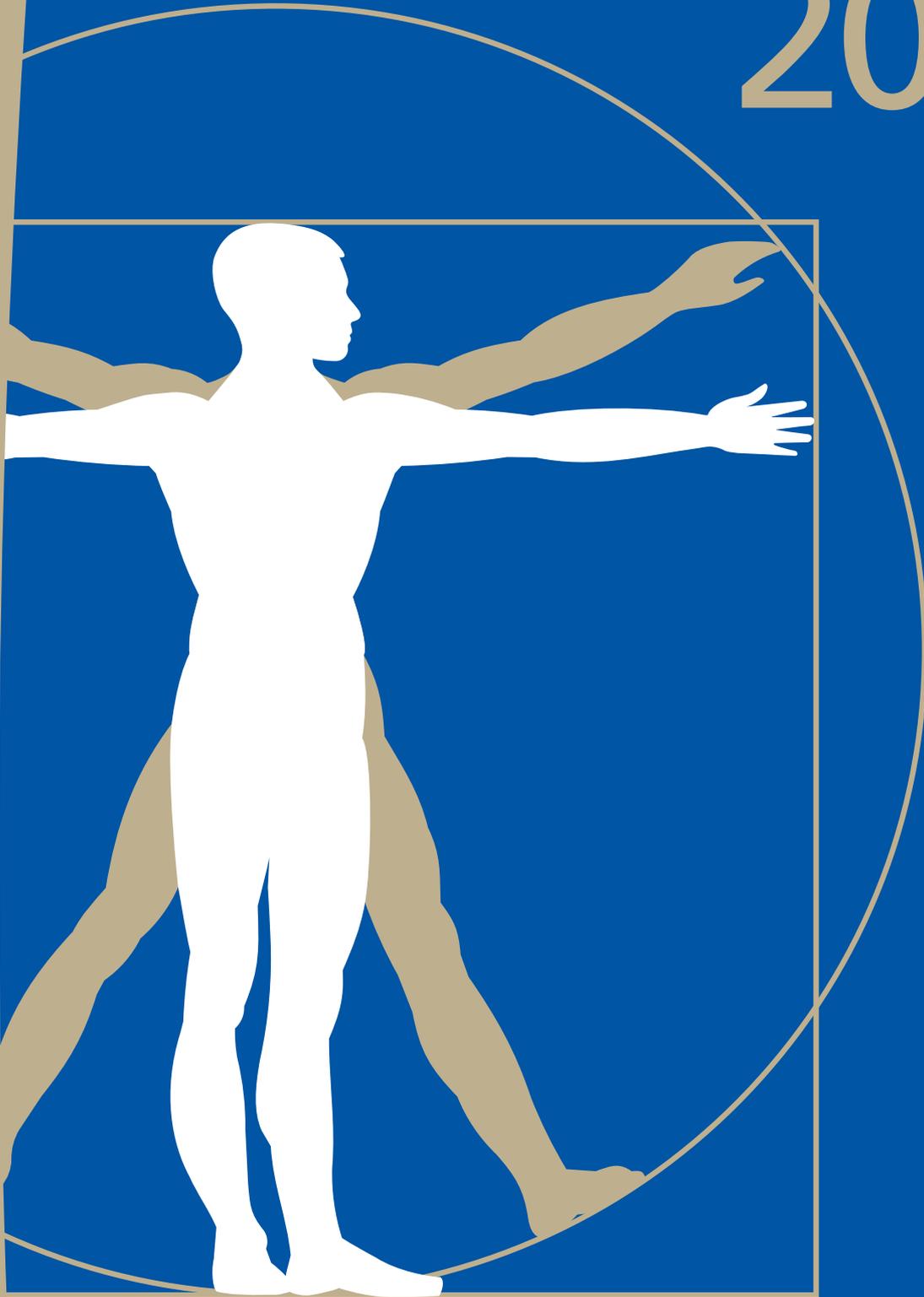


2024

ANGIOUPDATE



UPDATE

GEFÄSSMEDIZIN 2024

UPDATE GEFÄSSMEDIZIN 2024

Das Handbuch UPDATE GEFÄSSMEDIZIN 2024 ist ein kompakter medizinischer Leitfaden mit topaktuellen Daten und unabhängigen Inhalten. Es behandelt die wichtigsten internationalen Publikationen des zurückliegenden Jahres mit Fokus auf klinischen Studien.

Das Handbuch ist von renommierten Expertinnen und Experten des Fachgebiets verfasst. Sie liefern eine prägnante Zusammenfassung der Veröffentlichungen, bewerten die Studienergebnisse und geben konkrete Empfehlungen für die Umsetzung in der Praxis.

Das Konzept des Update-Handbuchs bietet einen umfassenden Überblick zu allen Kernthemen mit jährlicher Aktualität und macht es damit zum Standardwerk des Fachgebiets.

Sponsor



Konzept & Veranstalter



Kooperationen



Schirmherrschaft



INHALT

Vaskuläre Funktionsdiagnostik und Ultraschall

Michael Czihal, München

1

Hot Topic: Handbeschwerden – Differentialdiagnosen aus angiologischer Sicht

Peter Klein-Weigel, Berlin

2

Thorakale Aortenerkrankungen

Dittmar Böckler, Heidelberg

3

Abdominelle Aortenerkrankungen

Eike Sebastian Debus, Hamburg

4

Hot Topic: Lipödem/Lymphödem

Katja Mühlberg, Leipzig

5

Dialysezugänge

Richard Kellersmann, Fulda

6

Oberflächenthrombose, Varikose, CVI

Markus Stücker, Bochum

7

pAVK: Konservativ

Christine Espinola-Klein, Mainz

8

Schlaganfall

Matthias Sitzer, Herford

9

Supraaortale Äste – Invasive Therapien

Martin Storck, Karlsruhe

10

pAVK: Operativ

Ralph-Ingo Rückert, Berlin

11

pAVK: Interventionell

Sabine Steiner, Leipzig

12

Hot Topic: Diabetischer Fuß

Maximilian Spraul, Rheine

13

Beinvenenthrombosen und Lungenembolien

Rupert Bauersachs, Frankfurt am Main

14

Wissenschaftliche Leitung und Herausgebende:

Edelgard Lindhoff-Last,
Eike Sebastian Debus,
Richard Kellersmann,
Sabine Steiner

Autorenschaft – UPDATE GEFÄSSMEDIZIN 2024



PD Dr. Michael Czihal 1
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Sektion Angiologie, Gefäßzentrum
Ziemssenstraße 5, 80336 München
michael.czihal@med.uni-muenchen.de



Prof. Dr. Christine Espinola-Klein 8
Universitätsmedizin Mainz
Zentrum für Kardiologie
Kardiologie III – Angiologie
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
espinola@uni-mainz.de



Dr. Peter Klein-Weigel 2
Helios Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Angiologie und Diabetologie
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin
peter.klein-weigel@helios-gesundheit.de



Prof. Dr. Matthias Sitzer 9
Klinikum Herford
Klinik für Neurologie
Schwarzenmoorstraße 70, 32049 Herford
matthias.sitzer@klinikum-herford.de



Prof. Dr. Dittmar Böckler 3
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre
Chirurgie
Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg
dittmar.boeckler@med.uni-heidelberg.de



Prof. Dr. Martin Storck 10
Städtisches Klinikum Karlsruhe
Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe
martin.storck@klinikum-karlsruhe.de



Prof. Dr. Eike Sebastian Debus 4
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum GmbH
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin,
Gefäßchirurgie/Endovaskuläre Therapie/Angiologie
Martinstraße 52, 20246 Hamburg
s.debus@uke.de



PD Dr. Ralph-Ingo Rückert 11
Evangelisches Krankenhaus
Königin Elisabeth Herzberge gGmbH
Fachabteilung Gefäßchirurgie
Herzbergstraße 79, 10365 Berlin
r.i.rueckert@keh-berlin.de



Dr. Katja S. Mühlberg 5
Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Angiologie
Liebigstraße 20, Haus 4, 04103 Leipzig
katja.muehlberg@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. Sabine Steiner 12
Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Angiologie
Liebigstraße 20, Haus 4, 04103 Leipzig
sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de



PD Dr. Richard Kellersmann 6
Klinikum Fulda
Klinik für Gefäßchirurgie
Pacelliallee 4, 36043 Fulda
richard.kellersmann@klinikum-fulda.de



Prof. Dr. Maximilian Spraul 13
Diabetesschwerpunktpraxis Rheine
Ambulante Fußbehandlungseinrichtung
Frankenburgstraße 31, 48431 Rheine
info@diabetespraxis-rheine.de



Prof. Dr. Markus Stücker 7
Ruhr-Universität Bochum
Venenzentrum der Dermatologischen und
Gefäßchirurgischen Kliniken
Hiltroper Landwehr 11–13, 44805 Bochum
markus.stuecker@klinikum-bochum.de



Prof. Dr. Rupert Bauersachs 14
Cardioangiologisches Centrum Bethanien (CCB)
Agaplesion Bethanien Krankenhaus
Im Prüfling 23, 60389 Frankfurt am Main
bauersachs@em.uni-frankfurt.de

Diese Kurzübersicht erläutert die wesentlichen Grundbegriffe Klinischer Studien und dient den Update-Teilnehmern als Information zu den wichtigsten Studientypen und Studienmethoden sowie deren Bewertung. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Als Informationsquellen dienen die Glossare des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ), des Deutschen Registers Klinischer Studien (DRKS) sowie des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM).

Unterschiedliche Studiendesigns

Mit dem Studiendesign wird der methodologische Aufbau einer Studie bezeichnet. Ein gutes Studiendesign versucht Einflüsse, die das Ergebnis des Testverfahrens verfälschen können, zu verhindern. Im Folgenden sind einige oft angewendete Studientypen erläutert.

Fall-Kontroll-Studie/case control study

Retrospektive Beobachtungsstudie, bei der eine Gruppe von Personen mit einer Zielerkrankung („Fälle“) und eine Gruppe von Personen ohne die Erkrankung („Kontrollen“) bezüglich des Vorhandenseins von Expositionsfaktoren (Risiko- oder protektive Faktoren) verglichen werden. Fall-Kontroll-Studien eignen sich besonders für medizinisch-epidemiologische Fragen, die die Ätiologie seltener Erkrankungen oder seltene Therapienebenwirkungen betreffen.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Fall-Kontroll-Studie“

Kohortenstudie

Vergleichende Beobachtungsstudie, in der Personen (Kohorte) mit bzw. ohne eine Intervention/Exposition (zu der sie nicht von dem Studienarzt zugeteilt wurden) über einen definierten Zeitraum beobachtet werden, um Unterschiede im Auftreten der Zieler-

krankung festzustellen. Kohortenstudien können prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Kohortenstudie“

Meta-Analyse

Statistisches Verfahren, um im Rahmen einer systematischen Übersicht die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Ergebnissicherheit) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Quelle: Glossar des IQWiG, Stichwort „Meta-Analyse“

Randomisierte kontrollierte Studie/randomized controlled trial, RCT

Eine experimentelle Studie, bei der die Patienten nach einem Zufallsverfahren (mit verdeckter Zuordnung) auf die Therapie- bzw. die Kontrollgruppe verteilt (Randomisierung) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)“

Systematischer Review

(Synonym: Systematische Übersicht)

Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Meta-Analyse) zusammengefasst werden. Nicht jeder systematische Review führt zu einer Meta-Analyse.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Systematischer Review“

Einordnung von Studien in eine Evidenzklassifikation

Unter Evidenzklassifikation (Evidenzstufen, Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz, levels of evidence) versteht man die hierarchische Anordnung von Studientypen entsprechend methodischer Charakteristika zur Beurteilung der Aussagekraft von Studien hinsichtlich der (internen) Validität.

Bei Interventionen und therapeutischen Maßnahmen stehen systematische Reviews und randomisierte kontrollierte Studien an oberster Stelle, Expertenmeinungen an letzter Stelle der Hierarchie. Evidenzstufen erlauben allerdings keine Einschätzung der klinischen Relevanz der Studienergebnisse.

Quelle: Glossar des Leitlinien-Informations- und Recherchedienstes des ÄZQ, Stichwort „Evidenzklassifikation“

Es existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme nebeneinander, und es gibt keinen Standard, der immer verwendet wird. Angelehnt an das Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine schlägt die ärztliche Selbstverwaltung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Einordnung von Studien in fünf Evidenzklassen vor und definiert die einzelnen Evidenzgrade wie folgt:

- I a** Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
- I b** Randomisierte klinische Studien
- II a** Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b
- II b** Prospektive vergleichende Kohortenstudien
- III** Retrospektive vergleichende Studien
- IV** Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
- V** Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

Quellen: Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Absatz 3 (Stand: 12. Januar 2012); Oxford-CEBM-Schema: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Zugriff am 31.10.2012)

Studienphasen bei der Entwicklung von Arzneimitteln

Die Entwicklung eines Arzneimittels durchläuft verschiedene präklinische und klinische Studienphasen, die wie folgt definiert werden:

Phase 0 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Tests mit subtherapeutischen Dosen

Phase I Das zu testende Arzneimittel wird erstmalig am Menschen an einer kleinen Anzahl von gesunden Probanden oder an einer sorgfältig definierten Patientengruppe unter kontrollierten Bedingungen angewandt, um vorläufige Daten über die Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu erhalten.

Phase II Therapeutische Exploration. Das zu testende Arzneimittel wird einer begrenzten Anzahl von Patienten verabreicht, bei deren Indikation eine Wirkung angenommen wird. Diese Studienphase wird oft in Phase IIa und Phase IIb unterteilt: Phase-IIa-Studien sind klinische Pilotstudien, die primär die Arzneimittelsicherheit evaluieren, während Phase-IIb-Studien die Wirksamkeit, insbesondere den Dosierungsrahmen und die Sicherheit untersuchen.

Phase III Therapeutische Bestätigung. Das Arzneimittel wird in groß angelegten Studien getestet, bei denen es um Wirksamkeit und Sicherheit geht. Phase-IIIb-Studien sind während der Phase III durchgeführte Studien, die vom Marketing verwendet werden können, um das Arzneimittel nach Zulassung auf dem Markt weiter zu fördern.

Phase IV Therapeutische Anwendung. Phase-IV-Studien werden nach Marktzulassung eines Arzneimittels durchgeführt.

Modifiziert nach: Glossar des DRKS, Stichwort „Phasen“

Updates unterstützen Hilfsorganisationen

med update unterstützt mit dem Konzept »Updates helfen« förderungswürdige gemeinnützige Organisationen. Jedem Update-Seminar wird ein vertrauenswürdiges Hilfsprojekt zugeordnet, das seine Arbeit im Rahmen des jeweiligen Seminars vorstellen kann. Die Kooperation soll langfristig angelegt sein, sodass die Update-Teilnehmer den Verlauf und die Erfolge des jeweiligen Projekts detailliert verfolgen können.

Patenschaft des Angio Updates:

Cargo Human Care e. V. – Starten. Landen. Helfen.

Cargo Human Care e. V. (CHC) ist ein humanitäres und medizinisches Hilfsprojekt in Nairobi/Kenia, das 2007 von Mitarbeitern der Frachtfluggesellschaft Lufthansa Cargo zusammen mit Ärzten aus Deutschland ins Leben gerufen wurde. Kern des Engagements ist es, direkte medizinische Hilfe für notleidende Menschen zu leisten und Waisenkindern und Jugendlichen ein Zuhause und eine Perspektive für eine gute Zukunft zu geben.

Seit 2009 gibt es das Medical Center im Norden Nairobis mit eigener Apotheke und einem Labor. Heute erfolgen jährlich über 40.000 Behandlungen. Kenianische Schwestern und Pfleger betreuen die Menschen, die sich keine Behandlung leisten können. Sie werden regelmäßig von momentan 35 Ärztinnen und Ärzten aus Deutschland ehrenamtlich unterstützt. In dringenden Fällen besteht für Operationen und stationäre Therapien eine Kooperation mit einem Hospital in der Nähe.

Im gleichen Gebäude betreut CHC gemeinsam mit der Kirche 120 Waisenkinder. Um den Kindern eine langfristige Perspektive zu bieten, begleiten wir die Schulabgänger in der „John Kaheni Residence“ in eine Ausbildung/Studium.

CHC baut gerade die dritte Schule, eine Secondary School für Mädchen in Marsabit/Nordkenia. Ab 2024 werden mehr als 600 Kinder diese Schulen besuchen. CHC e. V. finanziert sich über private Spenden, Patenschaften und wird logistisch von Lufthansa Cargo unterstützt. Die Verwaltungskosten sind durch ausschließlich ehrenamtliche Tätigkeit sehr niedrig – 0,1%.

Das Angio Update bietet die Möglichkeit, mehr über das Projekt zu erfahren:

www.cargohumancare.de



Cargo Human Care e. V

Telefon: +49 (0) 151 1160 1113 · e-Mail: info@cargohumancare.de

Spendenkonto:

Cargo Human Care e. V.

Paypal: spenden@cargohumancare.de

IBAN: DE57 5109 0000 0049 4040 00 · Wiesbadener Volksbank

Verwendungszweck: »Angio Update«



Cargo Human Care e. V.

SpringerMedizin.de

Aktuelle und verlässliche Inhalte für Ärztinnen und Ärzte



Vorteil für Update-Teilnehmende

Hier erhalten Sie vergünstigten Zugang zu allen Inhalten von SpringerMedizin.de:

[SpringerMedizin.de/UpdateTeilnehmer](https://www.springermedizin.de/UpdateTeilnehmer)

Kostenlos
registrieren

e.Med
Interdisziplinär
100 €
günstiger*

Gleich informieren →



Unsere Vorteile für Ärztinnen und Ärzte

MIT DEM MARBURGER BUND SIND SIE IM **VORTEIL, WEIL...**



WIR IHREN INTERESSEN
**EINE STARKE STIMME
GEBEN.**

Gemeinsam können
wir mehr bewegen.



SIE MIT UNS IMMER
**INFORMIERT
BLEIBEN.**

Werden Sie mit unseren Info-
Angeboten noch schlauer.



SIE MIT UNS
**RICHTIG GUT
BERATEN SIND.**

Bei Problemen am
Arbeitsplatz, nutzen Sie
unsere juristische Beratung.



WIR SIE
**UMFASSEND
ABSICHERN.**

Nutzen Sie unseren
besonderen Finanzservice.



WIR SIE AUF IHREN
**ARBEITSALLTAG
VORBEREITEN.**

Bilden Sie sich mit
unseren Seminaren und
Veranstaltungen fort.



WIR FÜR SIE
**DIREKT VOR
ORT SIND.**

Unsere Landesverbände
betreuen Sie und stehen für
Ihre Fragen zur Verfügung.

UPDATE GEFÄSSMEDIZIN 2024

Wissenschaftliche Leitung und herausgebende Personen:

Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt am Main
Prof. Dr. Eike Sebastian Debus, Hamburg
PD Dr. Richard Kellersmann, Fulda
Prof. Dr. Sabine Steiner, Leipzig

ISBN eBook, Format EPUB 3	978-3-98769-254-3
ISBN eBook, Format Amazon Kindle	978-3-98769-255-0
ISBN eBook, Format Apple Books	978-3-98769-256-7
ISBN eBook, Format PDF	978-3-98769-257-4

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Verlag:

med update GmbH, Hagenauer Straße 53, 65203 Wiesbaden
www.med-update.com

Vertretungsberechtigung:

Dr. Christian Bach

Alle Rechte vorbehalten

© 2024 med update GmbH, Wiesbaden

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung:

Die Informationen und Publikationen in diesem Handbuch sind von der Autorenschaft nach bestem Wissen und aktuellem Kenntnisstand sorgfältig zusammengestellt und kommentiert. Die Kommentare geben ausnahmslos die persönliche Meinung der jeweiligen Autorin bzw. des jeweiligen Autors wieder. Informationen und Kommentare stellen keinen Ersatz für die konkrete Therapieentscheidung der Ärztin oder des Arztes dar, die in deren alleiniger Verantwortung liegt.

Die Autorenschaft, der Veranstalter sowie der Verlag übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die auf einen Rückgriff auf die in diesem Handbuch enthaltenen Informationen und Kommentare beruhen.

Produktion: atrikom fulfillment GmbH • Haagweg 12 • 65462 Ginsheim-Gustavsburg

1 VASKULÄRE FUNKTIONSDIAGNOSTIK UND ULTRASCHALL

1.1 Supraaortale Arterien

- 1.1.1 Arteriosklerose der A. carotis und kardiovaskuläres Risiko
- 1.1.2 Analyse von Dopplerfrequenzspektren
- 1.1.3 Paragangliome
- 1.1.4 Synkopenabklärung

1.2 Abdominelle Arterien

- 1.2.1 Aorta abdominalis
- 1.2.2 Renoviszereale Arterien

1.3 Beinarterien

- 1.3.1 Beurteilung der Wadenmuskeldurchblutung
- 1.3.2 Beurteilung der Fußdurchblutung
- 1.3.3 Abklärung peripherer Embolien

1.4 Venen

- 1.4.1 Venöse Hämodynamik der unteren Extremitäten
- 1.4.2 Pathologien abdomineller/pelviner Venen

1.5 Mikrozirkulation

- 1.5.1 Kapillarmikroskopie bei Vaskulitiden

1.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit: Bayer, Astra Zeneca, Roche, Novartis, LEO, MSD, Lilly

Beratertätigkeit: Roche, Novartis

1.1 Supraaortale Arterien

1.1.1 Arteriosklerose der A. carotis und kardiovaskuläres Risiko

In einer Analyse der Northern Manhattan Study (NOMAS) wurde die anamnestische Schlafdauer sowie Tagesmüdigkeit in Beziehung gesetzt zu Vorhandensein und Schwere einer subklinischen Arteriosklerose der A. carotis. Bei etwas mehr als der Hälfte der 1.553 Probanden (mittleres Alter 69 Jahre) wurden Karotisplaques nachgewiesen. Es zeigte sich, dass eine hohe Schlafdauer > 9 Stunden pro Tag auch nach Adjustierung für zahlreiche Kovariaten signifikant assoziiert war mit dem Vorhandensein einer Arteriosklerose der A. carotis (odds ratio, 1,6 [95 %-CI, 1,1–2,4]) und auch der kumulativen Plaquefläche (odds ratio, 1,4 [95 %-CI, 1,0–1,9]).

Eine kurze (< 7 Stunden) bzw. intermediäre (7–9 Stunden) Schlafdauer waren nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert, genauso wenig eine berichtete Tagesmüdigkeit (1). In einer Querschnittsstudie an 1.404 Patienten (mittleres Alter 63 Jahre) aus der Region Korinth, Griechenland zeigte sich hingegen die Wasserhärte invers korreliert mit dem Vorhandensein von Karotisplaques. Personen in einem Gebiet mit niedriger Trinkwasserhärte hatten im Vergleich zu Personen, die in einem Gebiet mit höherer Wasserhärte lebten, signifikant weniger häufig Karotisplaques (19 % vs. 25,5 %, $p < 0,01$) (2).

Eine internationale Arbeitsgruppe erstellte eine systematische Übersicht zum Stellenwert des Plaquescreening mit Karotisultraschall in der kardiovaskulären Risikoprädiktion. Neben unterschiedlich und schwer vergleichbaren Beobachtungsstudien wurden zwei schwedische randomisierte Studien identifiziert mit insgesamt 7.064 Teilnehmern. Diese analysierten eine Intervention mit Visualisierung arteriosklerotischen Veränderungen der A. carotis für Patient und Hausarzt gegenüber einer Kontrollgruppe hinsichtlich der Entwicklung etablierter kardiovaskulärer Risiko-Scores sowie der Adhärenz zu medikamentöser Therapie. Beide Studien zeigten übereinstimmend eine Abnahme des errechneten kardiovaskulären Risikos im kurz- und mittelfristigen Verlauf sowie verbesserte Adhärenz zur medikamentösen Therapie (u. a. höhere Rate der Einnahme eines Statins) (3). Ganz aktuell wurde, wiederum aus Schweden, ein weiterer randomisierter Vergleich publiziert (VIPVIZA-Studie), mit Präsentation arteriosklerotischer Veränderungen ihrer Halsschlagadern an die der Interventionsgruppe zugewiesenen Teilnehmer eines Vorsorgeprogramms ($n = 3.154$; Alter 40–60 Jahre). Hier konnte in einer Beobachtungszeit von 3 Jahren jedoch keine Reduktion der Progression arteriosklerotischer Plaques, gemessen anhand der totalen Plaquefläche, in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (4).

1.1.2 Analyse von Dopplerfrequenzspektren

In einer retrospektiven Auswertung von 357 Patienten mit pathologischen Flussprofilen mindestens einer Vertebralarterie wurde bei 49 Patienten mit korrespondierender DSA untersucht, inwiefern eine detaillierte Flussanalyse eine ipsilaterale vorgeschaltete hochgradige Subclaviastenose von einem Verschluss unterscheiden lässt. Im Falle eines retrograden Flusses lag die diagnostische Genauigkeit (richtig positive und richtig negative Befunde zusammengenommen) für die Vorhersage eines Verschlusses bei 85,2 %. Im Falle eines Pendelflusses konnte in Verbindung mit einer Diameterbestimmung

der Vertebralarterien (Grenzwert $> 3,8$ mm) eine diagnostische Genauigkeit von 83,7 % erreicht werden (5).

