheinlichkeit | 35 |
| Tabelle 13: Vergleich der beiden Interventionsarten bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb von 2 Jahren eine therapiepflichtige Re-Stenose nachgewiesen wurde. | 39 |
| Tabelle 14: Analyse des Einflusses der Verschlusshöhe innerhalb der Gruppen..... | 41 |
| Tabelle 15: Kreuztabelle zum Vergleich der Amputationsrate. | 42 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 16: Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Reverschlussrisiko | 46 |
| Tabelle 17: Häufigkeit einer vorherigen Intervention in den beiden Studiengruppen | 46 |
| Tabelle 18: Art der vorherigen Intervention | 46 |
| Tabelle 19: Häufigkeit eines postoperativen Reverschlusses bezogen auf eine vorherige Intervention in der Bypass-Gruppe. | 47 |
| Tabelle 20: Häufigkeit eines postoperativen Reverschlusses bezogen auf eine vorherige Intervention in der Stent-Gruppe..... | 47 |
| Tabelle 21. Einfluss des verwendeten Materials auf die Reverschlusswahrscheinlichkeit.... | 53 |
| Tabelle 22: Verteilung des Run-off | 54 |
| Tabelle 23: Veränderung des durchschnittlichen präoperativen zum postoperativen ABI | 55 |
| Tabelle 24: Vergleich der Tastbarkeit der Fußpulse prä- und post-operativ. | 57 |
| Tabelle 25: Einfluss der Art des Eingriffes auf das Drei-Jahres-Überleben | 57 |
| Tabelle 26: Einfluss eines postoperativen Reverschlusses auf das Drei-Jahres-Überleben | 58 |
| Tabelle 27: Einfluss einer postoperativer Amputation auf das Drei-Jahres-Überleben | 58 |
| Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 67 |

Literaturverzeichnis

- Aichner, F. e. (2002). *Atherothrombose - Ein interdisziplinärer Leitfadens für Grundlagen, Klinik und Management*. Stuttgart, New York: Georg Thieme.
- Anitschkow, N., & Chalataw, S. (1913). Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihrer Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl. Allgemeine Pathologische Anatomie*, S. 1-9.
- Aronow, W. (2010). Office Management of Peripheral Arterial Disease. *The American Journal of Medicine*, S. 790-2.
- Baigent C, K. A., & al., e. (8. Oct 2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective live meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*, S. 1267-78.
- Balzer, J., Khan, V., Thalhammer, A., Vogel, T., & Lehnert, T. (März 2010). Below the knee PTA in critical limb ischemia results after 12 months: Single Center Experience. *European Journal of Radiology*, S. 37-42.
- Beard, J. (Dezember 2008). Which ist he best revascularization for critical limb ischemia: Endovascular or open surgery. *Journal of Vascular Surgery*, S. 11-16.
- Belch JJ, D. J. (Oktober 2010). Results of randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicy acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR)trial. *Journal of Vascular Surgery*, S. 825-33.
- Bergamini TM, & et al. (Juni 1990). Experience with in situ saphenous vein bypass. *Society for Vascular Surgery*.
- Bini A, F. J.-T., & al., e. (1989). Identification and distribution of fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Atherosclerosis*, S. 109-21.
- Bloor, K. (1961). Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Annals of The Royal Collage of Surgeons of England*, S. 36-51.
- Böckler, D., Blaurock, P., Mansmann, U., & Schwarzbach, M. (Februar 2005). Early surgical outcome after failed primary stenting for lower limb occlusive disease. *Journal of Endovascular Therapy*, S. 13-21.
- Boushey CJ, B. J., & al., e. (4. Oktober 1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk fator of vascular disease. *Journal of the American Medical Association*, S. 1049-57.
- Commitee, C.-S. (November 1996). CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patient at risk of ischaemic events. *Lancet*, S. 1329-1339.
- Danne, P. D. (2011). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes*. Berlin: diabetesDE.
- Davidovic L, e. a. (Februar 2010). Dacron or ePTFE graft for above knee femoropoliteal bypass reconstruction. *Vasa*, S. 77-84.