Eine kleine Studie ($n = 30$) aus den USA untersuchte den Stellenwert einer Analyse des Flussmusters in der A. carotis communis für die Differenzierung von low-flow/low-gradient Aortenklappenstenosen. Im Vergleich solcher Patienten, die abschließend mit tatsächlich hochgradiger Aortenklappenstenose diagnostiziert wurden und solcher Patienten mit pseudo-hochgradigen Stenosen zeigte sich die Akzelerationszeit in der A. carotis in manchem Falle hilfreich. Bei einem Grenzwert der Akzelerationszeit von 80 ms betrug Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer tatsächlich hochgradigen, low-flow/low-gradient Aortenklappenstenose jeweils 83 % (6).

In einer weitaus größeren, aber retrospektiven Auswertung von 1.320 Patienten, die eine Echokardiographie und eine Duplexsonographie der Karotiden erhalten hatten, wurden von Meyer et al. aus Göttingen auf Flussprofile der Karotiden identifiziert, die auf signifikante Aortenklappenpathologien hinweisen können (**Abbildung 1**) (7). Aus der Kohorte wiesen 4,6 % bzw. 7,6 % eine moderate-schwere Aortenklappenstenose bzw. -insuffizienz auf. Während erwartungsgemäß ein parvus et tardus-Profil in A. carotis communis/interna mit dem Vorliegen relevanter Aortenklappenstenosen assoziiert waren, wurden in der bezüglich Kovariaten adjustierten Analyse auch Flusscharakteristika ausgemacht, die hinweisend auf eine Aortenklappeninsuffizienz sein können. Dies waren der Verlust der dikroten Kerbe (Odds ratio 15,4, 95 % OR 102,1, 95 %-CI 12,4–839,4, $p < 0,001$), eine zweigipflige Flusskurve i. S. eines „pulsus bisferiens“ (OR 10,8, 95 %-CI 3,2–33,9, $p < 0,001$) sowie die diastolische Flussumkehr (OR 15,4, 95 %-CI 3,2–74,6, $p < 0,001$) in A. carotis communis/interna. Die Analyse der Flussprofile der A. carotis externa brachte diesbezüglich keinen Zusatznutzen.

1.1.3 Paragangiome

Eine retrospektive chinesische Studie analysierte anhand einer großen Zahl von Patienten ($n = 66$, 67 Läsionen) sonographische Charakteristika von Paragangiomen (Glomustumoren) der A. carotis im Vergleich zu Schnittbildgebung und intraoperativem Befund. Die Tumoren waren typischerweise im Bifurkationsbereich lokalisiert, mit bei fortschreitendem Wachstum zirkulärer Ausdehnung um die Arterie und Aufspreizung des Winkels zwischen A. carotis interna und externa (**Abbildung 2**). Die sonographische Textur war typischerweise homogen echoarm, scharf abgegrenzt, duplexsonographisch hypervaskularisiert. Ein Durchmesser von $> 3,1$ cm zeigte eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Prädiktion eines ungünstigen operativen Befundes (Grad III in der sog. Shamblin-Klassifikation) (8).

Ebenfalls aus China stammt eine Studie, die die Shear-Wave-Elastographie für die Prädiktion des Malignitätsrisikos von Paragangiomen der A. carotis analysierte. 22 Tumoren bei 16 Patienten wurden untersucht, von denen 3 letztendlich maligne waren. Das gemessene Elastizitätsmodul (in kPa) als Ausdruck der Gewebefestigkeit nahm mit zunehmender Tumorausdehnung zu. Bei einem Cut-off von 124,9 kPa war die Methode hoch sensitiv (100 %) und spezifisch (94,7 %) für die Detektion maligner Paragangiome (9).

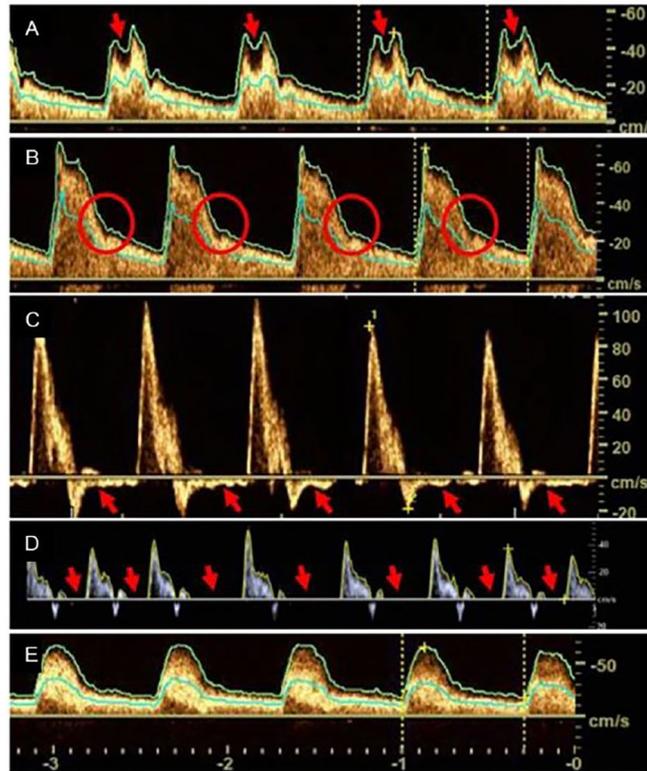


Abb. 1: PW-Doppler-Kurven hinweisend auf Aortenklappenpathologien. A, pulsus bisferiens; B, Verlust der dikroten Kerbe im absteigenden Schenkel der Kurve; C, diastolische Flussumkehr; D, diastolischer Nullfluss; E parvus et tardus-Profil. Meyer et al., *Ultrasound J.* 2023 Jun 7;15(1):29. (7)



Abb. 2: Sonographischer Befund eines Paraganglioms (carotid body tumor, CBT) der A. carotis im Längsschnitt und Querschnitt im B-Bild-Modus, Hypervaskularisation in der Farbduplexsonographie. ICA, internal carotid artery; ECA, external carotid artery. Zhiqiang et al., *BMC Med Imaging.* 2024 Jan 3;24(1):10. (8)

1.1.4 Synkopenabklärung

Eine Studie türkischer Notfallmediziner analysierte den diagnostischen Stellenwert eines umfassenden Ultraschallprotokolls in der Abklärung von Synkopen (whole-body ultrasonography for syncope, WHOBUS) (10). Die Untersuchung umfasste 152 Patienten, die jeweils eine Ultraschalluntersuchung von Halsgefäßen, Herz, Lunge, Abdomen inkl. V. cava inferior sowie eine Kompressionssonographie der proximalen tiefen Beinvenen umfasste. Die Untersuchungsdauer betrug im Schnitt 14 min (Spanne 12–16 min). Ein inspiratorischer Kollaps der V. cava inferior wurde bei ca. zwei Dritteln der

Patienten gefunden. Hingegen wurden tiefe Venenthrombosen bei insgesamt nur 4 Patienten und signifikante Karotisstenosen- bzw. Verschlüsse bei 12 Patienten detektiert. Bei etwa einem Drittel der Patienten wurde mit dem Ultraschallbefund die mutmaßliche Ätiologie der Synkope erklärt, bei 23 % der Patienten resultierte aus der WHOBUS-Untersuchung eine therapeutische Konsequenz mit spezifischer medikamentöser oder chirurgischer Therapie. Eine Entscheidung für oder gegen eine stationäre Aufnahme wurde auf Basis der Untersuchung in 13 % der Fälle geändert.

Kommentar: Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren tragen multifaktoriell zur Entstehung der Arteriosklerose bei. Der Karotisultraschall hat als sog. Risikomodifikator nach wie vor einen Stellenwert in der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Wenn die Untersuchung erfolgt, erscheint die Visualisierung des Bildbefundes für den Patienten sinnvoll. Auch abseits der Graduierung von Karotisstenosen kann der Beurteilung der Dopplerfrequenzprofile eine Bedeutung zu kommen, etwa in der Detektion von Klappenpathologien des linken Herzens. Hingegen hat die Ultraschalldiagnostik der supraaortalen Arterien in der Synkopenabklärung keinen nachgewiesenen Nutzen.

1.2 Abdominelle Arterien

1.2.1 Aorta abdominalis

Ob es sinnvoll ist, wenn man ein Bauchaortenaneurysma (BAA, Durchmesser > 3,0 cm) bei einem Patienten detektiert, auch dessen erstgradigen Verwandte einem BAA-Screening zu unterziehen, untersuchte eine aufwendige schwedische Studie (11). Über nationale Register wurden erwachsene Verwandte von BAA-Patienten sowie von gematchten Kontrollen identifiziert und zu einer Ultraschalluntersuchung eingeladen. Zwei Drittel der angefragten Personen nahmen dieses Angebot an. Gegenüber Kontrollen zeigte sich bei männlichen Verwandten von BAA-Patienten eine 2,4-fach erhöhte Prävalenz von Aortenpathologien (3,4 vs. 1,4 %), bei den weiblichen Verwandten war kein solcher Unterschied nachweisbar (0,7 vs. 0,5 %).

Eine Studie neuseeländischer Autoren untersuchte, inwiefern eine anteroposteriore (a.p.) Durchmessermessung im Sagittalschnitt und eine transversale Durchmessermessung in koronarer Schnitfführung gegenüber der am häufigsten angewandten a.p.-Messung im Querschnitt Vorteile bringt. Die Ultraschalldaten von 325 Patienten wurden retrospektiv mit korrespondierenden CT-Daten verglichen. Der mittlere transversale bzw. sagittale a.p.-Durchmesser im Ultraschall waren vergleichbar (im Mittel $48,7 \pm 10,5$ mm und $48,9 \pm 9,9$ mm). Der mittlere koronare Durchmesser betrug hingegen $53,9 \pm 12,8$ mm, der maximal sonographisch gemessene Durchmesser $54,3 \pm 12,6$ mm. Der mittlere CT-Durchmesser lag bei $55,6 \pm 12,7$ mm. Der Korrelationskoeffizient (Werte zwischen -1 und +1, wobei +1 einer maximalen Übereinstimmung entspricht) betrug 0,9 (max. Ultraschalldurchmesser/max. CT-Durchmesser bzw. koronarer Ultraschalldurchmesser/max. CT-Durchmesser) bzw. 0,8 (beide a.p.-Durchmesser/max. CT-Durchmesser). Die Autoren schlussfolgern, dass die koronare Ultraschallmessung vorteilhaft sein könnte in der sonographischen Verlaufsbeobachtung von Bauchaortenaneurysmen (12).

Eine systematische Übersicht/Metaanalyse verglich die Reproduzierbarkeit verschiedener Methoden der sonographischen Durchmesserbestimmung von infrarenalen Bauchaortenaneurysmen. Die Methoden "outer to outer" (OTO), "inner to inner" (ITI), und "leading edge to leading edge" (LELE) der anteroposterioren Durchmesserbestimmung im Querschnitt wurden in insgesamt 12 Studien mit einer mittleren Probandenanzahl von 52 (10–215) bezüglich Intra- und Interobserver-Agreement verglichen (**Abbildung 3**). Die summierte Schätzung der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern betrug $0,182 \pm 0,440$ (OTO), $0,170 \pm 0,554$ (ITI) bzw. $0,437 \pm 0,419$ (LELE) in einer sog. Bland-Altman-Analyse (niedrigere Werte entsprechen einer besseren Übereinstimmung). Somit schnitt die LELE-Methode am schlechtesten ab, jedoch zeigte sich in einer Sensitivitätsanalyse mit Einschluss von Studien ab 2010 ein gegenteiliges Ergebnis mit Werten von $0,283 \pm 0,603$ (OTO), $0,264 \pm 0,690$ (ITI) bzw. $0,131 \pm 0,545$ (LELE). Die Unterschiede zu den jeweils anderen Methoden waren jedoch in keiner der Analysen signifikant. Die untersuchten Studien waren gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Heterogenität, sowohl Patienten und Untersucher als auch technische Ausstattung und Ultraschallprotokolle betreffend (**13**).

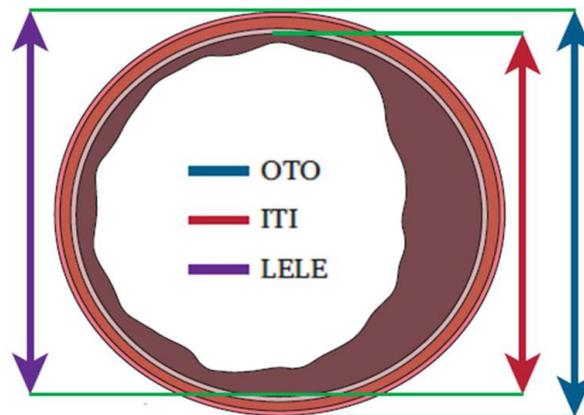


Abb. 3: Verschiedene Modi der Durchmesserbestimmung der Aorta abdominalis: "outer to outer" (OTO), "inner to inner" (ITI), und "leading edge to leading edge" (LELE). Bissacco et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023;66(5):620-631. (**13**)

Eine holländische Studie untersuchte die diagnostische Güte der Sonographie in der Erkennung von inflammatorischen Bauchaortenaneurysmen im Vergleich zur CT. Von insgesamt 157 Patienten mit BAA wurde ein typischer periaortaler Saum bei 8 Patienten (5,1 %) gefunden, bei 2 Patienten war die Sonographie inkonklusiv. Die holländischen Autoren berichteten eine Sensitivität und Spezifität der Ultraschalluntersuchung von 100% und 98,7 % für die Unterscheidung von inflammatorischen und nicht inflammatorischen Bauchaortenaneurysmen (**14**).

Von zahlreichen Studien zur biomechanischen Charakterisierung von Bauchaortenaneurysmen mit sonographischen Methoden (u. a. mit 3D-Ultraschall, Kontrastmittelultraschall) sei nur eine Studie hervorgehoben, die sich mit der elastischen Deformierbarkeit (ED) der Aorta abdominalis für die Erkennung eines persistent hohen Druckes im Aneurysmasack nach Stentprothesenversorgung (endovascular aortic repair, EVAR) von Bauchaortenaneurysmen beschäftigte (**15**). Van Genderen et al. aus den Niederlanden machten sich in dieser Studie zur Bestimmung der ED den Split-Screen-Modus zunutze. Es wurde ein B-Bild der Aorta im Querschnitt mit

normalem Druck der Ultraschallsonde auf den Bauch und anschließend das gleiche Bild mit erhöhtem Sondendruck auf dem Bauch des Patienten erzeugt. Um den angewandten Druck zu standardisieren, wurde der Abstand zwischen der Haut und dem oberen Rand der Aorta im zweiten Bild um 25 % verringert (**Abbildung 4**). Zur anschließenden Berechnung der ED der Aorta wurde die folgende Formel verwendet: $ED = (\text{maximaler Durchmesser zwischen Vorder- und Hinterwand der Aorta ohne erweiterten Druck [AP1]} - \text{Durchmesser zwischen Vorder- und Hinterwand der Aorta nach erweitertem Druck [AP2]}) / AP1$, ausgedrückt in Prozent (%). Diese Methode wurde bei 109 Patienten mit unversorgtem BAA, Z. n. EVAR ohne Endoleaknachweis sowie Z. n. EVAR mit Nachweis eines Endoleaks in der CT-Angiographie angewandt. Die ED war in der Gruppe der Patienten nach EVAR ohne Endoleak signifikant höher ($11,3 \pm 5,3$ %) als nach EVAR mit Endoleak ($3,3 \pm 2,9$ %) und bei unbehandelten BAA ($2 \pm 1,5$). Nach Berechnungen der Autoren kann nach EVAR eine ED von mindestens 9,5 % ein Endoleak mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 100 % ausschließen.

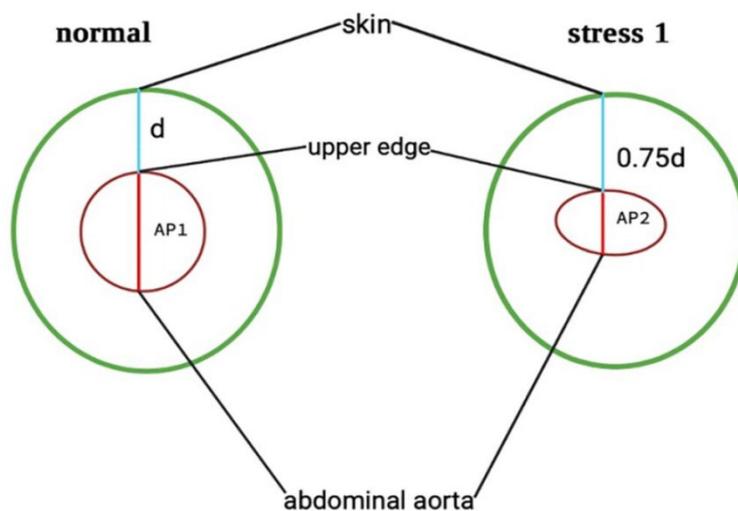


Abb. 4: Studienmethodik zur Bestimmung der elastischen Deformierbarkeit der Aorta nach EVAR. Van Gelderen et al., J Endovasc Ther. 2023 May 11:15266028231172400. (15)

Kommentar: Die aktuell verfügbare Literatur gibt Hinweise darauf, dass die leading edge to leading edge Methode, die am besten reproduzierbare Methode in der Diameterbestimmung von Bauchaortenaneurysmen ist. Da Messunterschiede zwischen verschiedenen Methoden teils > 5 mm betragen können, sollte der Ultraschallbefund die Angabe zur verwendeten Methode der Diameterbestimmung beinhalten. Die Praktikabilität und Reproduzierbarkeit der Diameterbestimmung in koronarer Schnittführung muss durch weitere Studien unterlegt werden, ebenso der diagnostische Nutzen der Bestimmung der elastischen Deformierbarkeit der Bauchaorta in der EVAR-Nachsorge. Bis zu 5 % der Bauchaortenaneurysmen haben eine inflammatorische Komponente, sodass angesichts der in der Regel resultierenden Therapiekonsequenz bei der Untersuchung auf das Vorhandensein eines inflammatorischen, in der Regel ventrolateral der Bauchschlagader lokalisierten Pannus geachtet werden sollte.

1.2.2 Renoviszereale Arterien

Zwei Studien beschäftigten sich mit dem Einsatz verschiedener sonographischer Methoden in der Beurteilung der Nierentransplantatfunktion. Eine chinesische Studie zeigte auf Basis einer retrospektiven Analyse, dass sowohl die intrarenale RI-Messung (erhöhte Werte) als auch verschiedene Parameter der quantitativen Kontrastmittelsonographie (u. a. geringere maximale Intensität der Anreicherung, reduzierte mittlere Transitzeit) eine verzögerte Graft-Funktion vorhersagen, wenn die Ultraschalluntersuchung am ersten postoperativen Tag durchgeführt wird (16). Eine türkische Studie untersuchte hingegen verschiedene Methoden der Perfusionsanalyse (Duplex, Power-Doppler, superb microvascular imaging (SMI)) hinsichtlich ihrer Aussagekraft in der Vorhersage des chronischen Transplantatschadens (17). Während der Power-Doppler die höchste Sensitivität aufwies, hatte das SMI die höchste Spezifität bei der Unterscheidung von hohen und niedrigen Scores des Transplantatschadens in den korrespondierenden Biopsien.

Weitere Studien beschäftigten sich mit Änderungen der systolischen Flussgeschwindigkeiten nach endovaskulären Eingriffen an der Aorta abdominalis (EVAR) und der Nierenarterie (Stenting). In einer Analyse von insgesamt 1.411 renoviszeralen Ästen nach fenestrierter EVAR fanden Sulzer et al. keine signifikanten Unterschiede der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit infolge der Implantation der bridging stent grafts (Truncus coeliacus, 135 cm/s vs. 141 cm/s; A. mesenterica superior, 128 cm/s vs. 125 cm/s; Nierenarterien, 90 cm/s vs. 83 cm/s) (18).

Ein Modell zur Vorhersage einer adäquaten Blutdrucksenkung nach Stentangioplastie der Nierenarterien wurde anhand von Parametern der präinterventionellen Duplex- und Kontrastmittelsonographie von 35 Patienten (42 mittels Stenting behandelte Nierenarterien) entwickelt (19). Ein CEUS-basiertes Modell zeigte hier die deutlich höhere diagnostische Aussagekraft (Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse 0,82, Spezifität 79 %). In Kombination mit klinischen Parametern (Dauer der Hypertonie, Vorhandensein eines Diabetes mellitus) konnte die Vorhersagekraft weiter gesteigert werden (Fläche unter der Kurve 0,92).

Kommentar: Neben den etablierten duplexsonographischen Kriterien, insb. das parvus et tardus Flussprofil in den intrarenalen Ästen der Nierenarterie mit signifikanter Seitendifferenz des Resistive-Index, kann bislang kein diagnostisches Verfahren überzeugend den Nutzen einer Revaskularisation der Nierenarterie vorhersagen. Noch schwieriger ist dies bei Transplantatnierenarterien, da die RI-Bestimmung im Seitenvergleich als diagnostisches Kriterium wegfällt. Gleichwohl ist die multimodale Ultraschalluntersuchung zentral in der Nachsorge nach Nierentransplantation. Auch nach komplexer Stentprothesenversorgung der Aorta abdominalis kann duplexsonographisch die Beurteilung der Ostien der renoviszeralen Arterien erfolgen.

1.3 Beinarterien

1.3.1 Beurteilung der Wadenmuskeldurchblutung

In einem Research Letter ging eine Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Erlangen der Frage nach, ob die Bestimmung mikrozirkulatorischer Parameter der Wadenmuskulatur mittels der Methode der multispektralen optoakustischen Tomographie (MSOT) eine Beurteilung des Schweregrads einer PAVK ermöglicht (20). In einem Fall-Kontroll-Design wurden Patienten mit angiographisch gesicherter PAVK (zwei Subgruppen, Claudicatio intermittens sowie CLTI) und Kontrollen untersucht. Vor und nach einer standardisierten Belastung der Wadenmuskulatur erfolgte die MSOT-Messung der Wadenmuskulatur. Der mittels MSOT bestimmte Gehalt an oxygeniertem Hämoglobin (HbO_2) ließ vor Belastung eine Differenzierung von Probanden mit normaler Durchblutung und CLTI mit einer Sensitivität und Spezifität von 96 % und 42 % zu (MSOT Cut-off: 141 arbitrary units). Die Werte nach Belastung unterschieden sich signifikant zwischen Kontrollen und PAVK-Patienten, jedoch nicht zwischen Patienten mit Claudicatio intermittens und CLTI. Abnehmende mittlere HbO_2 -Werte gingen einher mit abnehmenden Werten des Knöchel-Arm-Index.

Einen anderen Ansatz zur Bestimmung der Wadenmuskelperfusion verfolgte eine Arbeitsgruppe aus den USA. Ältere (55–82 Jahre) Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ($n = 15$, mittlerer Knöchel-Brachial-Index, $0,78 \pm 0,04$) und Kontrollen ($n = 13$) wurden einem 10-minütigen, standardisierten Laufbandtraining unterzogen. Die Perfusion des Gastrocnemius-Muskels wurde analysiert in der quantitativen Kontrastmittel-sonographie bez. der Parameter mikrovaskuläres Blutvolumen (MBV) und mikrovaskuläre Flussgeschwindigkeit (MFV). Während vor der Belastung keine signifikanten Unterschiede bestanden, kam es nach Belastung nur bei Patienten mit PAVK, nicht jedoch bei den Kontrollen zu einer ca. 40%-igen Abnahme des MBV. Umgekehrt war die MFV bei Patienten mit PAVK im Vergleich zu normalen Kontrollen nach Belastung um etwa 60 % höher (21).

Kommentar: Bedeutsamer als die Beurteilung der Durchblutung der Wadenmuskulatur bei Claudicanten mit modernen bildgebenden Methoden der Mikrozirkulation wären Studien zur Durchblutung der Fußmuskulatur für die Diagnostik und Prognosebestimmung der CLTI bei Patienten mit mediasklerotischen Verschlussdrucken.

1.3.2 Beurteilung der Fußdurchblutung

Brasilianische Autoren berichteten über die diagnostische Genauigkeit der dopplersonographisch bestimmten Akzelerationszeit der lateralen Plantararterie in der Diagnostik der kritischen Extremitätenischämie (22). 141 Patienten, davon 71 Diabetiker, insgesamt 198 Beine, wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten mit mediasklerotischen Verschlussdrucken wurden jedoch von der Studie ausgeschlossen. Die klinische Klassifikation im Hinblick auf das Amputationsrisiko erfolgte auf Basis der Wlfi-Klassifikation. Ein moderates/hohes Amputationsrisiko gemäß Wlfi (klinisches Stadium 3/4) wurde durch eine Akzelerationszeit > 145 ms bei Nichtdiabetikern mit einer Sensitivität/Spezifität von 81 bzw. 74 % (area under the curve, AUC 0,87) vorhergesagt, bei Diabetikern mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils

77 % (AUC 0,8). Ein Wifi Grad 3-Ischämie (ABI < 0,4) wurde durch eine Akzelerationszeit > 196 s mit einer Sensitivität und Spezifität von 83/93 % (Nichtdiabetiker) bzw. 88/87 % (Diabetiker) diagnostiziert.

Mit ähnlicher Fragestellung, aber anderem Studiendesign (retrospektiv, Vergleich mit CT-Angiographie) untersuchte eine niederländische Arbeitsgruppe den Stellenwert der maximalen systolischen Akzeleration (MSA) der Knöchelarterien in der Diagnostik der PAVK bei 340 Patienten (40 % Diabetiker) bzw. 619 Extremitäten (23). Die mediane MSA bei asymptomatischen Patienten ohne PAVK-Nachweis betrug 10,6 m/s², Patienten mit Claudicatio intermittens 2,50 m/s² und für Patienten mit CLTI 0,80 m/s². Eine relevante Obstruktion durch den Nachweis einer mindestens 50%-igen Stenose in den jeweiligen Unterschenkelarterien bzw. ihren zuführenden Arterien in der CTA definiert. Eine MSA von 6 m/s² zeigte eine Sensitivität/Spezifität für Obstruktionen von A. tibialis anterior, A. tibialis posterior bzw. A. fibularis von 97/91 %, 91/90 % bzw. 88/74 %. Die diagnostische Genauigkeit war bei Diabetikern und Nichtdiabetikern vergleichbar.

Die Arbeitsgruppe um Normahani aus London, UK, untersuchte in einer sekundären Analyse der TrEAD (Testing for arterial disease in diabetes)-Studie mit prospektivem 12-Monats-Follow-up den Vorhersagewert verschiedener bettseitig anzuwendender Verfahren der Durchblutungsmessung für die Wundheilung diabetischer Ulzera **(24)**. Bei knapp über der Hälfte der eingeschlossenen Patienten konnte eine Wundheilung beobachtet werden. Den höchsten negativen prädiktiven Wert für eine ausbleibende Wundheilung hatte der sog. PAD-Scan (podiatric ankle duplex scan: qualitative Analyse des Dopplerfrequenzspektrums; monophasisches Spektrum oder biphasisches Spektrum mit Risikomerkmale), den höchsten positiven prädiktiven Wert für eine ausbleibende Wundheilung hatten die tcPO₂-Messung (< 20 mmHg) und ein Zehen-Arm-Index von < 0,2. Insgesamt zeigte kein einzelner Test eine akzeptable Balance zwischen Sensitivität und Spezifität. In einer weiteren Analyse konnte die Gruppe zeigen, dass der PAD-Scan auch das kosteneffektivste Verfahren der PAVK-Diagnostik bei Patienten mit diabetischem Fuß **(25)**. In einer Modellierung verringerte der Einsatz dieses Tests die Zahl der Amputationen um 24 % und die Zahl der kardiovaskulären Todesfälle um 10 % über 5 Jahre im Vergleich zum Zehen-Arm-Index (nächstbeste Alternative).

Auch die Analyse von Dopplerfrequenzprofilen der Knöchelarterien mittels künstlicher Intelligenz wurde in verschiedenen Studien untersucht. Exemplarisch sei eine Studie der Mayo Clinic, Rochester, U.S., vorgestellt, die die Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen auf Basis der mittels KI kategorisierten Dopplerfrequenzprofile der Knöchelarterien bei 10.437 Patienten mit PAVK-Verdacht bestimmte. Alle Patienten hatten eine Knöchel-Arm-Index-Untersuchung erhalten. Die Kohorte wurde aufgeteilt in ein Trainings-Set (60 %), ein Validierungsset (20 %) und ein Set für Subgruppenanalysen (20 %). Ein „deep neural network“ wurde mit den Dopplerprofilen der A. tibialis posterior trainiert, schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte extremitätenbezogene Ereignisse sowie Todesfälle in einem Zeitraum von 5 Jahren vorherzusagen. Die Patienten wurden dann in Gruppen auf der Grundlage der Quartile der KI-basierten Vorhersage-Scores kategorisiert. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten wurde eine unabhängige Vorhersage von Todesfällen (Hazard Ratio [HR], 2,44 [95 %-CI, 1,78–3,34]), schweren kardialen Ereignissen (HR, 1,97 [95 %-CI, 1,49–2,61])

und schwerwiegenden extremitätenbezogenen Ereignissen (HR, 11,03 [95 %-CI, 5,43–22,39]) nach 5 Jahren nachgewiesen.

Kommentar: Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die doppler-, besser duplexsonographische Beurteilung der Flussprofile der Knöchelarterien bzw. im Einzelfall auch der pedalen Arterien die wichtigste Methode für die Detektion der PAVK insb. vom Unterschenkeltyp bei mediasklerotischen Verschlussdrucken darstellt. Dass neben der Schweregradbeurteilung einer arteriellen Durchblutungsstörung für die Abschätzung der Wundheilung dies auch prognostische Bedeutung hat, ist aus verschiedensten Studien bekannt und nun auch mit Methoden der künstlichen Intelligenz untermauert.

1.3.3 Abklärung peripherer Embolien

Periphere embolische Ereignisse betreffen häufig die Arterien der unteren Extremitäten. Experten des American College of Radiology gaben konsentierete Empfehlungen für den Einsatz bildgebender Methoden in der Abklärung (Emboliequellensuche) solcher Ereignisse (**Tabelle 1**) (26). Dabei wurde die Strahlenbelastung der einzelnen Methoden berücksichtigt. Die hohe diagnostische Güte der KM-verstärkten CT des Herzens für die Detektion von Thromben des linken Herzens sowie Klappenvegetationen wurde hervorgehoben, genauso die eingeschränkte Sensitivität der transthorakalen Echokardiographie für die Detektion kardialer Thromben im Vergleich zur TEE und die limitierte Datenlage für den diagnostischen Nutzen der CT-Angiographie der thorakalen und abdominellen Aorta. Am Ende wurde der komplementäre Einsatz jeweils einer kardialen Bildgebung und einer Schnittbildgebung der thorakalen/abdominellen Aorta empfohlen. Hinweise zur erweiterten Ursachen-suche (Detektion von Herzrhythmusstörungen, Identifizierung von thrombophilen Diathesen, Malignom-Screening) enthält das Dokument nicht.

Methoden	Empfehlungskategorie	Strahlenbelastung
Transthorakale Echokardiographie	Gewöhnlich angemessen	0
Transösophageale Echokardiographie	Gewöhnlich angemessen	0
MRT/MRA Thorax/Abdomen/Becken mit KM	Gewöhnlich angemessen	0
Kardio MRT mit oder ohne KM	Gewöhnlich angemessen	0
CT/CTA Thorax/Abdomen/Becken mit KM	Gewöhnlich angemessen	☼☼☼☼☼
Kardio CT mit oder ohne KM	Gewöhnlich angemessen	☼☼☼☼
MRT/MRA Thorax /Abdomen/Becken ohne	Kann angemessen sein	0
Duplexsonographie abdominelle Gefäße	Gewöhnlich unangemessen	0
Intraarterielle Aortographie (DSA)	Gewöhnlich unangemessen	☼☼☼☼☼

☼☼☼☼, 10–30 mSV; ☼☼☼☼☼ 30–100 mSV.

Tab. 1: ACR Appropriateness criteria für die Abklärung peripherer arterieller Embolien. Expert panels on vascular imaging and cardiac imaging. Parenti et al., J Am Coll Radiol. 2023;20(5S):S285-S300. (26)

Kommentar: In der hier dargestellten radiologischen Perspektive auf die Abklärung arterieller Embolien werden bedeutsame diagnostische Aspekte, etwa Herzrhythmusstörungen, erworbene thrombophile Diathesen und Malignomerkrankungen nicht im erforderlichen Umfang thematisiert. Die Kombination einer sensitiven kardialen Bildgebung mit einer schnittbildgebenden Darstellung der Aorta bzw. vorgeschalteten Arterien-segmente ist

rational in der Emboliequellensuche. Im Einzelfall kann aber, im Gegensatz zur Empfehlung im vorgestellten Dokument, auch die Duplexsonographie hilfreich sein in der ätiologischen Einordnung arterieller Embolien.

1.4 Venen

1.4.1 Venöse Hämodynamik der unteren Extremitäten

Verschiedene Studien untersuchten den Zusammenhang von statischen Störungen des Fußgewölbes (Plattfuß, Hohlfuß) und chronisch venöser Insuffizienz bzw. venöser Hämodynamik der unteren Extremitäten. So fanden türkische Autoren in einer Fall-Kontroll-Studie (29 Patienten mit bilateralem Pes planus und 30 Patienten mit regelrechtem Fußgewölbe) Hinweise auf eine Assoziation zwischen einem Pes planus und klinischen bzw. duplexsonographischen Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz (27). Hingegen fand eine Arbeitsgruppe aus Frankreich keine Unterschiede der maximalen Blutflussgeschwindigkeit der tiefen Unterschenkelvenen nach Aktivierung der plantaren Muskelpumpe durch Verlagerung des Körpergewichts bei Probanden mit ($n = 26$, 13 mit Hohlfuß, 13 mit Plattfuß) und ohne ($n = 26$) Pathologien des Fußgewölbes (28). Dieselbe Kohorte wurde auch mittels strain-gauge-Plethysmographie untersucht unter verschiedenen Provokationsbedingungen (Zehenflexion, Laufbandbelastung mit und ohne Schuhe bzw. Einlegesohlen) (29). Es erfolgte eine Messung der Druckbelastung der Fußsohle, plethysmographisch wurde die Ejektionsfraktion am Anteil des venösen Volumens (vEF) bestimmt. Auch in dieser Konstellation gab es keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen, wenn auch mit Einlegesohlen eine Erhöhung der vEF bei Patienten mit Fußdeformitäten nachgewiesen wurde. Interessanterweise konnte mit Zehenflexion eine vEF von etwa 20 % erreicht werden, verglichen mit einer vEF von 100 % bei Laufbandbelastung.

Die sog. VARISPORT-Studie untersuchte den Einfluss von hoher körperlicher Aktivität (definiert als mind. 8 h starke sportliche Belastung/Woche) auf venöse Symptomatik, Morphologie und Hämodynamik, verglichen mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen (30). Beide Gruppen beinhalteten 119 Patienten. Die Probanden mit hoher körperlicher Aktivität hatten signifikant größere Durchmesser der tiefen wie auch der oberflächlichen Venen (exemplarisch: V. poplitea $10,85 \pm 1,78$ mm vs. $9,79 \pm 1,86$ mm), darüber hinaus war die Rate an duplexsonographisch nachgewiesenem Reflux der epifaszialen Venen signifikant höher in der Gruppe der Sportler (exemplarisch: V. saphena magna 9,2 vs. 3,5 %). Während keine Unterschiede bez. venöser Symptome zu Tage traten, wiesen doch Sportler signifikant häufiger sichtbare Varizen auf (CEAP C2: 20,6 vs. 5,9 %).

1.4.2 Pathologien abdomineller/pelviner Venen

Eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung der Beckenvene wurde durchgeführt bei 51 Patienten mit bds. chronisch venöser Insuffizienz (CEAP C3-6). Das Ausmaß einer iliakalen Venenobstruktion (IVO) wurde in 3 Schweregrade eingeteilt und korreliert mit dem duplexsonographisch bestimmten Ausmaß des Refluxes der Beinvenen (ausgedrückt als

Summenscore refluxiver Venensegmente). Im oberflächlichen und Perforansvenensystem gab es keinen Zusammenhang mit dem Grad der IVO. Jedoch stand ein venöser Reflux der tiefen Beinvenen in signifikantem Zusammenhang mit signifikanter IVO (Obstruktion $\geq 50\%$; OR, 6,44; 95 %-CI, 2,19–18,93; $P = 0,001$) und kritischer IVO (Obstruktion $\geq 80\%$; OR, 4,57; 95 %-CI, 1,70–12,27; $P = 0,003$). Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen IVO-Grad und Reflux in den tiefen Oberschenkelvenen ($P < 0,001$) und der Kniekehlenvene ($P = 0,008$) festgestellt. Signifikante Läsionen traten signifikant häufiger in der linken Extremität auf (OR, 5,76; 95 %-CI, 2,46–13,50; $P < 0,001$).

Patientinnen mit pelvinem Stauungssyndrom ($n = 162$), davon 40 mit duplexsonographisch nachgewiesener Stenose der linken Nierenvene wurden in einer U.S.-amerikanischen Studie untersucht hinsichtlich der Auswirkungen der Stenosierung auf die Funktion der linken Niere. Alle Patientinnen unterliefen neben der duplexsonographischen Diagnostik eine ausführliche laborchemische Untersuchung der Nierenfunktion, Urindiagnostik bez. Hämaturie und Proteinurie und vor allem auch dynamische Nierenszintigraphie. Von den 40 Patientinnen waren 26 symptomatisch, 14 asymptomatisch. Duplexsonographisch hatten alle Patientinnen einen Reflux der linken Ovarialvenen, 8 Patienten wiesen Zeichen einer Nussknacker-Pathologie mit sehr spitzem aortomesenterialen Winkel auf. Bei keiner der Patientinnen wurden jedoch laborchemisch oder szintigraphisch Störungen der Nierenfunktion gefunden.

Kommentar: Genau so wenig wie statische Störungen des Fußgewölbes einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die venöse Funktion der unteren Extremitäten haben, resultieren bildgebend dargestellte Einengungen der linken Nierenvene im Kontext pelviner Stauungssyndrome in einer Funktionsstörung bzw. Schädigung der linken Niere. Hingegen könnte regelmäßige sportliche Aktivität in hohem Umfang einen Risikofaktor für die Entwicklung einer epifaszialen Veneninsuffizienz darstellen.

1.5 Mikrozirkulation

1.5.1 Kapillarmikroskopie bei Vaskulitiden

Zwei Studien untersuchten Kinder mit Kawasaki-Syndrom mittels Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes. In einer Studie wurden 32 Kinder (17 Jungen, Durchschnittsalter 3 Jahre) mit akutem KWS, 17 Kinder mit KWS in der Rekonvaleszenzphase nach Immunglobulinbehandlung sowie 32 Kontrollen eingeschlossen (31). Bei Patienten mit akutem KWS fanden sich erweiterte Kapillaren (9,3 %), Verästelungen (9,3 %) und Kapillarblutungen (6,2 %). Die Kapillardichte war in der akuten Phase (38,6 %) im Vergleich zur subakuten/konvaleszenten Phase (25,4 %) (p -Wert $< 0,001$) und zu den Kontrollen (0 %) (p -Wert = 0,03) deutlich reduziert. Eine Korrelation zwischen der Beteiligung der Koronararterien und der mittleren Kapillardichte wurde nicht nachgewiesen.

Übereinstimmende Ergebnisse erbrachten eine weitere Studie, die Kapillarmorphologie am Nagelfalz von 31 Patienten mit KWS und 30 gesunden Kontrollen verglich. Bei 21 Patienten mit KWS, jedoch nur 4 Patienten aus der Kontrollgruppe wurden abnorme Kapillardurchmesser festgestellt. Die häufigste

Anomalie war eine unregelmäßige Dilatation bei 11 (35,4 %) KWS-Patienten bzw. bei 4 Kontrollen (13,3 %). Im Gegensatz zur vorgenannten Studie wurde eine positive Korrelation zwischen der Beteiligung der Herzkranzgefäße und pathologischen Befunden in der Kapillarmikroskopie berechnet (Korrelationskoeffizient 0,65, $p < 0,03$). Die Sensitivität und Spezifität der Kapillarmikroskopie für die Diagnose eines KWS wurden mit 84,0 % (95 %-CI: 63,9–95,5 %) bzw. 72,2 % (95 %-CI: 54,8–85,8 %) angegeben.

Im Gegensatz zu den Veränderungen bei KWS fand eine Fall-Kontroll-Studie gegenüber Kontrollen keine relevanten Unterschiede der Kapillarmorphologie bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden (32).

Kommentar: Wenn auch im Jahr 2023 wieder zahlreiche Studien zur Mikrozirkulationsdiagnostik, insb. auch zur Kapillarmikroskopie, publiziert wurde, so hatten diese doch selten tatsächliche klinische Relevanz. Interessant ist der Einsatz der Kapillarmikroskopie im diagnostischen Work-up vermuteter Vaskulitiden mit Kleingefäßbeteiligung. Während die Methode in der Diagnostik ANCA-assoziiierter Vaskulitiden nicht hilfreich ist, so deuten die Studienergebnisse doch auf einen möglichen diagnostischen Mehrwert der Kapillarmikroskopie bei Kindern mit V. a. Kawasaki-Syndrom.

1.6 Literatur

1. Agudelo C, Ramos AR, Gardener H, Cheung K, Elkind MSV, Sacco RL, et al. Sleep Duration Is Associated With Subclinical Carotid Plaque Burden. *Stroke*. 2023;54(9):2347-55.
2. Vogiatzi G, Lazaros G, Oikonomou E, Kostakis M, Kypritidou Z, Christoforatu E, et al. Impact of drinking water hardness on carotid atherosclerosis and arterial stiffness: Insights from the "Corinthia" study. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheoresi*. 2023;74:32-8.
3. **Sebastian SA, Co EL, Tidd-Johnson A, Chowdhury S, Jain E, Davidson M, et al. Usefulness of Carotid Ultrasound Screening in Primary Cardiovascular Prevention: A Systematic Review. *Current problems in cardiology*. 2024;49(1 Pt C):102147.**
4. **Nyman E, Grönlund C, Vanoli D, Liv P, Norberg M, Bengtsson A, et al. Reduced progression of carotid intima media thickness by personalised pictorial presentation of subclinical atherosclerosis in VIPVIZA-A randomised controlled trial. *Clinical physiology and functional imaging*. 2023;43(4):232-41.**
5. Chen SP, Zhong Z, Tu DP. Subtypes of the Completely Reversed Flow Waveform in Vertebral Artery Can Help to Differentiate Subclavian Artery Occlusion from Severe Stenosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(1).
6. Puthenpura M, Alkhalfan F, Ali AF, Rajasekar B, Akintoye E, Fendrikova-Mahlay N, et al. Carotid Duplex Ultrasonography to Assess Severity of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis. *The American journal of medicine*. 2023.
7. Meyer S, Wilde L, Wolf F, Liman J, Bähr M, Maier IL. Doppler flow morphology characteristics of epiaortic arteries in aortic valve pathologies: a retrospective study on a cohort of patients with ischemic stroke. *The ultrasound journal*. 2023;15(1):29.
8. Zhiqiang L, Yihua W, Ying F, Shiwei Z, Xiangzhu Z, Ligang C. The value of color doppler ultrasonography combined with computed tomography angiography and magnetic resonance angiography in the preoperative quantification and classification of carotid body tumors: a retrospective analysis. *BMC medical imaging*. 2024;24(1):10.
9. Zhang X, Zheng Y, Li J, Zhang B. Application of the shear wave elastography in the assessment of carotid body tumors: A preliminary study. *Frontiers in oncology*. 2022;12:1053236.
10. Ucar G, Aksay E, Bayram B, Guzelce MC, Ergun YK. The diagnostic efficiency of whole-body bedside ultrasonography protocol for syncope patients in the emergency department. *The American journal of emergency medicine*. 2023;67:17-23.
11. **Fattahi N, Linné A, Roy J, Stenman M, Svensjö S, Nilsson O, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm (AAA) in first-degree relatives: detecting AAA in adult offspring of AAA patients. *BJS open*. 2024;8(1).**
12. Hill BG, Holloway R, Lim J, Clifford K, Lesche S, Letts J, et al. The correlation between different ultrasound planes and computed tomography measures of abdominal aortic aneurysms. *Australasian journal of ultrasound in medicine*. 2023;26(1):5-12.
13. **Bissacco D, Mandigers TJ, Savaré L, Domanin M, D'Oria M, Ieva F, et al. Editor's Choice - Comparison of the Reproducibility of Ultrasound Calliper Placement Methods in Abdominal Aortic Diameter Measurements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2023;66(5):620-31.**
14. Slijkhuis BGC, Liesker DJ, Konter SAC, Pospel-Nicolai A, Bokkers RPH, Prakken NHJ, et al. Ultrasound for the Detection of Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysms: A Case and Validation Series. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(10).
15. van Genderen OS, van Wissen RC, Hamming JF, van Schaik J, van der Vorst JR. Elastic Deformation Measurement Using Duplex Ultrasound for the Detection of High Aneurysm Sac Pressure Following EVAR. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2023:15266028231172400.
16. Song J, Yao Y, He Y, Lin S, Pan S, Zhong M. Contrast-Enhanced Ultrasonography Value for Early Prediction of Delayed Graft Function in Renal Transplantation Patients. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2023;42(1):201-10.
17. Gürbüz AF, Keven A, Elmalı A, Toru S, Apaydın A, Çeken K. A comparison between the superb microvascular imaging technique and conventional Doppler ultrasound in evaluating chronic allograft damage in renal transplant recipients. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2023;29(2):212-8.
18. Sulzer TAL, Macedo TA, Strissel N, Hesley GK, Lekah A, Tallarita T, et al. Changes in renal-mesenteric duplex ultrasound velocities after fenestrated and branched endovascular aortic aneurysm repair. *Journal of vascular surgery*. 2023;78(5):1162-9.e2.

19. Ran X, Niu GC, Shao YH, Fan FF, Yang M, Lin LT, et al. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of renal perfusion before angioplasty and its predictive value for hypertension. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*. 2023.
20. **Günther JS, Knieling F, Träger AP, Lang W, Meyer A, Regensburger AP, et al. Targeting Muscular Hemoglobin Content for Classification of Peripheral Arterial Disease by Noninvasive Multispectral Optoacoustic Tomography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2023;16(5):719-21.**
21. Prior SJ, Chrencik MT, Christensen E, Kundi R, Ryan AS, Addison O, et al. An exercise stress test for contrast-enhanced duplex ultrasound assessment of lower limb muscle perfusion in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2023.
22. de Castro-Santos G, Gonçalves PEO, Procópio RJ, Dardik A, Navarro TP. Accuracy of the pedal acceleration time to diagnose limb ischemia in patients with and without diabetes using the Wfl classification. *Vascular medicine (London, England)*. 2023;28(1):36-44.
23. Willems SA, Dolfing SG, van Wissen RC, van der Vorst JR, van Schaik J, Schepers A, et al. Diagnostic accuracy of the maximal systolic acceleration to detect peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2023.
24. **Elghazaly H, Howard T, Sanjay S, Mohamed OG, Sounderajah V, Mehar Z, et al. Evaluating the prognostic performance of bedside tests used for peripheral arterial disease diagnosis in the prediction of diabetic foot ulcer healing. *BMJ open diabetes research & care*. 2023;11(2).**
25. Normahani P, Epstein DM, Gaggero A, Davies AH, Sounderajah V, Jaffer U. Cost-effectiveness of Diagnostic Tools to Establish the Presence of Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Annals of surgery*. 2023;277(1):e184-e91.
26. Parenti VG, Vijay K, Maroules CD, Majdalany BS, Koweek LM, Khaja MS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Workup of Noncerebral Systemic Arterial Embolic Source. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2023;20(5s):S285-s300.
27. Karaca Ş B, Ağır H. The relationship between pes planus and venous insufficiency. *Phlebology*. 2023;38(9):628-34.
28. Tsimba L, Rastel D, Dechandon E, Vincent P, Micholet C, Chaigneau C, et al. Effect of dysmorphic plantar arch on venous hemodynamics of the lower limb. *Phlebology*. 2023;38(6):380-8.
29. Tsimba L, Rastel D, Dechandon E, Vincent P, Micholet C, Chaigneau C, et al. Effect of foot stato-dynamic disorders on hemodynamics of the lower limb using strain-gauge plethysmography. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders*. 2023;11(6):1203-12.
30. **Béliard S, Ferreira D, Thomas H, Mouro L, Tordi N. High Physical Activity Volume Is Associated With an Increase in the Calibre of the Lower Limb Veins Without Impact on Functional Discomfort: the VARISPORT Study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2023;66(6):856-63.**
31. Reddy Konda VV, Jindal AK, Nadig PL, Banday AZ, Vinay K, Singh S. Microvascular changes on nailfold capillaroscopy in acute stage of Kawasaki disease-a new diagnostic paradigm for an enigmatic condition. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023.
32. Sullivan MM, Abril A, Aslam N, Ball CT, Berianu F. Nailfold videocapillaroscopy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis research & therapy*. 2024;26(1):4.

2 HOT TOPIC: HANDBESCHWERDEN – DIFFERENTIALDIAGNOSEN AUS ANGIOLOGISCHER SICHT

2.1 Einleitung

2.2 Klinische Untersuchung der Hand

2.3 Grundsätzliches zur klinischen Komplexität der Durchblutungsstörungen der Hände

2.4 Gefäßmedizinische Ursachen von Hand- und Fingerdurchblutungsstörungen

2.5 Funktionelle Durchblutungsstörungen

2.5.1 Raynaud-Phänomen

2.5.2 Akrozyanose

2.6 Arm-Handarterienverschlüsse

2.6.1 Proximale Verschlusstypen

2.6.2 Distale Verschlusstypen

2.6.3 Thrombembolische Arm-, Hand- und Fingerarterienverschlüsse

2.7 Kollagenosen und Vaskulitiden

2.8 Therapieoptionen vaskulärer Komplikationen bei systemischer Sklerose

2.9 Digitale Ulzera

2.10 Pulmonale Hypertonie

2.11 Renale Krise

2.12 Vaskulitiden

2.13 Riesenzellerteriitis

2.14 Kortisonsparende Medikamente

2.15 Panarteriitis nodosa

2.16 Kryoglobulinämische Vaskulitis

2.17 Tumorassoziierte vaskuläre Akrosyndrome

2.18 Traumatische und arbeitsbedingte akrale Durchblutungsstörungen

2.19 Vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom

2.20 Hypothenar- und Thenar-Hammer-Syndrom

2.21 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: keine

2.1 Einleitung

Durchblutungsstörungen der Hände und Finger stellen insofern eine Besonderheit dar, als sie die Einwirkungsmöglichkeiten des betroffenen Individuums auf seine Umwelt und damit verbunden oft auch seine Arbeits- und Erwerbsfähigkeit sowie seine Ausdrucks- und Kommunikationsfähigkeit bedrohen.