- Diehm, C. (2003). Konservative Therapie und Sekundärprävention der paVK. *Gefäßchirurgie*, S. 46-52.
- Dörffler-Melly J, B. H. (2003). Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery . *Cochrane Database Syst Rev*.
- Dormandy, J. (Januar 1995). Epidemiology and vessel history of arterial disease of the lower limbs. *La Revue practicienne*, S. 32-6.
- Dörner K., e. a. (2006). *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Dreyer, M. (Mai 2011). Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Internist*, S. 533-8.
- Espinola-Klein Ch, e. a. (2002). Manifestationen der Atherosklerose in verschiedenen Gefäßregionen: Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie, Ätiologie und Prognose. *Medizinische Klinik*, S. 221-8.
- Falluji N, M. D. (August 2011). Contemporary management of infrapopliteal peripheral arterial disease . *Angiology*.
- Forbes, J. (Mai 2010). Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Health-related quality of life outcomes, resource utilization, and costeffectiveness analysis. *Journal of Vascular Surgery*, S. 43-51.
- Fowkes FGR., e. a. (1991). Edinburg Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International Journal of Epidemiology*.
- Garofolo L, e. a. (2007). Association of Increased Levels of Homocysteine and Peripheral Arterial Disease in a Japanese-Brazilian Population. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, S. 23-8.
- Geraghty AJ, W. K. (Juni 2011). Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Hauner, H. (2011). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In Prof.Dr.med.T.Danne, *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes* (S. 8-14). Berlin: diabetesDE.
- Hepp, W. (2007). Chronische femoropopliteale Verschlussprozesse. In K. H. Hepp W, *Gefäßchirurgie* (S. 449 ff.). München: Elsevier, Urban und Fischer Verlag.
- Hinchliffe, R. J., & et.al. (Februar 2012). A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Research and Reviews*, S. 179–217.
- Huck, K. (2009). Angiologie. In *Duale Reihe Innere Medizin* (S. S.261-270). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Huppertz, E. (2011). Krankheitskostenstudien bei Diabetes mellitus. *Diabetologe*, 80-87.
- Imagama S, e. a. (Juli 2011). An arterial pulse examination is not sufficient for diagnosis of peripheral arterial disease in lumbar spinal canal stenosis. *Spine*, S. 1204-10.

- Jaff MR, C. K. (2010). Clinical Outcomes and Medical Care Costs Among Medicare Beneficiaries Receiving Therapy for Peripheral Arterial Disease. *Annals of Vascular Surgery*, S. 577-587.
- Jaff, M. e. (2010). Clinical Outcomes and Medical Care Costs. *Annals of Vascular Surgery*, 577-587.
- Jensen LP, e. a. (2007). Dacron or PTFE for Above-knee Femoropopliteal Bypass. *European Journal of Vascular Surgery*, S. 44-49.
- Jude EB, O. S. (August 2001). Peripheral arterial disease in diabetic and non-diabetic patients . *Diabetes Care*, S. 1433-7.
- Kannel WB, M. D. (1985). Update on some epidemiological feature of intermittent claudication. *Journal of American Geriatrics Society*, S. 13-8.
- Kaufmann, G., Moser, E., & Sauer, R. (2006). Radiologie. In *Radiologie* (S. S.103; S.664 ff.). München: Elsevier.
- Krams M., F. S. (2010). *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Luther, H. N. (2007). Arterielle Rekonstruktionen. In L. e. al., *Kompaktwissen Gefäßchirurgie* (S. 203 ff.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Markose G, B. A. (Juni 2009). Below the knee angioplasty among diabetic patients. *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*, S. 323-9.
- Matthaei S, e. a. (2009). Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; Update der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes- Gesellschaft. *Diabetologie*, S. 32-64.
- Miranda Garduno LM, B. R. (April 2011). Relationship between the ankle-arm-index determined by Doppler ultrasonography and cardiovascular outcomes and amputations, in a group of patients with type 2 diabetes mellitus. *Gaceta Medicina*, S. 111-6.
- Muhs BE, G. P. (Februar 2005). Peripheral arterial disease: clinical assessment and indications for revascularization in patients with diabetes . *Current Diabetes Reports*, S. 24-9.
- Mulac, K. (2005). Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie*, 9-12.
- Muradin, G., Bosch, J., Stijnen, T., & Hunink, M. (September 2001). Balloon Dilatation and Stent Implantation for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease: Meta analysis. *Radiology*, S. 137-145.
- Norgren, L. (1991). Kritische Extremitätenischämie European Working Grup on Critical Limb Ischemia. In P. Maurer, J. Dörrler, & S. v. Sommogy, *Gefäßchirurgie im Fortschritt* (S. 136-141). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Norgren, L., Hiatt, W., & et.al. (2004). *Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII)*.
- Okazaki J, G. A. (Februar 2011). Mid-term outcome of critical limb ischemia after infrapopliteal bypass surgery. *Fukuoka Igaku Zasshi*, S. 31-9.