Die Hand bildet mit dem Unterarm eine Funktionseinheit. Sie wird gebildet aus 33 Muskeln und i. d. R. 27 Knochen. Die Versorgung erfolgt beiderseits über 2 Arterien (A. radialis und A. ulnaris) und 3 Nerven (N. radialis, N. ulnaris und N. medianus), die aus den spinalen Wurzeln der Segmente C 6–8 entspringen.

Der Wichtigkeit der Hand trägt die doppelte Blutversorgung über die A. radialis und die A. ulnaris Rechnung, die untereinander über den tiefen und oberflächlichen Hohlhandbogen in Verbindungen stehen. Die Doppelversorgung setzt sich nach distal hin über die Aa. palmares superficiales et profundae sowie eine doppelte Fingerarterienversorgung mit jeweils einer radialen und ulnaren Fingerarterie für jeden Finger fort. Es besteht allerdings eine hohe Variabilität der beschriebenen Gefäßversorgung, mit der im klinischen Alltag gerechnet werden muss.

2.2 Klinische Untersuchung der Hand

Die Untersuchung der Hand beinhaltet die Überprüfung der Intaktheit der Haut, ihre Farbe, die Temperatur der Finger, der Palma manus und des Handrückens, der Schweißproduktion, der motorischen und der sensiblen Funktionen, wobei motorisch eine Beweglichkeits- und Kraftprüfung sowie eine feinmotorische Prüfung durchgeführt werden sollte. Die Sensibilität kann durch Berührung, Kalt-Warm-Diskriminationsvermögen, Zwei-Punktdiskriminationsfähigkeit und andere Methoden für unterschiedliche Qualitäten geprüft werden.

Zur Beurteilung des Gefäßstatus dienen die Hauttemperatur, der Pulsstatus, der Allen-Test und die Rekapillarierungszeit.

2.3 Grundsätzliches zur klinischen Komplexität der Durchblutungsstörungen der Hände

Für die Pathologien der Hand gilt, dass sich nur wenige klinische Erscheinungsbilder (Temperaturveränderungen, Farbveränderungen, Gewebeerlust) manifestieren, die praktisch durch das gesamte Spektrum pathophysiologischer Prozesse vermittelt werden können (1). Es ist deshalb immer eine umfassende und akribische Differentialdiagnose erforderlich, um die Ursachen zu erkennen und eine ätiologische korrekt einordnen zu können. Abb. 1 veranschaulicht den Zusammenhang:

Durchblutungsstörungen der Hand und Finger

Wenige klinische
Erscheinungen:

**Nekrosen/Ulzerationen/
Gangrän**
Raynaud-Phänomen
Akrozyanose
Livedo-Zeichnung
Blue fingers
Kälte

Pathophysiologie:

- Funktionell
- Thermisch
- Toxisch
- Medikamentös
- Traumatisch
- Paraneoplastisch
- Entzündlich/inflammatorisch
- Metabolisch
- Thrombembolisch
- Arteriosklerotisch

Abb. 1: Komplexität akraler Durchblutungsstörungen. Klein-Weigel, Klinische Angiologie. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61379-5_104-1. (1)

Bereits an dem einfachen Beispiel eines älteren Menschen, der über sehr störende kalte Hände ohne Verfärbungen klagt, kann eindrücklich demonstriert werden, welchen Umfang die internistisch-angiologische Differentialdiagnose annehmen kann:

Das Symptom könnte ausgelöst werden durch Medikamente, insbesondere β -Blocker und andere Antihypertensiva, Rauchen und andere Drogen, Hypovolämie, Hypotonie, Anämie, Hypothyreose, Essstörungen, Angststörungen, Depressionen, soziale Deprivation, Herzinsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Polyneuropathie, proximale und distale Stenosen der Arterien bei Arteriosklerose, Arterienverschlüsse bei Riesenzellarteriitis, arterielle Thrombembolien, u. a. mehr.

2.4 Gefäßmedizinische Ursachen von Hand- und Fingerdurchblutungsstörungen

Gefäßmedizinische Ursachen von Hand-Armdurchblutungsstörungen lassen sich in funktionelle und anatomisch-fixierte Erkrankungen einteilen:

Funktionelle Erkrankungen beruhen auf einer Störung der Vasomotion, d. h. der normalen Gefäßweitenregulation.

Anatomisch-fixierte Erkrankungen führen über verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu Stenosen und Verschlüssen der Hand- und/oder Fingerarterien.

2.5 Funktionelle Durchblutungsstörungen

Beispiele für funktionelle Störungen sind das Raynaud-Phänomen und die Akrozyanose.

2.5.1 Raynaud-Phänomen

Das Raynaud-Phänomen (RP) ist durch eine intermittierend anfallsartig auftretende Abblässung der Finger, vornehmlich der Langfinger, gekennzeichnet. Im typischen Fall kommt es im Verlauf des Anfallsgeschehens zur sog. Tricolore (blau-weiß-rot), wobei die Rötung einer reaktiven Hyperämie nach Lösen des ursächlichen Vasospasmus entspricht. Die Farbwechsel werden oft von Schmerzen, Dysästhesien, feinmotorischen Einschränkungen begleitet. Die Dauer der einzelnen Attacken ist sehr variabel und jahreszeiten- bzw. temperaturabhängig. Ein RP tritt bei 60 % der Patienten mindestens einmal täglich auf, 10 % der Betroffenen berichten über 1–3 Attacken pro Monat und 1 % über Gelegenheitsattacken (2).

Als Auslöser fungieren Kälte und Nässe, wobei lokale Kälteeinwirkung auf die Akren stärker auslösend wirkt als eine Ganzkörperkühlung.

In Deutschland sind ca. 5–8 % der Bevölkerung betroffen. Die Erkrankung ist in Gebirgsregionen häufiger als im Flachland (3).

Die Ätiologie des Phänomens ist unbekannt. Vermittelt werden die Abblässungen der Haut durch Vasospasmen, die gegenüber der Normalbevölkerung deutlich früher (bei lokaler Fingerkühlung bereits ab einer Temperatur < 25 °C) und deutlich stärker (Gefäßverschluss ab einer Temperatur < 19 °C) ausfallen und sich generalisierter in der Endstrombahn ausprägen. Die Vasospasmen sind α 2-rezeptorvermittelt, als Transmitter fungiert Noradrenalin (1,3).

Neben der Feststellung der Neigung zu Vasospasmen ist die vorrangigste Aufgabe des Angiologen die Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, da diese eine erhebliche prognostische Relevanz besitzt.

Als Grunderkrankung liegt dem Raynaud-Phänomen am häufigsten eine systemische Sklerose oder andere Kollagenosen zugrunde, wobei die Erstmanifestation des RP der Manifestation der Kollagenose um Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen kann. Daneben kommen ursächlich Hand- oder Arterienverschlüsse verschiedener Genese, Malignome (Raynaud-Phänomen als paraneoplastisches Syndrom) oder ein Hand-Arm-Vibrationssyndrom in Frage. Es besteht ferner ein Zusammenhang zu Kompressionssyndromen der oberen Extremitäten, dessen Kausalität ungeklärt ist. Ein Raynaud-Phänomen kann auch durch Medikamente und Drogen ausgelöst oder verstärkt werden. Die Konversionsrate eines scheinbar primären RP in ein sekundäres RP beträgt im Verlauf von zehn Jahren circa 10 %. Im Rahmen der Framingham-Studie wurde bei knapp 20 % der Fälle ein sekundäres RP gefunden (3).

Wesentliche klinische Hinweise für das Vorliegen eines sekundären Raynaud-Phänomens sind eine Erstmanifestation im Kindesalter oder hohen Erwachsenenalter, der Nachweis von Hand-Fingerarterienverschlüssen und das

Auftreten digitaler Ulzerationen oder Nekrosen. Im Hinblick auf das Vorliegen einer Kollagenose sind v. a. die Durchführung einer Nagelfalzkapillarmikroskopie und die Bestimmung spezifischer Autoantikörper (z. B. SCL-70-AAK, Centromer-AAK, ds-DNA-AAK, SS-A/SS-B-AAK u. a.) bei erhöhten ANA-Titern entscheidend **(3)**.

Waren die sklerodermie-spezifischen Autoantikörper positiv und lag gleichzeitig eine pathologische Kapillarmikroskopie mit Kapillarverlust und Scheitel-erweiterungen vor, betrug die adjustierte Hazard Ratio für die Entwicklung einer Kollagenose in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren 60,08 und 79,5 % der Studienpatienten entwickelten eine systemische Sklerose. Demgegenüber war eine isolierte pathologische Kapillarmikroskopie oder ein alleiniger positiver Antikörpernachweis mit adjustierten Hazard Ratios von 5,03 beziehungsweise 8,5 weniger prädiktiv. Waren Kapillarmikroskopie und Autoantikörper unauffällig, erkrankten lediglich 1,8 % der Patienten im Verlauf an einer systemischen Sklerose **(4)**. In diesen Fällen müssen keine fach-ärztlichen Verlaufskontrollen durchgeführt werden **(3)**.

Therapeutisch dominieren nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wie Schutz vor Kälte, Nässe und Wind durch das Tragen von warmer Kleidung und warmer Handschuhe, u. U. auch beheizbarer Handschuhe und der Gebrauch von Taschenwärmern **(3)**.

Diese können ergänzt werden durch eine bedarfsgerechte lokale Anwendung von glyceroltrinitrat-haltiger Creme oder Diltiazemcreme 2 % zur Anfallsunterbrechung.

Eine medikamentöse Therapieindikation besteht nur bei hohem Leidensdruck. Hier bieten sich vorrangig Ca-Kanalblocker von Dihydropyridintyp an, wenn diese toleriert werden **(3)**.

Für Patienten mit einer sekundären Genese des RP können ergänzend Iloprostinfusionsserien oder eine Kombination mit PDE-V-Hemmern (z. B. Sildenafil 3 x 20 mg/d) durchgeführt werden **(3)**.

2.5.2 Akrozyanose

Bei der Akrozyanose handelt es sich um ein wenig untersuchtes Krankheitsbild mit rötlich-bläulicher Verfärbung der Hände und Finger verbunden mit Kühle und vermehrter kalter Schweißsekretion der Palma manus. Die Verfärbung tritt nicht anfallsartig auf, sondern besteht kontinuierlich. Armelevation reduziert die Ausprägung und bringt sie zum Verschwinden **(2)**.

Typisch ist ein deutlich verzögerte Rekapillarierungsphänomen der Haut, das als Irisblendenphänomen bezeichnet wird.

Ätiologie, Inzidenz und Prävalenz sind unbekannt. Der Altersgipfel ist geteilt mit Spitzen in der Adoleszenz und im höheren Erwachsenenalter **(1)**.

Auch bei der Akrozyanose gilt es neben dem Ausschluss einer zentralen Zyanose die primäre Form von sekundären Formen zu differenzieren. Auch bei der Akrozyanose ist diese Differenzierung prognoserelevant **(2)**.

Die Erkrankung tritt oft bei Anorexia nervosa auf, wenn ein kritischer BMI von 17 unterschritten wird (ca. 20–40 % der Fälle stehen vermutlich in Zusammenhang mit einer Essstörung), ferner kommt sie bei ca. 20 % der Tumorpatienten vor, v. a. in Verbindung mit einer Kachexie. Weitere Ursachen sind Extremitätenlähmungen und Kollagenosen **(1)**.

Pathologisch wurden Gefäßneubildungen und eine leichte perivaskuläre Entzündungsreaktion beschrieben.

Kapillarmikroskopisch imponieren am ehesten als typische Muster enggestellte zuführende Kapillarschenkel und erweiterte abführende Scheitel und Schenkelregionen sowie Venolen als Ausdruck einer mikrovaskulären Dystonie und Stase **(1)**.

Therapeutisch stehen nicht-medikamentöse Schutzmaßnahmen vor Kälte, Nässe und Wind im Vordergrund. Selektive Medikamente, die den Vasospasmus und die Vasodilatation behandeln, stehen nicht zur Verfügung **(2)**.

2.6 Arm-Handarterienverschlüsse

Arm-Handarterienverschlüssen können in proximale und distale Verschlussstypen eingeteilt werden.

Proximale Verschlussstypen sind vornehmlich durch eine Arteriosklerose bedingt, seltener handelt es sich um Manifestationen einer Großgefäßvaskulitis (Takayasu-Syndrom, Riesenzellararteriitis) **(5)**.

Autochthone Unterarm- und Handarterienverschlüsse kommen vornehmlich bei Diabetes mellitus, fortgeschrittener Niereninsuffizienz in Verbindung mit einem starkem Nikotinabusus vor, ferner bei der Thrombangiitis obliterans. Selten werden Unterarmarterien auch im Rahmen einer systemischen Sklerose gesehen, hier v. a. als distaler Verschluss der A. ulnaris **(1,5)**.

2.6.1 Proximale Verschlussstypen

Arteriosklerotisch bedingte Armarterienverschlüsse sind typischerweise in der proximalen A. subclavia lokalisiert. Ist der nicht-händische Arm betroffen, führen sie meist nicht zu klinisch relevanten Beschwerden. Hand- oder Fingerischämien in Verbindung mit proximalen A. subclavia-Verschlüssen sind meistens durch sekundäre Embolien bedingt. Ist der Truncus brachiocephalus betroffen, resultiert eine zusätzliche Minderperfusion der ipsilateralen A. carotis, die i. d. R. über die Gegenseite und/oder die hintere Zirkulation kompensiert wird. Ein Subclavian-Steal-Phänomen bei einem einseitigen proximalen Subclavia oder Truncusverschlussprozess ist ganz überwiegend asymptomatisch. Bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der vorderen Zirkulation und/oder der Kollateralisation können allerdings bei Armbelastung typischen Symptome wie Schwindel, Ataxie, Sehstörungen und Drop-Attacks resultieren **(5)**.

Klinisch führend ist eine Pulsabschwächung und eine Blutdruckdifferenz auf der betroffenen Seite **(5)**.

Die Diagnose kann mittels Duplexsonographie zuverlässig gestellt werden, auch wenn proximale Subclaviastenosen und Truncusstenosen sich oft einer direkten Darstellung entziehen (poststenotische/postokklusive Strömungscharakteristik, teilweise oder vollständiger retrograder Fluss in der ipsilateralen A. vertebralis). Eine direkte Visualisierung gelingt nicht-invasiv durch die CT-Angiographie oder MR-Angiographie. Eine Angiographie ist nur im Falle einer Intervention indiziert.

Therapeutisch sind ein guter Kälte-, Nässe- und Windschutz sowie ein Schutz vor mechanischen Alterationen als Basismaßnahme anzusehen. Prognostisch entscheidend ist eine konsequente Arteriosklerosebehandlung.

Invasive Maßnahme bleiben Patienten mit relevanten persistierenden klinischen Symptomen vorbehalten. Durchgeführt werden können eine Stent-PTA sowie ggf. ein Carotis-Subclavia-Bypass.

Im Gegensatz zur arteriosklerotisch bedingten proximalen Armarterienstenose sind die Stenosen oder Verschlüsse bei der Takayasu-Erkrankung i. d. R. direkte Abgangsprozesse aus dem Aortenbogen (Aortenbogensyndrom; Typ 1 nach Numano). Sie kommen bevorzugt bei jungen Menschen vor, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Klinisch führend sind ebenfalls Pulsabschwächung und Blutdruckdifferenzen sowie selten zerebrale Ischämien. Es geht oft eine Phase unspezifischer Symptome wie Leistungsminderung, erhöhte Temperaturen, Nachtschweiß, Gewichtsverlust voraus (6). Die Inflamationsparameter sind im Gegensatz zur Riesenzellarteriitis des älteren Menschen oft nur mäßig erhöht und korrelieren nicht so eng mit der Krankheitsaktivität.

Bei der Riesenzellarteriitis sind die Verschlussprozesse in der distalen A. subclavia, der A. axillaris und der proximalen A. brachialis lokalisiert. Oft besteht gleichzeitig eine Arteriitis cranialis mit entsprechenden Schläfenkopfschmerzen, Dysästhesien in der Kopfhaut und Verhärtungen der Temporalarterien. Im Gegensatz zur Takayasu-Erkrankung liegt bei der Riesenzellarteriitis in 20–30 % der Fälle gleichzeitig eine Polymyalgia rheumatica vor (7). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist zumeist stark beschleunigt, das C-reaktive Protein ebenfalls deutlich erhöht.

Die Diagnose der beiden Erkrankungen resultiert aus den klinischen Symptomen, der Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, der Berücksichtigung der typischen Altersgipfeln und Begleitsymptome in Verbindung mit typischen duplexsonographischen Befunden (echoarme Wandverbreiterungen, Halozeichen und echoarmen oft langgezogenen Stenosen, Lokalisation der Stenose-/Verschlussprozesse sowie ggf. dem Nachweis einer erhöhten Glukoseutilisation im PET-CT in den entzündlichen Arteriensegmenten (8).

Die Diagnosestellung einer Großgefäßvaskulitis bedingt die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zur Verhinderung sekundärer Komplikationen, in erster Linie mit Prednisolon, ggf. in Kombination mit MTX/Folat oder Azathioprin. Second-line-Therapien sind bei der RZA und bei Takayasu-Arteriitis Tocilizumab, bei der Takayasu-Arteriitis kann alternativ auch eine Behandlung mit einem TNF- α erwogen werden (6,7,8). Aktuell läuft nach erfolgreicher Phase-II-Studie eine Phase-III-Studie mit Secukinumab (Anti-IL17-Antikörper) bei der Riesenzellarteriitis (9).

2.6.2 Distale Verschlusstypen

Stenosen und Verschlüsse der Unterarmarterien und Hand- bzw. Fingerarterien bieten in therapeutischer Hinsicht weniger Optionen. Bei kritischer akraler Durchblutungsstörung ist vorrangig ein Schutz gegen Kälte, Nässe, Wind und mechanischen Alterationen erforderlich sowie eine adäquate Schmerztherapie. Ggf. kann temporär ein Plexus brachialis-Block angelegt werden.

Interventionelle Verfahren wie eine PTA von Unterarmarterien oder operative Verfahren wie eine distale Bypass-Operation stellen eine Ausnahmeindikation dar.

Bewährt haben sich ggf. repetitive intravenöse Prostanoidinfusionsserien, vorzugsweise mit Iloprost. Bei Versagen der Prostanoidtherapie sollte eine thorakale Sympathikolyse als videoassistierter minimal-invasiver Eingriff erwogen werden.

2.6.3 Thrombembolische Arm-, Hand- und Fingerarterienverschlüsse

Thrombembolische Verschlüsse der Arm-, Hand- und Fingerarterien setzen eine proximal gelegene Emboliequelle voraus. Diese kann im Herzen, dem Aortenbogen oder den proximalen Armarterien lokalisiert sein.

Am häufigsten finden sich kardiale Quellen wie Vorhofflimmern, Herzhorthrombus, persistierendes Foramen ovale Ventrikeltromben oder Herzwandaneurysma, Klappenvegetationen und Vorhofmyxom.

Die Detektion der kardialen Emboliequellen erfordert eine kardiale Diagnostik bestehend aus einer Herzrhythmusanalyse (EKG, L-EKG), eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie. Ggf. muss diese noch durch eine Kardio-MRT ergänzt werden.

Obwohl im Rahmen der transösophagealen Echokardiographie eine Teilbeurteilung der thorakalen Aorta erfolgen kann, gelingt die vollständige Darstellung mit einem Aortenbogen-CT vor und nach Kontrastmittelgabe. Als Emboliequellen kommen Plaques bzw. Plaquerupturen mit Appositionstromben, penetrierende Aortenulcera, Aneurysmata und Dissektionen der thorakalen Aorta in Frage.

Auf die proximalen Armarterienstenosen als mögliche Emboliequellen wurde im vorherigen Kapitel bereits eingegangen.

Beim Thoracic-outlet-Syndrom kann es durch repetitive Arterienbeschädigung im kostoklavikulären Winkel zu intimalen Hyperplasien, sekundären Stenosen und Appositionstromben kommen, die dann zu Ausgangspunkten akraler Embolien werden (10).

Proximale A. subclavia-Aneurysmata, primär degenerativ, poststenotisch oder entzündlich (z. B. beim Morbus Behçet) sind ebenfalls mögliche Quellen akraler Embolien dar.

Kardiale Embolien bei Vorhofflimmern erfordern eine dauerhafte Antikoagulation. Gleiches gilt für Ventrikeltromben oder Trombenablagerungen in Herzwandaneurysma. Die Indikation für eine Aneurysma-

resektion muss sorgfältig geprüft werden, ebenso der Verschluss eines persistierende Foramen ovale, bei dem im Einzelfall oft schwer zu unterscheiden ist, ob es sich um einen harmlosen Bystander oder die tatsächliche Embolieursache handelt.

Die Therapie des thrombogenen Aortabogens zur Sekundärprophylaxe thrombembolischer Komplikationen ist unzureichend evidenzbasiert. Eine Risikoreduktion kann durch Antikoagulanzen, antithrombozytäre und plaquestabilisierende Substanzen wie Statine erreicht werden.

Aneurysmata der proximalen A. subclavia stellen eine Indikation zur Aneurysmaresektion und Interposition oder für einen Carotis-subclavia-Bypass mit Ligatur des Aneurysmas dar.

Ein symptomatisches arterielles Thoracic-outlet-Syndrom bedarf der Dekompression der Arterie z. B. durch Resektion von Halsrippen und der ersten Rippe bei gleichzeitiger Versorgung der Arterienläsion z. B. durch eine Protheseninterposition oder einen (gecoverten) Stent (10).

Im Falle eines M. Behçet muss neben einer Aneurysmaausschaltung eine immunsuppressive Therapie i. d. R. mit Prednisolon und Azathioprin durchgeführt werden.

2.7 Kollagenosen und Vaskulitiden

Die mit Abstand häufigste Kollagenose, die wegen akraler Durchblutungsstörungen von Angiologen gesehen wird, ist die systemische Sklerose. Dennoch ist auch sie mit einer Inzidenz von < 2 pro 100.000 Personen eine seltene Krankheit. Die Erkrankung manifestiert sich meist im jungen Erwachsenenalter, Frauen sind 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Männer (11).

Die autoimmunologischen Prozesse, die die systemische Sklerose kennzeichnen, führen über eine Aktivierung von Fibroblasten zu einer Fibrose der Haut und zahlreicher weiterer Organe. Das Ausmaß der betroffenen Organsysteme ist dabei variabel und abhängig von der Verlaufsform.

Symptome	Subkriterien	Punktzahl
Hautverdickung der Finger	Beidseits, bis proximal der MCP-Gelenke	9
Hautverdickung der Finger	Geschwollene Finger (Ödem), Sklerodaktylie der Finger (distal der MCP-Gelenken, jedoch proximal der proximalen Interphalangealgelenke)	2 4
Läsionen Fingerkuppe	Digitale Ulzera, Narben digitaler Ulzera	2 3
Teleangiektasien		2
Nagelfalzkapillarmikroskopie	Sklerodermietypische Veränderungen	2
Lungenbeteiligungen	Pulmonale Hypertonie und/oder interstitielle Lungenerkrankung	2 2
Raynaud-Phänomen		3
Sklerodermieassoziierte Antikörper (spezifische Antikörper)	AntiCentromer-AK (CENP-A, CENP B); Anti-topoisomerase-AK (SCL-70); Anti-RNA-Polymerase III (RNAP)	3

Tab. 1: EULAR-Klassifikationskriterien der systemischen Sklerose. (12)

Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von ≥ 9 werden als SSc-Patienten eingestuft.

Typische Nagelfalzmikroskopische Befunde der systemischen Sklerose lassen sich nach Cutolo et al. in early, active und late Scleroderma pattern einteilen.

Die Abbildung zeigt typische Veränderungen.

Early, active, and late scleroderma pattern nach Cutolo et al.

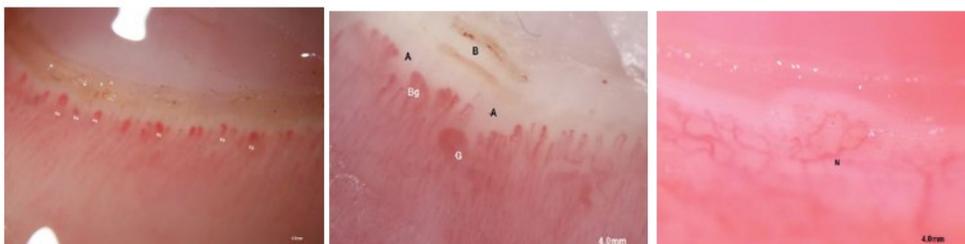


Abb. 2: Nagelfalzkapillarmikroskopie bei early (links), active (Mitte) und late (rechts) scleroderma pattern nach Cutolo. (Eigene Abbildungen)

Die Nagelfalzkapillarmikroskopie sollte nach den Empfehlungen der EULAR standardisiert durchgeführt und interpretiert werden **(13)**.