- Pearce J., Toursarkissian B. et al (2012) Current role of endovascular intervention in the management of diabetic peripheral arterial disease. *Diabet Foot Ankle*.2012; 3
- Rathmann, W. e. (2009). Incidence of Type 2 Diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Diabet. Med*, 1212-1219.
- Regensteiner, J., Ware, J., McCarthy, W., Zhang, P., Forbes, W., Heckmann, J., et al. (Oktober 2008). Effect of Cilostazol on Treadmill Walking, Community-Based Walking Ability, and Health-Related Quality of Life in Patients with Intermittent Claudication Due to Peripheral Arterial Disease: Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, S. 1939 ff.
- Remig J, J. J. (2008). Gefäßchirurgie. In W. K. Hirner A, *Chirurgie* (S. 712 ff). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rokitansky, C. (1855). *A manual of pathological anatomy*. Philadelphia: Blanchard and Lea.
- Rösen, P. (2002). Endotheliale Dysfunktion: Ein Synonym für funktionelle Atherosklerose. *Austrian Journal of Cardiology*, S. 556-562.
- Ross R., G. J. (1973). Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of Atherosclerosis. *Science*, 1332-9.
- Scali S, e. a. (Mai 2011). Long term results of open and endovascular revascularization of superficial femoral artery occlusive disease . *New England Society for Vascular Surgery*, S. 714-21.
- Schatz H., e. a. (2006). *Diabetologie kompakt*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Schellong, S. (2009). Krankheiten der Gefäße. In M. Classen, V. Diehl, & K. Kochsiek, *Innere Medizin* (S. S.208-214). München: Elsevier GmbH.
- Scherbaum W A, K. W. (2004). Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG*.
- Scherbaum, M. (2007). *Diabetes in Zahlen*. Von <http://www.diabetes-deutschland.de/diabetesinzahlen.html> abgerufen
- Scherbaum, P. D. (2009). *Diabetes Deutschland*. Abgerufen am Mai 2011 von <http://diabetes-deutschland.de/folgekrankheiten.html>
- Schrör, K., & Hohlfeld, T. (2005). Derivate des Arachnidonsäurestoffwechsels. In K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, & K. Starke, *Pharmakologie und Toxikologie* (S. S.349 ff.). München: Elsevier GmbH.
- Sixt, S. e. (2004). Diabetes mellitus Typ 2 und koronare Herzkrankheit. *Dt. Medizinische Wochenschrift*, 1385-9.
- Skalidis Y, K. K. (1989). Risk factors of peripheral arterial occlusive disease. *International Journal of Epidemiology*, S. 614-8.
- Spinelli F, S. F. (April 2011). Early and one-year results of infrainguinal bypass after failure of endovascular therapy . *International Angiology*, S. 156-63.

- Stary HC, C. A. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*, S. 1355-74.
- Suga, T. e. (21. April 2011). Activation of receptor advances glycation end Products induces osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cell. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*.
- Varty K, L. N. (1993). Percutaneous angio-plasty of the profunda femoris artery: a safe and effective endovascular technique. *European Journal of Vascular Surgery* , S. 483-487.
- Vogel RA, C. M. (1997). Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects . *American Journal of Cardiology*, S. 350-4.
- Vollmar. (1996). Femoro-popliteale Arterienverschlüsse,. In J. Vollmar, *Rekonstruktive Chi-rurgie der Arterien* (S. 242-247). Stuttgart: Thieme.
- Wautier JL, Z. C. (1996). Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy: soluble receptor of advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation*, S. 238-43.
- Wolfgang Hepp, H. K. (2007). *Gefäßchirurgie*. München: Elsevier GmbH.