Eine detaillierte Übersicht von Vanessa Smith et al. ist 2023 erschienen und im Netz frei verfügbar (14).

Capillaroscopic characteristics	CATEGORY 1					CATEGORY 2		
	Non-scleroderma pattern					Scleroderma Pattern		
	Normal	Non-Specific Abnormalities				Early	Active	Late
If any of the capillaroscopic characteristics are abnormal (alone or in any combination) as highlighted in grey								
Density (/mm)	≥ 7	↓				≥ 7	Lowered density (4-6)	Further lowered density (≤3)
Dimension (µm)	Normal		20-50			> 50 (giant)	> 50 (giant)	-
Abnormal morphology	-			+		-	+	++
Haemorrhages	-				+	+/-	+/-	-

Tab. 2: Standardisierte Kapillarmikroskopie-Bewertungstabelle der EULAR-Studiengruppe für Mikrozirkulation bei rheumatischen Erkrankungen. (14)

Die Progression zur systemischen Sklerose variiert je nach Subtyp der systemischen Sklerose. In der Regel entwickeln Patienten mit diffuser kutaner systemischer Sklerose ihr erstes klinisches Symptom innerhalb von 1 bis 2 Jahren nach dem Auftreten des Raynaud-Phänomens. Im Gegensatz dazu entwickeln Patienten mit begrenzter kutaner systemischer Sklerose ihr erstes Nicht-Raynaud-Phänomen-assoziiertes Symptom der systemischen Sklerose zwischen 5 und 10 Jahren nach Auftreten des Raynaud-Phänomens (11).

Die Hautfibrose kann mit Hilfe des Rodnan Skin Score (mRSS) dokumentiert und über die Zeit verfolgt werden. Ca. ein Viertel der Patienten mit systemischer Sklerose entwickelt eine kutane Kalzinose, in einer Extremvariante tritt dies beim sog. Thibierge-Weissenbach-Syndrom auf. Diese Kalzinose ist oft sehr schmerzhaft, da sie sowohl nach innen in tieferes Gewebe als auch nach außen vordringen und Perforationen und Ulzerationen verursachen kann (11).

Schätzungsweise die Hälfte bis zwei Drittel der Patienten mit systemischer Sklerose zeigen eine interstitielle Lungenerkrankung in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT). Die Progressionstendenz ist individuell sehr verschieden. Dennoch ist die interstitielle Lungenerkrankung heute die Haupttodesursache bei systemischer Sklerose und erfordert spezielle interdisziplinäre Therapieansätze unter Einbeziehung von Rheumatologen und Pneumologen (12).

Im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie hat die systemische Sklerose in Verbindung mit pulmonaler arterieller Hypertonie eine deutlich schlechtere Prognose. Die pulmonal arterielle Hypertonie tritt häufiger bei Patienten mit Anti-Centromeren-Antikörpern, bei Nachweis von Th/To-Autoantikörpern, ausgedehnten Teleangiektasien und längerer Krankheitsdauer auf (11).

Eine Herzbeteiligung kann in Form einer fokalen myokardialen Fibrose und gestörter ventrikulären Relaxation, einer Myokarditis oder kongestiven Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen einhergehen und dürfte

verantwortlich sein für zahlreiche Todesfälle im Zusammenhang mit systemischer Sklerose. Eine kardiale Beteiligung kann durch die Echokardiographie und ggf. MR-Kardiographie diagnostiziert werden (11).

Die Prävalenz der sog. Renalen Krise bei systemischer Sklerose liegt je nach geografischer Region zwischen 1 % und 14 %. Durch den Gebrauch von ACE-Hemmern und AT-Blockern konnte das Auftreten, die Nierenverluste und Mortalität deutlich gesenkt werden (11).

Mindestens 90 % der Patienten mit systemischer Sklerose haben eine Beteiligung des Magen-Darm-Trakts, oft initial unbemerkt. Funktionsstörungen der Speiseröhre sind häufig und können sich in einer Refluxkrankheit mit oder ohne Ösophagitis und Schluckstörungen äußern. Eine Beteiligung des unteren Gastrointestinaltrakts tritt in bis zu 50 % der Fälle auf und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Zu den klinischen Erscheinungsformen gehören bakterielle Überwucherungssyndrom des Dünndarms, Malabsorption, Verstopfung, Durchfall, wiederkehrende Pseudoobstruktion und Stuhlinkontinenz (11).

Der vaskuläre Befall bei systemischer Sklerose ist durch eine progressive Verlegung der kleinen Arterien durch subintimale und mediale Fibrose gekennzeichnet sowie eine erhöhte Vasospasmusneigung. Typische klinische Erscheinungsbilder sind das Raynaud-Phänomen, akrale Ischämien durch Hand- und Fingerarterienverschlüsse, seltener Unterarmarterienverschlüsse, pulmonaler Hypertonie und die renale Beteiligung bei der renalen Krise.

2.8 Therapieoptionen vaskulärer Komplikationen bei systemischer Sklerose

Da die systemische Sklerose individuell unterschiedliche Verläufe nehmen kann und individuell unterschiedliche Organsysteme betrifft, kann es keinen einheitlichen Behandlungsalgorithmus für alle Patienten geben (11).

Es liegen evidenzbasierte Empfehlungen der EULAR vor (15), die hier in Auszügen wiedergegeben werden:

Eine Analyse, die eine Meta-Analyse und 8 RCTs einschloss (7 Nifedipin und 1 mit Nifedipin) ergab bei insgesamt 109 Patienten, dass Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ die Häufigkeit und den Schweregrad eines Raynaud-Phänomens bei sScL verringern. Bei separater Analyse der fünf Studien, die Nifedipin (10–20 mg dreimal täglich) im Vergleich zu Placebo untersuchten, war die Effektstärke größer.

Eine Meta-Analyse von 6 Studien (2 mit Sildenafil, 3 mit Tadalafil und 1 mit Vardenafil), an der 236 Patienten teilnahmen, zeigte, dass PDE-5-Hemmer die Häufigkeit, den Schweregrad und die Dauer von RP-Anfällen reduzieren kann. Der Behandlungseffekt war aber nur mäßig ausgeprägt. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von PDE-5-Hemmern waren stattdessen häufig, sodass der Einsatz von PDE-5-Hemmern nicht primär erfolgen sollte, sondern nur bei einem schweren RP und/oder bei denen Patienten, die nicht zufriedenstellend auf Calciumkanalblocker ansprechen.

2.9 Digitale Ulzera

Zwei RCT zeigen, dass intravenöses Iloprost zur Heilung von DU bei Patienten mit Sc wirksam ist. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2013. Intravenöses Iloprost sollte deshalb zur Behandlung von DU bei Patienten mit SSc in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad: A). Bosentan kann zur Prophylaxe multipler digitaler Ulzera beitragen.

2.10 Pulmonale Hypertonie

Die Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei systemischer Sklerose, erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der Pulmologen und Kardiologen mit einbezieht, um die zugrundeliegenden Ursachen aufzudecken und eine individualisierte Therapie zu ermöglichen. Endothelinrezeptor-Antagonisten wie Ambrisentan, Bosentan und Macitentan) sind wie PDV-Hemmer und Selexipag, ein Prostaglandin-2-Rezeptor-Agonist, für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie geeignet. Positive Effekte wurden auch mit intravenösem Iloprost erzielt.

2.11 Renale Krise

Eine frühzeitige Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren hat das mit renaler Krise verbundene Sterberisiko erheblich gesenkt und die Überlebensrate hochsignifikant verbessert.

2.12 Vaskulitiden

Systemische Vaskulitiden können schwere akrale Ischämien hervorrufen.

Die Nomenklatur systemischer Vaskulitiden erfolgt aktuell nach den Empfehlungen der Chapel Hill Konferenz von 2012 (16).

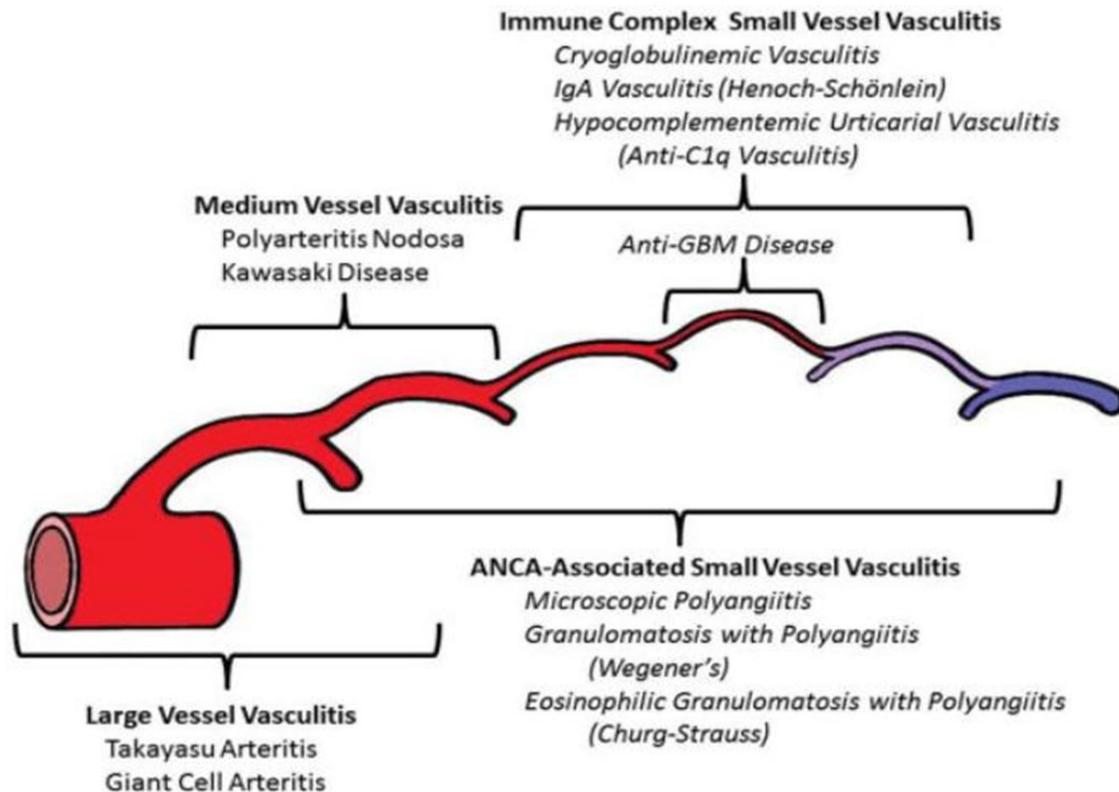


Abb. 3: Nomenklatur der Vaskulitiden. Jennette JC. Clin Exp Nephrol. 2013;17:603-606. (16)

Akrale Ischämiesyndrome werden dabei meist durch Vaskulitiden der großen mittleren und immunkomplex-vermittelte Vaskulitiden der kleinen Gefäße hervorgerufen, selten durch ANCA-assoziierte Vaskulitiden, die mehr die Gelenke, Lungen und Nieren betreffen.

2.13 Riesenzellerarteriitis

Bei der Riesenzellerarteriitis kann ein peripher-arterieller Befall zu einer Claudicatio intermittens, aber auch zur extremitätengefährdenden kritischen Ischämie führen. Hinweisend für die Erkrankung überwiegend alter Menschen ist eine mögliche begleitende oder im Vordergrund stehende Kopfklinik (temporal betonter Kopfschmerz, Dysästhesie der Kopfhaut, Claudicatio der Kaumuskulatur), eine B-Symptomatik, eine begleitende Polymyalgie (20–30 % der Fälle) oder hohe Inflamationsparameter.

Sonographisch imponieren oft langgezogene echoarme Stenosen und Verschlüsse, vorzugsweise in der distalen A. subclavia, der A. axillaris und den A. brachiales. Durch eine geeignete Schnittbild und/oder funktionelle Diagnostik sollte ferner immer nach einem möglichen Mitbefall der Aorta gesucht werden (z. B. mittels PET-CT). Eine negative Bildgebung (oder auch Biopsie) schließt eine GGV nicht sicher aus. Da keines der zur Verfügung stehenden Verfahren eine 100%ige Sensitivität aufweist, erfordern negative Ergebnisse eine Betrachtung im klinischen Gesamtkontext und bei fortbestehendem Verdacht die Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren und eine kritische klinische Wertung.

Der Nachweis einer Riesenzellarteriitis begründet umgehend die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, initial vorzugsweise mit Prednisolon, da dieses am schnellsten wirksam ist.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass eine Startdosis von 40–60 mg Prednisolonäquivalent in der Regel zur initialen Kontrolle einer RZA ohne ischämische Komplikationen ausreichend ist. Bei ischämischer Symptomatik sollten aber wie bei einem Augenbefall initial höhere Dosierung ggf. auch in Form einer i.v.-Pulstherapie, gewählt werden.

Nach Erreichen einer Remission soll die Glukokortikoid-Dosis bei einer Glukokortikoid-Monotherapie schrittweise reduziert werden. Es sollten etwa 10 bis 15 Milligramm Prednisolonäquivalent täglich nach 3 Monaten, sowie ≤ 5 Milligramm täglich nach einem Jahr erreicht werden **(17)**. Vereinfachte Dosishinweise sind in dem Beitrag von Ness et al abrufbar **(18)**.

Die Glukokortikoid-Reduktion muss unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive Glukokortikoid-Dosierung angestrebt werden, einschließlich eines individuell gesteuerten vollständigen Ausschleichens der Glukokortikoide bei nach 1 Jahr anhaltender Remission.

2.14 Kortisonsparende Medikamente

Insbesondere bei refraktärer oder rezidivierender Erkrankung, Vorhandensein oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden, sollte nach individueller Abwägung eine glukokortikoid-sparende Therapie mit Tocilizumab oder Methotrexat seltener mit Azathioprin u. a. durchgeführt werden **(17)**.

2.15 Panarteriitis nodosa

Bei der Panarteriitis nodosa handelt es sich wahrscheinlich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern unter dem Begriff wurden vermutlich Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Erscheinungen, aber unterschiedlicher Ätiologie und Prognose zusammengefasst.

Der nekrotisierende Entzündungsprozess spielt sich überwiegend in den mittelgroßen Gefäßen ab und kann zur Zerstörung und zum Verschluss, aber auch zur Ausbildung von Aneurysmata führen.

Die Erkrankung ist seronegativ, d. h. es gibt keinen positiven AK-nachweis. Die Diagnosestellung erfolgt i. d. R. durch eine Biopsie oder angiographisch (renovaskuläre und mesenteriale Angiographie mit Nachweis segmentaler Stenosen/Verschlüsse und Mikroaneurysmata). Die früher häufige Hepatitis-B-assoziierten Form kommt heute dank der Hepatitis-B-Impfungen nur noch selten vor.

Neben Allgemeinsymptomen treten oft Gelenkbeschwerden und Hautveränderungen in Form livedoartiger Zeichnungen, fleckförmiger Rötungen,

Knötchenbildungen neben akralen Ischämiesyndromen der Hände und Füße auf. Der Nierenarterienbefall kann zu arterieller Hypertonie mit Blutdruckkrisen, der mesenteriale Befall zu Darmischämien teils mit blutigen Stuhlabgängen führen. Periphere Nervenläsionen durch Beteiligung der Vaso nervorum oder zerebrale oder spinale Ischämiesyndrome sowie Herzinfarkte sind ebenfalls möglich. Bei Männern kann es auch zu Hodennekrosen kommen.

Die initiale Behandlung erfolgt mit hochdosierten Glukokortikoiden und bei Befall lebenswichtiger Organe additiv mit einer Cyclophosphamid-Stoßtherapie. Nach Erreichen der Remission wird als Erhaltungstherapie i. d. R. eine Kombination aus Prednisolon und Azathioprin oder Prednisolon und MTX gewählt.

Bei den bei uns sehr selten gewordenen Hepatitis B-assoziierten Formen ist eine antivirale Behandlung der Hepatitis indiziert.

2.16 Kryoglobulinämische Vaskulitis

Die kryoglobulinämische Vaskulitis ist eine sehr seltene Erkrankung, bei der monoklonales und/oder polyklonale kryoglobulinhaltige Immunkomplexe zu einer Gefäßwandentzündung von Kapillaren, Venolen oder Arteriolen durch Komplexierung von Kryoglobulinen mit Komplementfaktoren führen. Die Folge sind lokale Blutungen, Mikrothrombosen und Nekrosen sowie eine systemische Inflammation. Bevorzugt betroffen sind hiervon die Haut (Einblutungen, leukozytoklastische Vaskulitis, Nekrosen), die Nieren (Glomerulonephritis) und periphere Nerven (Mononeuritis multiplex). Häufigste Ursache einer Kryoglobulinämie ist die Hepatitis-C-Infektion, weitere Ursachen sind monoklonale Gammopathien, andere lymphoproliferative Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Sjögren-Syndrom und Lupus erythematoses (19).

Kryoglobuline sind Serumproteine, die bei Temperaturen unter 37 °C ausfallen und sich bei Wiedererwärmung lösen. Nach ihrer Klonalität werden unterschieden:

Tab. 1 Klassifikation der Kryoglobulinämien nach Brouet [4]		
	Klonalität	Assoziierte Erkrankungen
Typ I	Monoklonale Immunglobuline Typischerweise IgG oder IgM, seltener IgA oder freie Ig-Leichtketten	Monoklonale Gammopathien, multiples Myelom, Lymphome
Typ II	Gemischte monoklonale und polyklonale Immunglobuline IgM (oder IgG oder IgA), oft mit Rheumafaktoraktivität	Hepatitis C (und andere chronische Virusinfekte) SLE, Sjögren-Syndrom Lymphoproliferative Erkrankungen
Typ III	Gemischte polyklonale Immunglobuline IgG und IgM	Essenziell (idiopathisch)

Ig Immunglobulin, SLE systemischer Lupus erythematoses

Tab. 3: Klassifikation der Kryoglobulinämie. (19)

Typ 1 ist stärker mit akralen Ischämiesyndromen der Hände und Füße sowie Hautulzerationen und Nekrosen assoziiert.

CRP, Blutsenkung und Rheumafaktoren (RF) sind meistens deutlich erhöht. Die Rheumafaktoraktivität wird dabei durch Kryoglobuline ausgelöst.

Die Therapie der KV richtet sich nach der Schwere der klinischen Symptomatik und der zugrunde liegenden Erkrankung.

Bei der Typ 1 Kryoglobulinämie steht die Behandlung der hämatologischen Grunderkrankung im Vordergrund. Zusätzliche Therapie können supportive gefäßaktive Therapien wie Iloprostinfusionen, Plasmapherese (bei Hyperviskositätssyndrom) sinnvoll sein (19).

Bei der KV mit gemischter Kryoglobulinämie (Typ II und III) wurden bei schweren Verläufen nicht nur eine antivirale Behandlung bei der Hepatitis C-assoziierten Form durchgeführt, sondern auch Glukokortikoiden und Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Cyclophosphamid. Sehr potent ist Rituximab als Anti-CD 20-(Anti-B-Zell-)-Therapieprinzip (19).

2.17 Tumorassoziierte vaskuläre Akrosyndrome

Bei den tumorassoziierten vaskulären Akrosyndromen kommt es durch ein aktives Tumorleiden zum Auftreten funktioneller (Raynaud-Syndrom, Akrozyanose, livedoartige Bilder) oder manifester (permanentes Ischämiesyndrom, Ulzera, Nekrosen) akraler Durchblutungsstörungen.

Pathophysiologisch steht zumeist eine tumorinduzierte Thrombophilie (oft tissue-factor-vermittelt) im Vordergrund, seltener ist eine paraneoplastische Vaskulitis (s. oben, Typ 1 Kryoglobulinämie).

Grundsätzlich können tumorassoziierte akrale Durchblutungsstörungen bei allen Tumortypen auftreten. Die Angiologin/der Angiologe ist deshalb bei allen akralen Durchblutungsstörungen grundsätzlich in der Verantwortung ein paraneoplastisches Geschehen auszuschließen. Da paraneoplastische akrale Syndrome der offensichtlichen Manifestation des Tumorleidens zeitlich vorausgehen können, kommt ihr/ihm eine hohe Verantwortung für eine mögliche Frühdiagnose zu (die Verhältnisse sind hier analog zur tumorassoziierten venösen Thrombembolie).

Therapeutisch kommen vorrangig neben supportiven Maßnahmen wie Schmerztherapie, passives Warmhalten, Schutz vor mechanischen Alterationen, eine Antikoagulation und vasoaktive Therapie mit Prostanoidinfusionen zum Einsatz.

Das klinische Kennzeichen der tumorassoziierten vaskulären Akrosyndrome ist ihre relative Therapieresistenz, solange das Tumorleiden fortbesteht. Besserung stellt sich oft erst nach einer Tumorentfernung oder erfolgreicher Chemotherapie ein.

2.18 Traumatische und arbeitsbedingte akrale Durchblutungsstörungen

Gefäßverletzungen können bei akzidentiellen offenen und geschlossenen Hand- und Armtraumata als Begleitverletzungen auftreten. Ferner kommen sie gehäuft bei sportlichen Aktivitäten vor wie Volleyball, Karate, Handball und Golf. Der Mechanismus ist hier zumeist eine Gefäßdissektion oder Atherothrombose, die sekundär zu Fingerarterienembolien führen kann. Hinweisend ist immer der zumeist enge zeitliche Zusammenhang zwischen akraler Durchblutungsstörung und Ausübung des Sports.

Arbeitsbedingte vaskuläre Akrosyndrome kommen bei als Hypothenar- bzw. Thenar-Hammer-Syndrom oder als vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom (Hand-Arm-Vibrationssyndrom) vor.

Bereits ihr Verdacht ist gegenüber der zuständigen Berufsgenossenschaft meldepflichtig (Erklärung des Meldewesens, Video und Formular unter <https://www.dguv.de/bk-info/allgemein/index.jsp>).

2.19 Vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom

Das vibrationsbedingte vasospastische Syndrom wird durch den beruflichen Gebrauch vibrierender Handwerkzeuge durch den Übertrag der Vibrationen auf das menschliche Hand-Arm-Funktionssystem bei der Arbeit verursacht **(20)**. Neben einer Frequenzabhängigkeit der Vibrationsschäden besteht eine Abhängigkeit von der Expositionsdauer. Die Schädigungen betreffen v. a. die peripheren Nerven (demyelinisierende Neuropathie, perineurale Fibrose, Rarefizierung der Nervenfasern), die kleinen Hand- und Fingerarterien (funktionell-vasospastische Störung, endotheliale Hyperplasie, perivaskuläre Fibrose, Finger- und Handarterienverschlüsse) sowie die Gelenke und Weichteile. Sensoneuronale Störungen (demyelinisierende Polyneuropathie) treten i. d. R. vor vaskulären Symptomen (Raynaud-Phänomen, akrale Ischämie) auf. Die Erkrankung trägt die Berufskrankheiten-Nummer BK 2104. Da bereits eingetretene neurogene oder vaskuläre Schäden i. a. R. irreversibel sind, kommt der Prophylaxe vibrationsbedingter Schädigungen im Rahmen des Arbeitsschutzes eine große Bedeutung zu **(20)**.

Betroffen sind v. a. Arbeiter aus den folgenden Branchen: Hoch- und Tiefbau, Bergbau, Anlagenbau, Montage- und Demontagewirtschaft, Stahl- und Metallverarbeitung, Forstwirtschaft, Agrarwirtschaft, Gartenbau, Abfallwirtschaft **(20)**.

Die Klassifikation des vibrationsbedingten vasospastischen Syndroms erfolgt i. d. R. nach der vor mehr als 30 Jahren publizierten Stockholm Workshop Skala.

Vaskuläre Komponente		
Stadium	Grad	Klinik
0	-	Keine Weißverfärbungen
1v	Mild	Gelegentlich auftretende Attacken, die nur die Fingerkuppen eines oder mehrerer Finger betreffen
2v	Mäßig	Gelegentlich auftretende Attacken, die sich bis in die Mittelglieder (gelegentlich auch der proximalen Glieder) eines oder mehrerer Finger ausdehnen
3v	Schwer	Häufige Attacken, die sich bis in die Grundphalanxen der meisten Finger ausdehnen
4v	Sehr schwer	Wie unter Stadium 3v, jedoch mit trophischen Störungen der Fingerspitzen
Neurosensorische Komponente		
0sn	-	Exponiert, aber symptomfrei
1sn	-	Intermittierendes Taubheitsgefühl mit oder ohne „Klingeln“
2sn	-	Intermittierende oder persistierendes Taubheitsgefühl, reduzierte Sensorik
3sn	-	Intermittierendes oder persistierendes Taubheitsgefühl und reduzierte taktile Diskrimination oder reduzierte Geschicklichkeit
Die Stadieneinteilung wird für jede Hand separat durchgeführt. Der Erkrankungsgrad wird bestimmt durch das Stadium und die Anzahl der betroffenen Finger beider Hände.		

Tab. 4: Stockholm Workshop Scale. (20)

Aus Norwegen wurden Langzeitauswertung zur neurosensorischen und vaskulären Komponente einer kleinen Gruppe von Patienten mit vibrationsbedingtem vasospastischen Syndrom über einen Zeitraum von bis zu 22 Jahren publiziert.

Bezogen auf die neurosensorische Funktion ließ sich über den Beobachtungszeitraum hinweg keine statistisch signifikante Veränderung der Taubheit in den Fingern bzw. der Hand oder des Schulter-Arm-Schmerzes feststellen. Betroffene, die fortgesetzt vibrationsexponiert waren, litten aber unter verstärkten Schmerzen in den Fingern (21).

Bezogen auf die vaskuläre Funktion ergab sich für die Gesamtgruppe über den Zeitraum der Nachbeobachtung keine signifikante Veränderung des vaskulären Scores des Stockholm Workshop Scale. Das Alter und Rauchen gingen jedoch mit Verschlechterungen der Messparameter der digitalen Fotoplethysmographie einher, während eine fortgesetzte Vibrationsexposition prädiktiv für eine Verschlechterung des SWS-Scores war (22).

Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der vollständigen Unterbrechung der Vibrationsexposition und der Raucherentwöhnung vaskulär Betroffener für den Langzeitverlauf.

Therapeutisch werden neben passiven Schutzmaßnahmen v. a. Vasodilatantien und Prostanoidinfusionen eingesetzt.

2.20 Hypothenar- und Thenar-Hammer-Syndrom

Beim Hypothenar-bzw. Thenar-Hammer-Syndrom handelt es sich um eine akut oder subakut auftretende Fingerischämie durch eine einmalige oder repetitive stumpfe mechanische Schädigung der terminalen A. ulnaris bzw. A. radialis, die zu Dissektionen, Aneurysmata oder Atherothrombosen führen. Der Verschluss der Fingerarterien erfolgt sekundär arterio-embolisch. Betroffen ist vorrangig die jeweils händische Extremität. Die Erkrankung ist unter der Berufskrankheiten-Nummer 2.114 registriert. Die Schwere der Symptomatik und die Prognose hängen von der Akuität und dem Ausmaß der akralen Ischämie sowie der Kollateralisation ab **(20)**.

Die distale A. ulnaris verläuft geschützt in einem teils ossären teils aus Weichteilgewebe bestehenden Kanal (Canal de Guyon), bevor sie sich in einen tiefen und oberflächlichen Ast zu den Hohlhandbögen aufspaltet. Hier ist die Arterie gegenüber stumpfen mechanischen Traumata am vulnerabelsten, da sie über den Hakenfortsatz des Os hamatum läuft, bevor sie die ulnare Palmaraponeurose durchdringt. Repetitive stumpfe Gewalt durch Gebrauch des Hypothenar als „Schlagwerkzeug“ kann zu intimalen und subintimalen Schädigungen der Arterie mit Degeneration und Proliferationen von glatten Muskelzellen und intimaler Hyperplasie mit oder ohne Ausbildung von kleiner Aneurysmata, thrombotischen Verschlüssen oder Embolien über die Hohlhandbögen in die Fingerarterien führen. Akute stumpfe Gewalt führt meist zu einer akuten Dissektion der Gefäßwand mit sekundärer Gefäßthrombose.

Beim Thenar-Hammer-Syndrom liegt der Ort der Schädigung der Arterie zumeist in Höhe des Os scaphoideum, das repetitiven oder akuten stumpfen Traumata als ossäres Widerlager dient. Die pathophysiologischen Schädigungen der Arterie sind denen des Hypothenar-Hammer-Syndroms vergleichbar **(20)**.

Risikoberufsgruppen, bei denen es gehäuft zu einem Hypothenar resp. Thenar-Hammer-Syndrom beobachtet werden, sind Tischler, Fliesenleger, Beschäftigte im Metallbau, Gerüstbauer, Heizungs- und Anlagenbauer sowie Berufssportler wie Hockey- und Eishockeyspieler, Volleyballer, Kampfsportler **(20)**.

Die Schwere der Symptomatik hängt dabei von der Akuität und dem Ausmaß der arteriellen Schädigung, dem Ausmaß der sekundären Fingerarterien-embolien, der Kollateralisation und den anatomischen Gegebenheiten der individuellen Handbogenarchitektur ab, die sehr variabel ist.

Die Behandlung richtet sich nach der Schwere der Finger-Handischämie und umfasst passive Schutzmaßnahmen, Schmerztherapie, Prostanoidtherapie, thorakale Sympathicolyse, lokale Lyse und selten mikrochir. Bypassanlagen **(20)**.

2.21 Literatur

1. **Klein-Weigel, P. (2023). Akrale Durchblutungsstörungen: Epidemiologie und spezielle Pathophysiologie. In: Hoffmann, U., Weiss, N., Czihal, M., Linnemann, B., Freisinger, E. (eds) Klinische Angiologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61379-5_104-1**
2. Klein-Weigel P, Ruttloff A, König D, Nielitz J, Steindl J, Sander O, Richter JG. Funktionelle akrale Durchblutungsstörungen. *Inn Med (Heidelb)*. 2022;63:591-600
3. **Klein-Weigel P; Sander O; Reinhold S et al. Raynaud-Phänomen: vaskuläres Akrosyndrom mit langfristigem Versorgungsbedarf. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 273-80; DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0023**
4. **Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3902–12**
5. **Tatò F. Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145:1437-1442. doi: 10.1055/a-1068-4230**
6. Esatoglu SN, Hatemi G. Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jan 1;34(1):18-24. doi: 10.1097/BOR.0000000000000852.
7. Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Treatment Approaches and New Targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49:505-521. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.005
8. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:636-643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649
9. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e341-e350. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00101-7
10. Panther EJ, Reintgen CD, Cueto RJ et al. Thoracic outlet syndrome: a review. *J Shoulder Elbow Surg* 2022;31:e545-e561. doi: 10.1016/j.jse.2022.06.026
11. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
13. **Smith V, Herrick A.L., Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020;19:102458).**
14. **Smith V, Ickinger C, Hysa E, Snow M, et al. Nailfold capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2023; 37, Issue 1, 101849**
15. **Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909**
16. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:603-606.
17. **Schirmer H J et al. S2k-Leitlinie Management der Großgefäßvaskulitiden AWMF - Registernummer: 060-007; 2020**
18. Ness Th, Bley Th, Schmidt W, Lamprecht P. Diagnose und Therapie der Riesenzellarteriitis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 376-86; DOI: 10.3238/arztebl.2013.0376
19. Specker C, Passens D, Schlaak J. Kryoglobulinämische Vaskulitis. *Z Rheumatol*. 2022;81:300-304 doi: 10.1007/s00393-022-01161-0
20. **Klein-Weigel P; Letzel S. Raynaud-Phänomen der Finger in Letzel, Schmitz-Spanke, Lang, Nowak (Hrsg.). *Klinische Symptome in der Arbeitsmedizin. Leitfaden für die Differentialdiagnostik in Praxis und Klinik. Ecomed Medizin, ecomed Storck GmbH. Landsberg am Lech* 2022**
21. Aarhus L, Stranden E, Nordby KC, Einarsdottir E, Olsen R, Ruud B, Bast-Pettersen R. Vascular component of hand-arm vibration syndrome: a 22-year follow-up study. *Occup Med (Lond)* 2018;68:384-390
22. Aarhus L, Veiersted KB, Nordby KC, Bast-Pettersen R. Neurosensory component of hand-arm vibration syndrome: a 22-year follow-up study. *Occup Med (Lond)*. 2019;69:215-218. doi: 10.1093/occmed/kqz029

3 THORAKALE AORTENERKRANKUNGEN

3.0 Einleitung und Methodik

3.1 Neues zur Pathogenese thorakaler Aortenpathologien

3.2 Neues zur Aortendissektion – insbesondere Typ B Stanford

3.3 Neues zum Intramuralen Hämatom (IMH)

3.4 Neues zur Therapie von Aortenbogenerkrankungen

3.5 Neues zum thorakoabdominellen Aortenaneurysma

3.6 Neues zur Genetik von Aortenerkrankungen

3.7 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Beratertätigkeit: Brainlab, Cook Medical, Endologix, Siemens Healthineers, Medtronic, W.L Gore

Forschungsförderung: Brainlab, Siemens Healthineers, Dietmar Hopp Stiftung

Honoraria für Vorträge: Cook Medical, Endologix, Maquet, Medtronic, W.L. Gore

Kooperationsprojekte: Biba Medical, London

Aktienbeteiligungen: keine

3.0 Einleitung zum Thema – Methodik

Erkrankungen der menschlichen Hauptschlagader (Aorta) sind heterogene Entitäten und beinhalten Aneurysmen, Dissektionen, Entzündungen (Aortitis), traumatische Verletzungen und u. a. angeborene Fehlbildungen bzw. Anomalien u.v.m.

Im Jahr 2023 wurde 7.066 Publikationen zum Thema „Aortenerkrankungen“ (engl. aortic disease) verzeichnet, wobei der bereits 2022 beschriebene Trend des Rückganges sich fortsetzt. (siehe Abb. 1). Eine Erklärung hierfür ist nicht vorhanden.

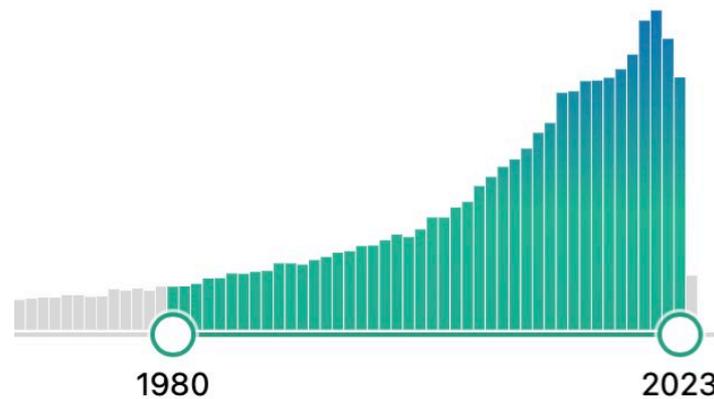


Abb. 1: Publikationshäufigkeit und Evidenzentwicklung von thorakalen Aortenerkrankungen 1980–2023 in Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=thoracic+aortic+disease+AND+2023&sort=date>, letzter Zugriff 11.03.2024).

Der Fokus des diesjährigen Seminarmanuskriptes liegt auf Erkrankungen der thorakalen Aorta mit Bogenbeteiligung, dem Management von Patienten mit Aortendissektionen und intramuralen Hämatomen (IMH) und der Genetik thorakaler Aortenpathologien.

Methodisch wurde, wie in den Jahren zuvor, von 10 Fachärzten für Gefäßchirurgie aus Deutschland mit klinischem und wissenschaftlichem Schwerpunkt „Aorta“ die für sie 5 wichtigsten, erkenntnisreichsten Publikationen des Jahres 2023 ausgewählt.

Auswahlkriterien waren „Innovation“ und „klinische Relevanz des Themas“ für Gefäßchirurgen, Angiologen und Gefäßmediziner im weiteren Sinne sowie Allgemeinärzte. Die Auswahl unterliegt demnach methodisch einem Selektionsbias. Ein Anspruch auf Vollständigkeit kann auch nicht geleistet werden.

Diese von Experten ausgewählten Artikel werden Ihnen im Folgenden „Abstract-ähnlich“ präsentiert. Die jeweiligen Literaturstellen sind zum Ende jedes Kapitel gelistet. Das Manuskript wird durch die Vortragsfolien ergänzt.

3.1 Neues zur Pathogenese thorakaler Aortenpathologien

Die Autorengruppe um K. Cox (1) hat die aktuelle Literatur zur Pathogenese und Ätiologie thorakaler Aortenpathologien vor dem Hintergrund der „Inflammation“ in einem systematischen Review-Artikel zusammengefasst. Man unterscheidet folgende 5 Typen:

- Mykotische Aneurysmen
- Mikrobielle Aortitis
- Infektion eines präexistierenden Aneurysmas
- Post-traumatisches Falsches Aneurysma
- Aorteninfektion durch Sepsis.

Infektiöse Ursachen sind häufiger als nicht infektiöse: Dabei machen Gram-positive Bakterien wie z. B. Staphylococcus, Enterococcus, und Streptokokken mit 60 % die Mehrzahl des Keimspektrums aus. Seltener sind Salmonellen und H. influenza Infektionen nachweisbar. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Infektionen mit Staphylococcus aureus eine schlechtere Prognose bzgl. Überleben haben.

Bei den immunologischen Prozessen nicht-bakterieller Aortenerkrankungen z. B. Aneurysmen spielen Th1-Cytokine wie z. B. IFN- γ eine nachgewiesene, kausale Rolle. Diese induzieren frühzeitig eine Arteriosklerose, was wiederum ein Risiko für die Entstehung einer Aortitis darstellt.

Kommentar: In der Diagnostik stehen MR-A und CT-Angiographie sowie PET-CT (18F-FDG) zur Verfügung, wobei CT-A und PET-CT im Alltag hinsichtlich Sensitivität und Verfügbarkeit die führende Rolle spielen. Aufgrund der Seltenheit von Aorteninfektionen existieren keine komparativen Studien und somit keine Leitlinienempfehlungen. Deshalb ist die Entscheidung zur Therapie sowie der Methodenwahl Fall für Fall individualisiert zu stellen.

Das medikamentöse Management beinhaltet die i.v. Kortisongabe in einer Dosierung von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht täglich für 1–2 Jahre mit der Option der Dosisreduktion nach 2–3 Monate. 50 % der Patienten benötigen eine zusätzliche Immunsuppression mit z. B. Methotrexat. Testgerechte Antibiotikagabe ist bei bakteriellen Infekten indiziert (Ampicillin, Cephalosporin).

Bei der offenen chirurgischen Therapie besteht die Möglichkeit der anatomischen in situ oder extraanatomischen Rekonstruktion. Ein klarer Benefit wird für die in situ Rekonstruktion beschrieben. Als Gefäßersatz stehen Silber-impregnierte, Antibiotika-impregnierte Kunststoffprothesen sowie cryopräservierte Allografts zur Verfügung. Ein Trend zur früheren Diagnosestellung und personalisierten chirurgischen Therapie ist über die letzten Jahre hinweg zu verzeichnen, was eine potenzielle Erklärung für bessere Therapieergebnisse im Verlauf ist. Die Mortalität der Aorteninfektion per se liegt allerdings nach wie vor durchschnittlich bei 30–50 %.

3.2 Neues zur Aortendissektion – Epidemiologie und Risikofaktoren

Auch wenn substanzieller Fortschritt in der Prävention, Diagnostik und Behandlung der akuten Aortendissektion gemacht wurde, stellt diese thorakale Aortenerkrankung nach wie vor eine Situation mit hoher unmittelbarer Mortalität dar. Es liegen nun korrigierte aktualisierte Daten zur Epidemiologie vor (2).

Die Inzidenz der Aortendissektion liegt bei 3–16 Individuen auf 100.000 Menschen pro Jahr. Männer sind mehr betroffen als Frauen, letztere sind später im Leben betroffen. Eine japanische Publikation von Marume K et al. berichtet in diesem Zusammenhang von einer bei akuter Aortendissektion signifikant 2-fach erhöhten Prähospital-Mortalität bei Frauen von 37 % versus 21 % (3).

Es konnte mittlerweile gezeigt werden, dass neben vielen anderen (s. u.) auch Aortenbogenaneurysmen einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung einer Aortendissektion darstellen. Hier liegt die Inzidenz bei 5,5 auf 100.000 Menschen mit einer Prävalenz von 16 %. Der maximale Durchmesser der Aorta von 5,5 cm wurde immerhin bei 18,4 % aller Patienten mit Dissektion gefunden. Als Konsequenz wird eine regelmäßige Bildgebung ab einem Durchmesser von 4,5 cm empfohlen, insbesondere wenn Verwandte 1 Grades auch betroffen sind (Familienanamnese“).

Die Aortenbogen-Morphologie per se ist ebenfalls prädisponierend: Hier sind drei morphologische Typen bekannt, wobei der Typ 3 Bogen, ein sog. „gotischer“ steiler Bogen – auch Truncus bicaroticus oder engl. bovine arch genannt, nachgewiesene Risikofaktoren. Ein sog. „Aortic Calculator“ kann anhand Aortendurchmesser, Länge und Körpergröße des Patienten eine Risikoprädiktion berechnen.

Das akute Aortensyndrom (**Abb. 2**) als Überbegriff hat auf der Grundlage einer neuen epidemiologischen Studie aus Rochester, USA eine geschlechts-adjustierte Inzidenz von 7,7 auf 100.000 pro Personenjahre erstellt. Männer sind doppelt so häufig betroffen. Dissektionen sind häufiger als intramurale Hämatome (IMH) und penetrierende Aortenulcera (PAU). Der Altersgipfel liegt bei 60 Lebensjahren. Risikofaktoren für Typ Stanford A- und B-Dissektionen sind dennoch immer noch nicht vollständig verstanden und unterscheiden sich zwischen A- und B-Dissektion. Bluthochdruck, Bindegewebserkrankungen, das Vorliegen einer bikuspidalen Klappe und Entzündungserkrankungen (Aortitis) sind weitere Risikokonstellationen. Die Meta-Analyse hat auch die Einnahme von Fluoroquinolone, Glucocorticoiden, Zytostatika als Risikofaktoren für Aortendissektionen identifiziert. Auch Kokaineinnahme wird in Zusammenhang gebracht.

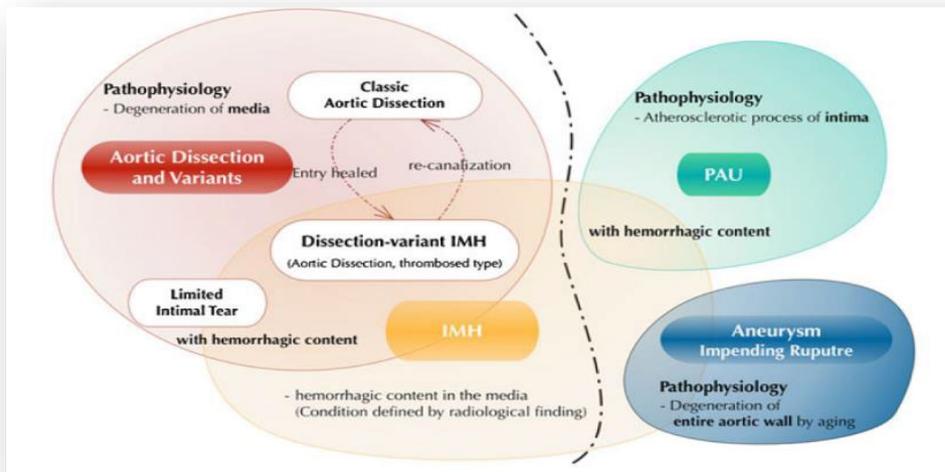


Abb. 2: Das akute Aortensyndrom mit Aortendissektion, PAU und IMH., Quelle: Ueda et al. Insights Imaging 2012. Ueda T et al., Insights Imaging. 2012 Dec;3(6):561-71. doi: 10.1007/s13244-012-0195-7. Epub 2012 Nov 6. (17)

B. Rylski et al. (4) verfassten 2023 einen Übersichtsartikel zu akuter Aortendissektion im Aortenbogen. Dabei unterscheidet man nach neuer Nomenklatur unterschiedliche Typen je nach Lokalisation und Verlauf des Intimaeinrisses (sog. entry). Insbesondere sog. Non-A-Non-B-Dissektionen machen neben den A- und B-Dissektionen 7–11 % aller Dissektionen aus und stellen eine besondere Herausforderung für das Management dieser Situation im klinischen Alltag aus. Hier besteht ein erhöhtes Risiko für eine retrograde Dissektion bis zu 26 %, sodass eine TEVAR-Prozedur (endovaskuläre Stentgraft-Implantation) vermieden werden sollte. Biomarker als Blutparameter können die Diagnosestellung, Risikostratifizierung und Prognose als auch das Monitoring einer Therapie erleichtern und unterstützen. Troponin ist für die Myokardischämie ein gutes Beispiel. Bei Aortendissektionen sind D-Dimere und Troponin unspezifische „rule out biomarker“, also Blutparameter, die eine Dissektion eher unwahrscheinlich machen lassen. Für die Aortendissektion wird Aggreccan als potenzieller spezifischer Biomarker diskutiert. Weiterhin sind Interleukin-1-Rezeptor ST2 durch Protein Profiling von Plasma und oder Serum aktuell Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen. Offene Fragen in der Behandlung von Aortendissektion betreffen weiterhin die fehlenden Langzeitergebnisse, die optimale Klassifikation, die Indikation von TEVAR bei unkomplizierten Aortendissektionen Typ B.

Die Leitlinien empfehlen bei Patienten mit unkomplizierter Typ-B-Dissektion eine konservative, medikamentöse Therapie (Evidenzlevel 1). Kreibich et al. (5) untersuchten in einem 6-jährigen Zeitraum ein Patientengut von 91 Patienten die Häufigkeit und Notwendigkeit einer Intervention und bestimmten mittels einer sog. Risk-Regressions-Analyse unabhängige Risikofaktoren für das Eintreten einer behandlungswürdigen Situation und damit Indikation zur Intervention/Operation. Die Kenntnis dieser Risikofaktoren hat Einfluss auf die Form und das Zeitintervall der Nachuntersuchung. Der maximale Aortendurchmesser, die Längenausdehnung der Aortendissektion, die Anzahl der sog. entries“, also der Verbindungen von wahren und falschen Lumen (= Einrisse der Dissektionsmembran) sowie die nahe Lokalisation des ersten proximalen „Hauptentry“ zum Angang der linken Art. subclavia stellten unabhängige Risikofaktoren dar. Das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Intervention bei Patienten nach primär konservativer Therapie ist 3,5-mal höher bei einem

Aortendurchmesser größer 45 mm. 27 % und 36 % der Patienten wurden nach dem 1 bzw. 3 Jahr invasiv behandelt, die große Mehrzahl (93 %) mit endovaskulären Techniken.

Wang B. et al. (6) untersuchten die Behandlung von Patienten mit B-Dissektionen und retrogradem IMH mittels TEVAR hinsichtlich Therapiesicherheit und Effizienz. 52 Patienten, davon 80 % männlich mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahre wurden mit dieser seltenen Kombination zweier Pathologien im Aortenbogen retrospektiv analysiert. Durchschnittlich vergingen 11 Tage zwischen Erstsymptom und der Operation mittels TEVAR. Die 30-Tage-Komplikationsrate betrug 11,5 %. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate betrug 100 %, 97,1 % und 92,6 %. 0,7 %, somit 4 Patienten entwickelten eine retrograde A-Dissektion zwischen dem 4. postoperativen Tag und dem 4. postoperativen Monat. Das aortale Remodelling (Wiederanlegen der Dissektionsmembran und Wiederherstellung des ursprünglichen Lumens) der dissezierten Aorta betrug 93,3 %, die Reinterventionsrate 90,7 % nach 5 Jahren. Die Autoren schlussfolgern, dass TEVAR selbst bei begleitender IMH im Aortenbogen sicher und effizient ist, sofern der Durchmesser der Ascendens nicht 50 mm und die Hämatomdicke der IMH 10 mm nicht überschreitet.

3.3 Neues zum Intramuralen Hämatom (IMH)

Intramurale Hämatome (IMH) gehören, wie bereits beschreiben (**Abb. 2**), neben dem penetrierenden Aortenulcus (PAU) und Aortendissektionen zum Formenkreis des sog. akuten Aortensyndroms.

Pompeu Sa et al. (7) publizierten 2023 eine Meta-Analyse von 8 Studien mit 1.015 Patienten mit IMH, um die leitliniengerechte primäre konservative medikamentöse Therapie mit der endovaskulären Therapie (TEVAR) im Langzeitverlauf zu vergleichen. 5 Jahre danach zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die endovaskuläre behandelte Gruppe. Man verzeichnete eine geringere allgemeine Mortalität, eine geringere aortenassoziierte Mortalität und längere Lebenszeit von durchschnittlich 201 Tagen nach TEVAR. Randomisierte Studien und längeres Follow-up sind allerdings nötig, um den Benefit der endovaskulären Therapie mit höherer Evidenz zu belegen.

Die Arbeitsgruppe um Wang B et al. (8) hat untersucht, wann der optimale Behandlungszeitpunkt für TEVAR bei IMH ist. Dazu wurden 20 Patienten akut/sofort und 14 Patienten zeitlich aufgeschoben therapiert. Bei der zeitlich aufgeschobenen Gruppe zeigte sich ein signifikant besseres aortales Remodelling zum Zeitpunkt der Entlassung und nach 1 Jahr. Die Komplikationsrate war niedriger. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Aufschub der endovaskulären Operation um 7 Tage somit bessere Therapieergebnisse erzielt.

Die identische Frage des optimalen Timings für TEVAR gingen die Autorengruppe um Saricilar E. (**10**) mit einem systematischen Review-Artikel in der Patientengruppe mit B-Dissektionen nach. Verglichen wurden Patienten, die in der akuten Phase (Tag 3–14), in der subakuten (14–45 Tage) und in der chronischen Phase nach 6 Wochen behandelt wurden. Diese Meta-Analyse identifizierte 20 Publikationen. Die Studie konnte hinsichtlich des Studienendpunktes 30-Tage- und 1-Jahresmortalität keinen Unterschied

zwischen den 3 Gruppen feststellen. In der Patientensubgruppe, die in der akuten Phase mit TEVAR behandelt wurde, konnte nach 1 Jahr ein Vorteil mit Reduktion der aortenassoziierten Komplikationen (serious adverse events, SAE) verzeichnet werden.

Ahmad et al. (9) haben ebenfalls medikamentös behandelte Patienten mit unkomplizierter akuter und subakuter B-Dissektion mit einer Patientenkohorte nach TEVAR verglichen. Primäre Studienendpunkte waren Falschkanal-Thrombosierung, Diameter des wahren Lumens, und Aortendilatation. Sekundäre Endpunkte waren aortenassoziierte Mortalität, Reinterventionen und Langzeit-Überleben. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die TEVAR-Gruppe eine signifikante Remodellierung der dissezierten thorakalen Aorta erfahren haben. Der klinische Endpunkt Überleben bzw. Sterblichkeit waren in beiden gleich.

Gesundheitsökonomische Aspekte nehmen im klinischen Alltag einen zunehmend relevanten Stellenwert ein. Implantate bzw. Medizinprodukte unterliegen derzeit einer Re-Evaluierung und Rezertifizierung im Rahmen der Europäischen Medical Device Regulation (MDR). Die Sachkosten für die Behandlung thorakaler Aortenpathologien sind im deutschen DRG-System nicht ausreichend abgebildet. Vor diesem Hintergrund sind Kostenanalysen von Behandlungsmethoden (z. B. TEVAR) von besonderem Interesse. Die Arbeitsgruppe um M. Bashir (11) führte eine Kostenanalyse von TEVAR zur Behandlung von B-Dissektionen durch. „Wieviel kostet Qualität?“. Dabei wurden unterschiedliche thorakale Endoprothesen, die auf dem Markt kommerziell erhältlich sind, gegenübergestellt.

Einerseits wurden sog. QUALYS – ein Parameter zur Erfassung von gewonnener Lebenszeit und Lebensqualität und klinischer Outcome, gemessen anhand der Morbidität und Mortalität, miteinander verglichen. Eine weitere Frage befasste sich damit, ob im Vergleich TEVAR versus „Best medical Treatment (BMT)“, also konservativer Therapie die zusätzlich anfallenden Implantat- und Prozedurkosten in der Behandlung von B-Dissektionen gerechtfertigt sind.

Kommentar: Im Vergleich BMT versus TEVAR schneidet im Langzeitverlauf die endovaskuläre Therapie sowohl für QUALY als auch für klinisches Outcome besser ab als die alleinige konservative Therapie.

Der Kostenbenefit und klinische Vorteil im Vergleich von TEVAR und offener Chirurgie, die heutzutage nur noch selten durchgeführt wird, spricht eindeutig pro endovaskuläre Therapie (**Tab. 1**).

Parameter	TEVAR	Offene Chirurgie
Periop. Sterblichkeit	1,1 %	7,1 %
Langzeitüberleben	24 %	19 %
Komplikationsrate	55 %	72 %
Kosten	45.923 \$	54.174 \$

Tab. 1: Vergleich der endovaskulären Therapie mit der offen-chirurgischen Therapie von thorakalen Aortenerkrankungen hinsichtlich Mortalität, Langzeitüberleben und Behandlungskosten. (Eigene Tabelle)

Limitationen der Studie sind allerdings die nationalen Unterschiede der Preisgestaltung von Medizinprodukten, der Vergleich von nur 4 von multiplen

Stentprothesen auf dem Markt, das unterschiedliche länderspezifische Finanzierungssystem (diese Studie stammt aus Indien, England) und die fehlenden komparative und randomisierten Studien, hinsichtlich des klinischen Outcomes der unterschiedlichen verfügbaren Endoprothesen. Die Autoren schlussfolgern trotz Limitationen in dieser Analyse, dass TEVAR im Langzeitverlauf eine kosteneffizientere Behandlungsmethode ist als die alleinige konservative Therapie die auch Wiedervorstellungen mit lebenslangen notwendigen CTA-Untersuchungen im Follow-Up beinhaltet.

3.4 Neues zur Therapie von Aortenbogenerkrankungen

Die endovaskuläre Therapie stellt zunehmend auch im Aortenbogen eine therapeutische Alternative zum Standard der offenen Aortenbogenchirurgie dar. Dies trifft insbesondere für betagte, polymorbide und auch voroperierte Patienten zu.

W. Ahmad (12) publizierte in einer Meta-Analyse und Meta-Regression den Stellenwert der komplett endovaskulären Rekonstruktion des Aortenbogens. Neben dem Einsatz von individualisierten fenestrierte und gebranchte (Seitenäste) Endoprothesen (sog. CMD, custom made devices) wird die Chimneytechnik und sog. physician modified Stentgraft Modifikation (z. B. mit insitu Laser Fenestrierung) weltweit mittlerweile in Zentren angewendet. Von primär über 5.000 Veröffentlichungen wurden 26 Studien identifiziert, die insgesamt 2.327 Patienten und 3.497 Zielgefäße (supraaortische Äste) beinhaltete. Die technische Erfolgsquote ist mit 95,8 % im Durchschnitt hoch. Die Endoleckagerate für Typ Ia und III betrug 8,1 %, die Rate an retrograden Typ-A-Dissektionen 0,8 %. Die Reinterventionsrate betrug 11,4 %. Die Gesamtsterblichkeit betrug 4,6 %, mit einer perioperativen Schlaganfallrate von durchschnittlich 4,8 %. Diese Ergebnisse sind für das selektionierte Hochrisiko-Patientengut vielversprechend und sagen voraus, dass die minimalinvasive Methode zunehmende Akzeptanz und Implementierung in das Behandlungsspektrum von Aortenbogenerkrankungen erfährt. Ein Augenmerk ist allerdings nach wie vor auf die relevante Schlaganfallrate und Querschnittslähmungsrate zu werfen, die bei CMD gemäß dieser Meta-Analyse höher liegt als bei der Chimney-Technik oder Laser-Fenestrierung.

Die oben erwähnte Laser-Fenestrierung ist eine alternative endovaskuläre Behandlungsmethode im Aortenbogen, insbesondere für dringliche Indikationen. Die Autorengruppe um McKinley aus Virginia, USA publizierte zu dieser Methodik eine Arbeit und beleuchtet Indikationsstellung und Durchführung dieser Technik.

Die Morphologie des Aortenbogens spielt eine wichtige Rolle. Der sog. typ 3 Bogen (Abb. 3) ist für die in situ Fenestrierung der schwierigste.

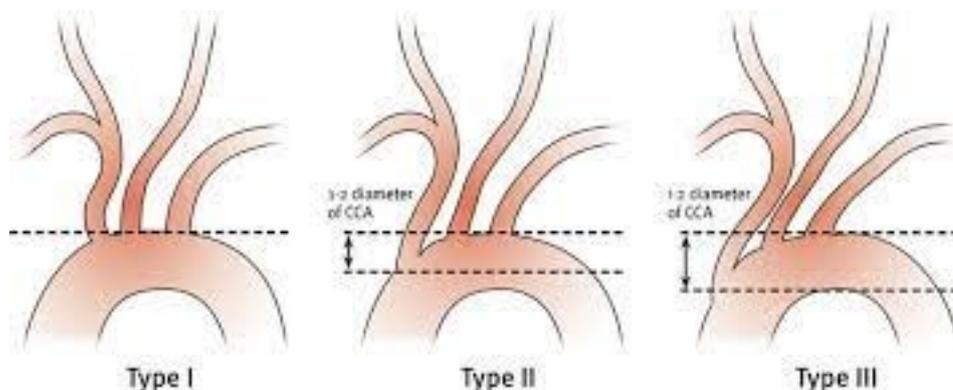


Abb. 3: Aortenbogen Typen 1–3. https://www.researchgate.net/figure/Aortic-arch-types-based-on-the-relationship-of-the-origins-of-the-supraaortic-vessels-to_fig1_230811359 (Letzter Zugriff 07.03.2024). (13)

Der Abgangswinkel, der Durchmesser der supraaortale Äste und evtl. Bogenanomalien sind weitere Selektionskriterium für diese Technik. Die Technik wird im Rahmen des Vortrages kurz vorgestellt. Ergebnisse von 36 Prozeduren der Autorengruppe zeigen eine technische Erfolgsrate von 97,2 %. Perioperative Sterblichkeit, Schlaganfallrate und Paraplegie betragen 5,7, 2,9 und 2,9 %. Zukünftig werden steuerbare Schleusen und alternativ Radiofrequenz diese Behandlungsmethode bereichern.

3.5 Neues zum thorakoabdominellen Aortenaneurysma

Die Behandlung thorakoabdomineller Aortenerkrankungen ist heutzutage multimodal. Neben der jahrelangen als Standard geltenden offenen Chirurgie hat sich in der Mehrzahl der Patienten die endovaskuläre Therapie durchgesetzt. Eine relevante und folgenschwere Komplikation in der offenen, aber auch endovaskulären Behandlung thorakoabdomineller Aortenerkrankungen ist die Querschnittslähmung durch eine spinale Ischämie. Die Inzidenz liegt aktuell bei 2,5–8 %. Man weiß, dass Patienten mit postoperativer Paraplegie eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Zur Prävention und Therapie werden in zahlreichen Kliniken eine präventive cerebrospinale Flüssigkeitsdrainage (CSFD, cerebrospinal fluid drainage) angelegt. Frankort J. et al. (14) haben ein wichtiges systematisches Review zur Frage der Effizienz der CSFD veröffentlicht. In 28 Studien wurden 4.814 Patienten analysiert, davon 2.599 mit und 2.215 ohne CSFD. Die Inzidenz der spinalen Ischämie war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die spinale Ischämie-Rate konnte durch CSFD nicht reduziert werden. Die Komplikationsrate der CSFD betrug 10 %. Die Schlussfolgerung ist, dass eine prophylaktische Drainage zur Verringerung des Querschnittslähmungsrisikos nach endovaskulärer Therapie keinen Benefit zeigen konnte. Die Evidenz ist niedrig, sodass keine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Franchin M. et al. publizierten multizentrische Ergebnisse zur Inzidenz und zum Outcome von komplikativen Organischämien nach 255 TEVAR Prozeduren (15). Die Indikation zur endovaskulären Therapie war bei 49 % ein zugrundeliegendes

thorakales (9 von 10 %) bzw. thorakoabdominelles Aortenaneurysma (1 von 10), in 23,9 % eine Aortendissektion, in 14,1 % ein penetrierendes Aortenulcus und in 12,9 % der Fälle ein traumatischer Abriss.

Die Inzidenz einer Organischämie betrug 11,4 %, davon 3,1 % cerebrovaskulär, 3,1 % spinal, 2,3 % viszeral, in 1,6 % renal, 0,8% peripher und 1,2 % myokardial. Die Frühsterblichkeit war nach Eintreten einer postoperativen Organischämie war 3-fach erhöht. Auch das Langzeitüberleben war signifikant in der Gruppe der Patienten mit Organischämien reduziert. Der Krankenhausaufenthalt war ebenfalls signifikant länger. Häufigste Ursache ist die intraoperative Embolisation als auch das Vorliegen atherosklerotischer Plaques im Bereich der Verankerungszonen der Endografts.

3.6 Neues zur Genetik von Aortenerkrankungen

Über viele Jahre galt das Vorliegen einer Bindegewebserkrankung wie z. B. Marfan-Syndrom als relative Kontraindikation für eine endovaskuläre Versorgung der zugrundeliegenden Aortenpathologie (TEVAR). Technologische Fortschritte und zunehmende Erfahrung haben die Indikationsgrenzen gelockert. Eine multizentrische Studie (EVICTUS, Endovascular Aortic Intervention in Patients with Connective Tissue Disease) hat retrospektiv 171 Patienten eingeschlossen, von denen 142 ein Marfan-Syndrom, 17 ein Loeys-Dietz und 12 ein vaskuläres Ehlers-Danlos Syndrom aufwiesen. 53,2 % der Patienten waren voroperiert und wurden deshalb primär endovaskulär versorgt, weitere 18,7 % sind in der Notfallsituation mit TEVAR versorgt worden, 15,2 % wiesen Kontraindikationen für eine offene Operation auf, bei weiteren 12,9 % ist die Indikation retrospektiv nicht zu klären. Der technische Erfolg betrug 98,2 %, die 30-Tage-Sterblichkeit betrug 2,9 % und war in allen 5 Fällen aorten-assoziiert. Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 4,7 Jahren betrug die Überlebensrate 67 %, in der Subgruppe bei Ehlers-Danlos-Patienten 43 %, bei Marfan und Loeys-Dietz-Syndrom 82 % und 78 %.

Kommentar: Der hohe technische Erfolg, die geringe perioperative Sterblichkeit und das Langzeitüberleben sind mit offen-chirurgischen Verfahren vergleichbar, sodass TEVAR bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen der Aorta eine zunehmend akzeptierte Therapiealternative darstellt (16).

3.7 Literatur

1. **Cox K, Sundaram RD, Popescu M, Pillai K, Kermali M, Harky A. A review on the deeper understanding of inflammation and infection of the thoracic aorta. *Vascular*. 2023 Apr;31(2):257-265. doi: 10.1177/17085381211060928. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35469491; PMCID: PMC10021126.**
2. Carrel T, Sundt TM 3rd, von Kodolitsch Y, Czerny M. Acute aortic dissection. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):773-788. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01970-5. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36640801.
3. Marume K, Noguchi T, Kaichi R, Yano T. Women with acute aortic dissection have higher prehospital mortality than men. *JACC Adv*. 2023;2:100623, Vol2(8)
4. **Rylski B, Schilling O, Czerny M. Acute aortic dissection: evidence, uncertainties, and future therapies. *Eur Heart J*. 2023 Mar 7;44(10):813-821. doi: 10.1093/eurheartj/ehac757. PMID: 36540036.**
5. Kreibich M, Siepe M, Berger T, Beyersdorf F, Soschynski M, Schlett CL, Czerny M, Rylski B. Intervention rates and outcomes in medically managed uncomplicated descending thoracic aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Mar;165(3):958-965.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.126. Epub 2021 Apr 27. PMID: 34001355.
6. Wang J, Li M, Li J, He H, Zhou Y, Li X, Li Q, Gu F, Ye Z, Dardik A, Shu C. Safety, and efficacy of thoracic endovascular aortic repair for acute Stanford type B aortic dissection with retrograde type A intramural hematoma. *J Vasc Surg*. 2023 Jul;78(1):61-69.e4. doi: 10.1016/j.jvs.2023.02.021. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36921645
7. Pompeu Sá MP, Jacquemyn X, Tasoudis P, Dufendach K, Singh MJ, de la Cruz KI, Serna-Gallegos D, Sultan I. Five Year Results of Endovascular versus Medical Therapy in Acute Type B Aortic Intramural Haematoma: Meta-Analysis of Reconstructed Time to Event Data. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023 Dec 23:S1078-5884(23)01042-0. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.12.024. Epub ahead of print. PMID: 38145870.
8. Wang B, Miao M, Shi Q, Xian H, Wang J, Cao Y. The Role of Endovascular Repair Timing in Uncomplicated Acute Type B Intramural Hematoma Management. *Ann Vasc Surg*. 2024 Feb;99:233-241. doi: 10.1016/j.avsg.2023.08.014. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37802137.
9. Ahmad W, Brunkwall J, Bunck AC, Dorweiler B, Mylonas S. Favorable Remodeling After TEVAR in Uncomplicated Acute and Subacute Type B Aortic Dissection in Comparison to Conservative Treatment: A Midterm Analysis. *J Endovasc Ther*. 2023 Mar 8:15266028231158971. doi: 10.1177/15266028231158971. Epub ahead of print. PMID: 36891635.
10. **Saricilar EC, Patel K, Gatmaitan R, Puttaswamy V. Editor's Choice - Optimal Timing of Thoracic Endovascular Aortic Repair for Uncomplicated Type B Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023 Jun;65(6):851-860. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.02.080. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871923.**
11. Bashir M, Jubouri M, Patel R, Geragotellis A, Tan SZ, Bailey DM, Mohammed I, Velayudhan B, Williams IM. Cost Analysis of Thoracic Endovascular Aortic Repair in Type B Aortic Dissection: How Much Does Quality Cost? *Ann Vasc Surg*. 2023 Aug;94:38-44. doi: 10.1016/j.avsg.2022.09.043. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36306973.
12. Ahmad W, Wegner M, Dorweiler B. Meta-analysis, and meta-regression of the total endovascular aortic repair in aortic arch. *Vasa*. 2023 May;52(3):175-185. doi: 10.1024/0301-1526/a001061. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36891664.
13. https://www.researchgate.net/figure/Aortic-arch-types-based-on-the-relationship-of-the-origins-of-the-supraaortic-vessels-to_fig1_230811359 (Letzter Zugriff 07.03.2024)
14. **Frankort J, Mees B, Doukas P, Keszei A, Kontopodis N, Antoniou GA, Jacobs MJ, Gombert A. Systematic Review of the Effect of Cerebrospinal Fluid Drainage on Outcomes After Endovascular Descending Thoracic/Thoraco-Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023 Oct;66(4):501-512. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.05.006. Epub 2023 May 12. PMID: 37182608.**
15. Franchin M, Mauri F, Fontana F, Piacentino F, Guzzetti L, Jubouri M, Bashir M, Piffaretti G. Organ ischaemia after thoracic endovascular aortic repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Aug 1;64(2):ezad238. doi: 10.1093/ejcts/ezad238. PMID: 37335859.
16. Olsson KW, Mani K, Burdess A, Patterson S, Scali ST, Kölbel T, Panuccio G, Eleshra A, Bertoglio L, Ardita V, Melissano G, Acharya A, Bicknell C, Riga C, Gibbs R, Jenkins M, Bakthavatsalam A, Sweet MP, Kasprzak PM, Pfister K, Oikonomou K, Heloise T, Sobocinski J, Butt T, Dias N, Tang C, Cheng SWK, Vandenhoute S, Van Herzele I, Sorber RA, Black JH 3rd, Tenorio ER, Oderich GS, Vincent Z, Khashram M, Eagleton MJ, Pedersen SF, Budtz-Lilly J, Lomazzi C, Bissacco D, Trimarchi S, Huerta A, Rimbau V, Wanhainen A. Outcomes After Endovascular Aortic Intervention in Patients With Connective Tissue Disease. *JAMA Surg*. 2023 Aug 1;158(8):832-839. doi: 10.1001/jamasurg.2023.2128. PMID: 37314760; PMCID: PMC10267845.

17. Ueda T, Chin A, Petrovitch I, Fleischmann D. A pictorial review of acute aortic syndrome: discriminating and overlapping features as revealed by ECG-gated multidetector-row CT angiography. *Insights Imaging*. 2012 Dec;3(6):561-71. doi: 10.1007/s13244-012-0195-7. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23129238; PMCID: PMC3505562.

4 ABDOMINELLE AORTENERKRANKUNGEN

4.1 Screening

4.2 Versorgung des intakten Aortenaneurysmas (AAA)

4.3 Versorgung des rupturierten Aortenaneurysmas

4.4 Langzeitergebnisse von EVAR und OAR

4.5 Spezielle Situationen

4.5.1 Elektive AAA-Reparatur und maligne Erkrankungen

4.5.2 AAA-Durchmesser und elektive endovaskuläre Aortenaneurysmreparatur

4.5.3 Endovaskuläre vs. offene Reparatur von juxtarenalen AAAs

4.5.4 Ruptur kleiner abdominaler Aortenaneurysmen

4.6 Perioperatives Management

4.6.1 Modifizierbare Risikofaktoren

4.6.2 Rauchen

4.6.3 Statin-Therapie

4.6.4 Thrombozytenaggregationshemmer

4.6.5 Betablocker

4.6.6 Präoperative koronare Revaskularisation

4.6.7 Präoperative Karotisintervention

4.6.8 Fast-Track-Konzept (ERAS)

4.6.9 Perioperative Schmerzbehandlung

4.6.10 Bluttransfusion und Blutmanagement

4.6.11 Transplantat-Infektion

4.6.12 Anästhesie bei EVAR

4.6.13 Perkutaner Zugang

4.6.14 EVAR außerhalb der Gebrauchsanweisung („Instructions for Use“)

4.6.15 Aufrechterhaltung des Flusses zur Arteria iliaca interna

4.6.16 Migration des Stentgrafts

4.6.17 Endoleckage

4.6.18 Infektion des Stenttransplantats

4.6.19 Kurzzeit-EVAR

4.7 Fallvolumen und Ergebnis bei der Reparatur von AAA

4.8 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ.

Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Beratertätigkeit: Terumo Aortic

4.1 Screening

Im Jahr 2014 empfahl die US Preventive Services Task Force (USPSTF) ein einmaliges Ultraschallscreening auf AAA bei asymptomatischen Männern im Alter von 65–75 Jahren, die jemals geraucht haben (B-Empfehlung). Guirguis-Blake et al. (46) erstellten eine systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage von 50 Studien (n = 323.279), um eine aktualisierte Empfehlung der USPSTF über die Evidenz in Bezug auf die Wirksamkeit des einmaligen und wiederholten Screenings auf AAA und mögliche damit verbundene Schäden sowie die Wirksamkeit und die damit verbundenen Schäden der Behandlung (Pharmakotherapie oder Operation) von kleinen AAAs (3,0–5,4 cm Durchmesser) zu informieren. Eine Meta-Analyse bevölkerungsbezogener randomisierter klinischer Studien (RCTs) ergab, dass eine Einladung zum Screening für Männer ab 65 Jahren mit einer Verringerung der AAA-bedingten Sterblichkeit über 12 bis 15 Jahre (OR, 0,65), der AAA-bedingten Rupturen über 12 bis 15 Jahre (OR, 0,62) und der chirurgischen Notfall Eingriffe über 4 bis 15 Jahre (OR, 0,57) verbunden war. Im Gegensatz dazu wurde bei der 12- bis 15-jährigen Nachbeobachtung kein signifikanter Zusammenhang mit dem Nutzen für die Gesamtmortalität festgestellt (relatives Risiko 0,99). Ein einmaliges Screening war in der eingeladenen Gruppe mit signifikant mehr Eingriffen über 4 bis 15 Jahre verbunden als in der Kontrollgruppe (OR, 1,44). Ein einmaliges AAA-Screening bei Männern ab 65 Jahren war mit einer geringeren AAA-bedingten Sterblichkeit und Rupturrate verbunden, aber nicht mit einem Nutzen für die Gesamtmortalität. Das Screening führte zu einer höheren Rate an elektiven Operationen, aber zu keinen langfristigen Unterschieden in der Lebensqualität. Überdiagnose und Überbehandlung wurden in diesen Studien nicht untersucht, könnten aber angesichts der Tatsache, dass die meisten im Screening entdeckten Aneurysmen klein sind, von Bedeutung sein.

Screening auf AAA bei Frauen

Ziel der Female Aneurysm Screening Study (FAST) war es, die Inanspruchnahme des Screenings und die Prävalenz von AAA in einer Gruppe von Frauen zu bestimmen, die als Hochrisikogruppe für ein AAA eingestuft wurden, und zwar anhand von Daten, die in den Aufzeichnungen der Primärversorgung im Vereinigten Königreich leicht verfügbar waren (weiße europäische Ethnizität, aktuelle/ex-Raucher und/oder Vorgeschichte einer koronaren Herzerkrankung) (Duncan et al., 34). Frauen im Alter von 65–74 Jahren, bei denen ein hohes AAA-Risiko angenommen wurde, wurden zu einer Ultraschalluntersuchung auf AAA eingeladen (Juli 2016 bis März 2019). Von den 5.998 Frauen, die zum Screening eingeladen wurden, nahmen 5.200 (86,7 %) ihren Screening-Termin wahr und 5.190 (86,5 %) unterzogen sich einem Ultraschallscreening. Es wurden 15 AAAs mit einer Größe von mehr als 29 mm entdeckt (Prävalenz 0,29 %). Raucher hatten die höchste Prävalenz (0,83 %), aber die niedrigste Teilnahmequote (75,2 %). Drei AAAs mit einer Größe von mehr als 5,5 cm wurden identifiziert und an eine chirurgische Reparatur überwiesen; eine Frau unterzog sich der Reparatur. Die AAA-Prävalenz bei Frauen mit Risikofaktoren für AAA lag unter 0,35 %, der Prävalenzschwelle, unterhalb derer das AAA-Screening für Männer wahrscheinlich unwirksam ist. Es ist unwahrscheinlich, dass das Screening von Frauen mit hohem AAA-Risiko kosteneffektiv oder klinisch wirksam ist, wenn die entdeckten AAA mit geringer Wahrscheinlichkeit repariert werden können. Nach dem Screening wurde eine Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass

ein Screening-Programm für AAA bei Frauen Schaden anrichten kann. Die Gesundheitsdienste weltweit sollten große Vorsicht walten lassen, bevor sie die Einführung eines gezielten Screenings von Frauen auf AAA in Erwägung ziehen.

Wirksamkeit des Screenings

Das NHS-Screeningprogramm für Bauchaortenaneurysmen (NAAASP) wird seit 2013 durchgeführt. Männer mit einem großen Aneurysma > 54 mm werden entweder beim ersten Screening oder bei der Überwachung zur Intervention überwiesen. Ziel einer von Meecham (69) vorgestellten Studie war es, die Ergebnisse bei diesen Männern zu untersuchen und festzustellen, ob es regionale Unterschiede bei den Behandlungsraten und der Art der Reparatur gibt. Etwa 3.026 Männer wurden für einen möglichen Eingriff überwiesen. Bei 2.624 (87 %) Männern wurde eine AAA-Reparatur geplant, wobei die perioperative Sterblichkeit bei 1,3 % lag. Das Durchschnittsalter dieser Kohorte lag bei 67,6 Jahren (Spanne 64 bis 92 Jahre), die 30-Tage-Mortalität betrug 0,4 % nach EVAR und 2,1 % nach offener Reparatur. Die Reparaturmethode blieb von Jahr zu Jahr gleich, wobei etwa gleich viele endovaskuläre (50 %) und offene chirurgische Reparaturen (48 %) durchgeführt wurden; 2 % waren unbekannt. Allerdings gab es eine sehr große Spannweite bei der Verwendung von EVAR für im Screening entdeckte AAA (von 22 % bis 97 %). In Anbetracht der hohen Sterblichkeitsrate von rupturierten AAA (rAAA) bezeichneten die Autoren das englische AAA-Screening-Programm als wirksam.

Dansey et al. (29) ermittelten anhand der nationalen Stichprobe für stationäre Patienten von 2004 bis 2015 65.125 Einweisungen wegen rupturierter AAAs und 461.191 Reparaturen wegen intakter AAAs. Die Zahl der wegen rAAA eingewiesenen Patienten ging im Beobachtungszeitraum deutlich zurück, von 6.461 im Jahr 2004 auf 4.848 im Jahr 2015 ($p < 0,001$). Von allen Patienten mit rAAA, die sich einer Reparatur unterzogen, wurden 14.012 (31 %) mit EVAR und 31.693 (69 %) mit einer offenen Reparatur behandelt. Die Gesamtmortalität im Krankenhaus nach der Reparatur eines rupturierten AAA betrug 35 %. Allerdings ging die Sterblichkeit im Studienzeitraum von 42 % im Jahr 2004 auf 28 % im Jahr 2015 zurück ($P < 0,001$). Von den 65.125 Patienten, die mit der Diagnose einer Ruptur eingeliefert wurden, wären 44.155 (68 %) für ein Screening nicht in Frage gekommen. Von den Patienten, die nicht für das Screening in Frage kamen, waren 27.653 (63 %) über 75 Jahre alt, 10.603 (24 %) waren < 65 Jahre alt und 16.103 (36 %) waren Frauen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Mehrheit der Patienten mit einem rupturierten AAA die Kriterien für ein Screening nicht erfüllte, was darauf hindeutet, dass das derzeitige Screening-Paradigma überdacht werden muss. Von den Patienten, die mit einem gerissenen AAA eingeliefert wurden, waren mehr als die Hälfte älter als 75 Jahre und fast ein Viertel jünger als 65 Jahre, wobei der Anteil der Frauen an der Bevölkerung erheblich war. Auf der Grundlage früherer Risikofaktoren wie Alter, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tabakkonsum sind weitere Studien erforderlich, um einen empfindlicheren Screening-Algorithmus zu entwickeln, der die Hochrisikopatienten in diesen ausgeschlossenen Populationen erfasst.

Die gleiche Frage, inwieweit rAAA-Patienten vom US-Screeningprogramm erfasst worden wären, wurde von Mota et al. (73) anhand der Patientenpopulation der Vascular Quality Initiative (VQI) von 2003 bis 2019 untersucht. Insgesamt wurden 5.340 Patienten einer rAAA-Reparatur unterzogen. Die Mehrheit (66 %) kam gemäß den Erstattungsrichtlinien der

Centers for Medicare and Medicaid nicht für ein Screening in Frage. Den größten Anteil an der Untauglichkeit für das Screening hatten Männer unter 65 Jahren mit einer Raucheranamnese oder einer familiären AAA-Anamnese (25 %), Männer über 75 Jahren mit einer Raucheranamnese (25 %) und Frauen über 65 Jahren mit einer Raucheranamnese (19 %). Die Daten deuten darauf hin, dass drei Hochrisikogruppen von einer Ausweitung der AAA-Screening-Richtlinien profitieren könnten: Männer mit einer Raucher- oder Familienanamnese für AAA im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, Raucherinnen über 65 Jahre und Raucher über 75 Jahre, die ansonsten bei guter Gesundheit sind.

Im Screening entdeckte subaneurysmatische Aorten

Eine bevölkerungsbasierte schwedische Kohortenstudie (Thorbjørnsen et al., 104) hatte zum Ziel, den langfristigen natürlichen Verlauf von Männern mit einer im Screening entdeckten subaneurysmatischen Aorta (SAA), d. h. einem Aortendurchmesser von 25–29 mm, im Hinblick auf die Entwicklung zu einem AAA zu bewerten, wobei der Schwerpunkt auf dem Anteil lag, der den Schwellendurchmesser für eine chirurgische Reparatur (> 55 mm) erreichte. Zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2014 wurden insgesamt 52.221 Männer untersucht. Insgesamt wurden 1.020 Männer mit SAA entdeckt (2,0 %), von denen 940 (92,2 %) nach dem Basisscreening eine Nachuntersuchung hatten. Die nach Kaplan-Meier geschätzte Inzidenz der Entwicklung eines AAA \geq 30 mm nach der fünfjährigen Nachuntersuchung betrug 65,8 %, alle < 55 mm. Die Inzidenz nach der 10-jährigen Nachbeobachtung betrug 95,1 %, und 29,7 % erreichten \geq 55 mm. Alle 41 SAAs, die einen Durchmesser von > 55 mm erreichten, waren bei der 5-Jahres-Nachbeobachtung > 30 mm. Bei 32 dieser Patienten wurde eine AAA-Reparatur durchgeführt, wobei die Überlebensrate 100 % betrug. Dieser Studie zufolge entwickelt sich die Mehrheit der SAAs schließlich zu einem AAA, von denen schätzungsweise 30 % innerhalb von 10 Jahren die Schwelle für eine Reparatur erreichen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kohorte der Männer mit SAAs, bei denen das Risiko einer späteren AAA-Reparatur besteht, fünf Jahre nach dem ersten Screening mit einem einzigen Scan sicher identifiziert werden kann.

Die Leitlinien der ACC/AHA und die Praxisleitlinien der Europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ESVS) zur Behandlung von Abdominellen Aortenaneurysmen geben zum Screening folgende Empfehlungen heraus (Isselberger et al., Wanhainen et al., 49,112):

- Empfehlung 12: Ein bevölkerungswieites Screening auf abdominale Aortenaneurysmen mittels einer einzigen Ultraschalluntersuchung für alle Männer im Alter von 65 Jahren. (Klasse I; Stufe A)
- Empfehlung 14: Ein Bevölkerungsscreening auf abdominale Aortenaneurysmen bei Frauen wird **nicht** empfohlen. (Klasse III; Stufe B)
- Empfehlung 15: Alle Männer und Frauen im Alter von 50 Jahren und älter mit einem Verwandten ersten Grades mit einem abdominalen Aortenaneurysma können für ein Screening auf abdominale Aortenaneurysmen im Abstand von 10 Jahren in Betracht gezogen werden. (Klasse IIb; Stufe C)

- Empfehlung 17: Zur Überwachung von Aneurysmen wird die Ultraschalluntersuchung empfohlen: alle drei Jahre bei Aneurysmen mit einem Durchmesser von 3 bis 3,9 cm, jährlich bei Aneurysmen mit einem Durchmesser von 4,0 bis 4,9 cm und alle 3 bis 6 Monate bei Aneurysmen mit einem Durchmesser von über 5,0 cm. (Klasse I; Stufe B)

Die Amerikanische Gesellschaft für Gefäßchirurgie empfiehlt zum Screening folgendes (Chaikof et al., 22):

- Ein einmaliges Ultraschall-Screening auf AAA bei Männern oder Frauen im Alter von 65 bis 75 Jahren mit einer Vorgeschichte von Tabakkonsum. Empfehlungsgrad 1 (stark), Qualität der Evidenz A (hoch).
- Ein Ultraschall-Screening auf AAA bei Verwandten ersten Grades von Patienten, die sich mit einem AAA vorstellen. Das Screening sollte bei Verwandten ersten Grades durchgeführt werden, die zwischen 65 und 75 Jahre alt sind, oder bei Verwandten ersten Grades, die älter als 75 Jahre und in guter Gesundheit sind. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Nachweise C (gering).
- Ein einmaliges Ultraschall-Screening auf AAAs bei Männern oder Frauen, die älter als 75 Jahre sind, in der Vergangenheit Tabak konsumiert haben und ansonsten bei guter Gesundheit sind und die zuvor noch keine Ultraschalluntersuchung erhalten haben. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Nachweise C (gering).
- Wenn bei der ersten Ultraschalluntersuchung ein Aortendurchmesser von > 2,5 cm, aber < 3 cm festgestellt wurde, wird eine erneute Untersuchung nach 10 Jahren empfohlen. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Evidenz C (gering).
- Für Patienten mit einem AAA zwischen 3,0 und 3,9 cm wird eine Überwachungsuntersuchung in Abständen von 3 Jahren empfohlen. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Evidenz C (gering).
- Für Patienten mit einem AAA mit einem Durchmesser von 4,0 bis 4,9 cm wird eine bildgebende Überwachung in 12-monatigen Abständen empfohlen. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Evidenz C (gering).
- Eine Überwachungsbildgebung in 6-monatigen Abständen für Patienten mit einem AAA mit einem Durchmesser zwischen 5,0 und 5,4 cm. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Nachweise C (gering).

4.2 Versorgung des intakten Aortenaneurysmas

Die Studie Open versus Endovascular Repair (OVER) umfasste insgesamt 881 randomisierte Patienten mit asymptomatischem AAA, 444 mit EVAR und 437 mit offener Reparatur (OAR). Das primäre Ergebnis war die Gesamtmortalität. Die 30-Tage-Mortalität betrug 0,5 % bei EVAR und 2,5 % bei OAR. Lederle et al. (60) veröffentlichten Langzeitergebnisse dieser Studie. Die Patienten wurden bis zu 14 Jahre nach der Randomisierung nachverfolgt. Insgesamt starben 302 Patienten (68,0 %) in der Gruppe mit endovaskulärer Reparatur und 306

(70,0 %) in der Gruppe mit offener Reparatur. In den ersten vier Jahren der Nachbeobachtung schien die Gesamtüberlebensrate bei der endovaskulären Reparatur höher zu sein als bei der offenen Reparatur; vom vierten bis zum achten Jahr war die Gesamtüberlebensrate in der Gruppe mit der offenen Reparatur höher, und nach acht Jahren war die Gesamtüberlebensrate in der Gruppe mit der endovaskulären Reparatur erneut höher. Keiner dieser Trends war signifikant. In dieser Studie war das Langzeitüberleben bei EVAR und OAR ähnlich, aber die Zahl der Patienten, die einen zweiten Eingriff benötigten, war bei EVAR höher (117/439; 26,7 %) als bei OAR (85/429; 19,8 %). Diese Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit den Erkenntnissen über die schlechtere Leistung der endovaskulären Reparatur im Hinblick auf das Langzeitüberleben, die in den beiden europäischen Studien beobachtet wurden. Bemerkenswert ist, dass Todesfälle durch Krebs in der Gruppe mit endovaskulärer Reparatur nicht häufiger auftraten als in der Gruppe mit offener Reparatur, obwohl die Patienten in der Gruppe mit endovaskulärer Reparatur vermutlich einer höheren ionisierenden Strahlung ausgesetzt waren. Insgesamt starben 80 Patienten in der Gruppe mit endovaskulärer Reparatur (18 %) und 85 in der Gruppe mit offener Reparatur (19,5 %) an Krebs.

Die randomisierte EVAR-2-Studie ist die einzige randomisierte Studie, in der untersucht wurde, ob EVAR die Sterblichkeit bei Patienten verringert, die für eine offene Reparatur nicht in Frage kommen (Sweeting et al., 103). Zwischen dem 1. September 1999 und dem 31. August 2004 wurden 404 Patienten rekrutiert. Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von mindestens 60 Jahren mit großen Aneurysmen (> 5,5 cm Durchmesser), die für eine offene Reparatur nicht in Frage kamen, wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder einer endovaskulären Reparatur (n = 197) oder keiner Intervention (n = 207) zugewiesen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bis zum Tod oder zur Zensurierung betrug 4,2 Jahre. Es gab 187 Todesfälle (22,6 pro 100 Personenjahre) in der EVAR-Gruppe und 194 (22,1 pro 100 Personenjahre) in der Gruppe ohne Intervention. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren betrug die geschätzte Überlebensrate 5,3 % in der EVAR-Gruppe und 8,5 % in der Gruppe ohne Intervention; es gab keinen signifikanten Unterschied in der Lebenserwartung zwischen den Gruppen (beide 4,2 Jahre; P = 0,97). Die Gesamtmortalität im Zusammenhang mit dem Aneurysma war jedoch in der EVAR-Gruppe signifikant niedriger (3,3 Todesfälle pro 100 Personenjahre im Vergleich zu 6,5 Todesfällen pro 100 Personenjahre in der Gruppe ohne Intervention, P = 0,019). In dieser Studie erhöhte EVAR die Gesamtlebenserwartung von Patienten, die für eine offene Operation nicht in Frage kamen, nicht, konnte aber die aneurysmabedingte Sterblichkeit verringern.

Samura et al. (92) untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) die Wirkung einer Embolisation der Arteria mesenterica inferior (IMA) während einer endovaskulären Aneurysmareparatur (EVAR) bei Patienten mit hohem Risiko für eine Endoleckage vom Typ II (T2EL). T2EL mit hohem Risiko wurde definiert als IMA-Durchgängigkeit mit (1) IMA > 3 mm, (2) lumbalen Arterien > 2 mm oder (3) einem Aneurysma vom aortoiliakalen Typ. Für die Embolisation wurde hauptsächlich der Amplatzer Vascular Plug verwendet. 106 Patienten wurden randomisiert. Die Inzidenz von T2EL war in der Embolisationsgruppe mit 24,5 % signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 49,1 % (p = 0,009). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Intention-to-treat-Analyse 20,0 + 10,8 Monate. Der Aneurysmasack schrumpfte in der Behandlungsgruppe signifikant stärker (-5,7 ± 7,3 mm vs. -2,8 ± 6,6 mm; p = 0,037) und die Inzidenz des Aneurysmasackwachstums im Zusammenhang

mit einer T2EL war bei der Embolisation signifikant geringer (3,8% vs. 17,0%; $p = 0,030$). Komplikationen oder Reinterventionen aufgrund der IMA-Embolisation wurden nicht beobachtet. Die Daten empfehlen die Methode zur Prävention von T2EL in der definierten Risikogruppe.

Eine zweite randomisierte Studie (Fabre et al., 41) befasste sich ebenfalls mit der Prävention von T2EL. In dieser so genannten SCOPE-1-Studie (Sac COil embolisation for Prevention of Endoleak) wurden Patienten mit hohem Risiko für Typ-II-EL randomisiert zu einer Standard-EVAR ($n = 47$) oder einer EVAR mit nicht-selektiver Aneurysmasack-Spiralembolisation (ASCE; $n = 47$). Vor der Entfaltung der kontralateralen iliakalen Erweiterung wurde ein Führungsdraht in den Aneurysmasack geschoben. Nach der Entfaltung der kontralateralen iliakalen Erweiterung wurde ein Mikrokatheter in den Aneurysmasack eingeführt, um eine nicht-selektive Embolisation mit herausnehmbaren Spulen durchzuführen. Es traten keine intraoperativen Komplikationen auf. Nach 12 Monaten wurde eine signifikante Verringerung der T2EL-Rate festgestellt: 40,5 % bei Standard-EVAR gegenüber 14,3 % bei der Coil-Embolisation. Die Freiheit von EL und Reinterventionen war bei der Embolisation signifikant höher (26/47 Ereignisse bei der Standard-EVAR gegenüber 11/47 bei der Coil-Embolisation). Volumen und Durchmesser des Aneurysmasacks nahmen in der Embolisationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ab. Eine Ischämie des Rückenmarks, ein Koloninfarkt oder eine Migration der Spule wurden nach der Spulenembolisation nicht beobachtet. Bei ausgewählten Patienten mit EL-Risiko scheint die ASCE die EL nach einem, sechs und zwölf Monaten wirksam zu verhindern. Der Unterschied war jedoch nach 24 Monaten statistisch nicht signifikant. ASCE senkt die Wiedereingriffsrate zwei Jahre nach EVAR. Eine signifikant schnellere Schrumpfung des Aneurysmavolumens wurde ein und zwei Jahre nach dem Eingriff beobachtet. Die nicht-selektive Embolisation des Aneurysmasacks scheint sicher und technisch nicht anspruchsvoll zu sein.

Chirurgie bei kleinen asymptomatischen abdominalen Aortenaneurysmen

In den Leitlinien wird die Reparatur von großen asymptomatischen AAAs (mit einem Durchmesser von mehr als 5,5 cm) empfohlen. Die Debatte über die Rolle einer frühzeitigen Reparatur im Vergleich zu einer Überwachung mit Reparatur bei einer späteren Vergrößerung bei asymptomatischen AAAs mit einem Durchmesser von 4,0 bis 5,5 cm dauert an. Ein Cochrane-Review wurde erstellt, um die Sterblichkeit und die Kosten sowie die Lebensqualität und die Aneurysmaruptur als sekundäre Ergebnisse nach einer frühzeitigen chirurgischen Reparatur im Vergleich zu einer routinemäßigen Ultraschallüberwachung bei Menschen mit asymptomatischen AAAs mit einem Durchmesser von 4,0 bis 5,5 cm zu vergleichen (Ulug et al., 106). 4 Studien mit 3.314 Teilnehmern erfüllten die Einschlusskriterien. Es gab keine Anhaltspunkte für einen Vorteil einer frühzeitigen Reparatur bei kleinen AAA (4,0 bis 5,5 cm), unabhängig davon, ob eine offene Reparatur oder eine EVAR durchgeführt wird, und, zumindest bei der offenen Reparatur, unabhängig vom Alter des Patienten und dem AAA-Durchmesser. Somit wird weder eine frühzeitige offene noch eine frühzeitige EVAR bei kleinen AAAs durch die derzeit verfügbaren Belege unterstützt.

EVAR vs. offene chirurgische Reparatur

Es wurde eine Meta-Analyse veröffentlichter hochwertiger Langzeitdaten zur EVAR im Vergleich zur offenen chirurgischen Reparatur bei nicht rupturiertem AAA durchgeführt (Antoniou et al., 6). 7 RCTs mit insgesamt 2.983 Patienten, von denen sich 1.518 einer EVAR und die übrigen 1.465 einer offenen Reparatur unterzogen, wurden in die quantitative Synthese einbezogen. Die Meta-Analyse ergab eine signifikant niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit (OR, 0,36; 95 %-KI 0,20–0,66) und Krankenhaussterblichkeit bei EVAR. Die Meta-Analyse der drei Studien, in denen eine langfristige Nachbeobachtung erfolgte, ergab zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen EVAR und offenem Eingriff. Das Risiko, innerhalb von sechs Monaten an allen Ursachen (HR 0,62; 95 %-KI 0,42–0,91) und am Aneurysma zu versterben (HR 0,42; 95 %-KI 0,24–0,75), war bei den Patienten, die sich einer EVAR unterzogen, signifikant niedriger, doch mit zunehmender Dauer der Nachbeobachtung verschob sich die gepoolte Risikoschätzung zugunsten der offenen Operation; langfristig (> 8 Jahre) war das Risiko einer aneurysma-bedingten Sterblichkeit nach EVAR signifikant höher (HR 5,12; 95 %-KI 1,59–16,44). Im Vergleich zur offenen Operation führt EVAR in den ersten sechs Monaten zu einem besseren Ergebnis, birgt aber nach acht Jahren ein erhöhtes Risiko für aneurysmabedingte Sterblichkeit.

Eine weitere Meta-Analyse der Langzeitergebnisse von EVAR im Vergleich zu offener Reparatur basierte auf drei randomisierten Studien und 68 Beobachtungsstudien mit 151.092 (EVAR) bzw. 148.692 (OAR) Patienten (Li et al., 61). In dieser Analyse war EVAR im Vergleich zu OAR mit einer höheren Langzeit-Gesamtmortalität, Reinterventions- und Sekundärrupturrate verbunden. Eine Subanalyse aktuellerer Studien, bei denen das letzte Jahr der Patientenrekrutierung 2010 oder später lag, zeigte jedoch keine Unterschiede in der Langzeitmortalität zwischen EVAR und OAR.

Schließlich schlossen Bulder et al. (17) 53 Studien in eine Meta-Analyse ein. Sie berichteten über eine niedrigere 30-Tage-Sterblichkeitsrate für EVAR (1,16 %) im Vergleich zu OAR (3,27 %). Beim Langzeitüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren (Hazard Ratio 1,01, 1,00 und 0,98 für 3, 5 bzw. 10 Jahre; $p = 0,721$, $p = 0,912$ bzw. $p = 0,777$). Die Korrektur der Altersungleichheit mit Hilfe der relativen Überlebensanalyse ergab ein gleiches Langzeitüberleben: 0–94, 0–91 und 0–76 nach 3, 5 und 10 Jahren für EVAR und 0–96, 0–91 bzw. 0–76 für OAR. Obwohl bei der relativen Überlebensanalyse Alters- und Geschlechtsunterschiede berücksichtigt wurden, konnten andere Patientenmerkmale, die die Wahl der Behandlung zwischen EVAR und OAR beeinflussen könnten, nicht korrigiert werden. Die asymmetrische medizinische Entscheidungsfindung als Folge der höheren Eingriffsschwelle für OAR führt jedoch vermutlich zu einer Überrepräsentation "gesünderer" Patienten in der OAR-Gruppe. Daher könnten die Schlussfolgerungen aus dieser Meta-Analyse den Nutzen der EVAR unterschätzen. Die verfügbaren Daten erlauben keine Ausweitung über das 10-Jahres-Überlebensfenster hinaus oder eine Analyse spezifischer Untergruppen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Ergebnis

Liu et al. (64) führten eine umfassende systematische Überprüfung und Meta-Analyse aller verfügbaren Studien durch, die über geschlechtsspezifische Unterschiede nach EVAR bei infrarenalem AAA berichteten. 36 Kohorten

wurden in diese Meta-Analyse einbezogen. In 25 Kohorten wurde ein intaktes AAA untersucht, in 7 ein rupturiertes AAA und in 4 ein unbestimmtes AAA. Die gepoolten Ergebnisse zeigten, dass Frauen im Vergleich zu Männern nach EVAR bei infrarenalem AAA ein signifikant erhöhtes Risiko für 30-Tage-Sterblichkeit (rohe OR, 1,67; $P < 0,001$; bereinigte OR, 1,73; $P < 0,001$), Krankenhaussterblichkeit (OR, 1,90), Extremitätenischämie (OR, 2,44), Nierenkomplikationen (OR, 1,73), kardiale Komplikationen (OR, 1,68) und langfristige Gesamtmortalität (Hazard Ratio, 1,23) aufwiesen. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf viszerale/mesenteriale Ischämie, 30-Tage-Reinterventionen, späte Endolecks und späte Reinterventionen festgestellt. Frauen sollten in eine strenge und regelmäßige Langzeitüberwachung nach EVAR aufgenommen werden.

Eine zweite Meta-Analyse (Pouncey et al., 85) und eine systematische Übersichtsarbeit zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der 30-Tage-Sterblichkeit und bei Komplikationen haben gezeigt, dass sich das Risiko schlechterer Ergebnisse bei Frauen (im Vergleich zu Männern) nach einer elektiven Reparatur eines Bauchaortenaneurysmas im Laufe der Zeit nicht verbessert hat und das Risikoverhältnis für die Sterblichkeit bei EVAR höher ist als bei einer offenen Reparatur. 26 Studien (371.215 Männer, 65.465 Frauen) wurden einbezogen. Das Sterberisiko war bei Frauen für OAR höher (OR 1,49) und noch höher für EVAR (OR 1,86). In den letzten 20 Jahren ist dieser Unterschied unverändert geblieben. Transfusionen, pulmonale Komplikationen und Darmischämie traten bei Frauen nach OAR und EVAR häufiger auf. Eine bessere präoperative Optimierung könnte das höhere Risiko für systemische Komplikationen bei Frauen verringern. Arterielle Verletzungen, Nieren- und andere ischämische Komplikationen (Ischämie der Gliedmaßen und des Darms), die wahrscheinlich zur Sterblichkeit beitragen, sind bei Frauen häufiger, insbesondere nach EVAR, und könnten bei strategischer Planung vermeidbar sein.

EVAR - Reinterventionsrate

Wanken et al. (113) führten eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse der verfügbaren Literatur durch, um die langfristige Reinterventionsfreiheit nach EVAR und die Veränderung der Reinterventionsraten im Laufe der Zeit zu ermitteln. Insgesamt wurden 30 Studien (randomisierte Studien, $n = 3$; Beobachtungsstudien, $n = 27$) mit 32.126 Patienten einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit einer Reinterventionsfreiheit betrug 81 % nach 5 Jahren, 70 % nach 10 Jahren und 64 % nach 14 Jahren. Die Reinterventionsfreiheit verbesserte sich im Laufe der Zeit linear von 90 % auf 94 % nach einem Jahr (Jahre 1998 gegenüber 2008), von 77 % auf 90 % nach drei Jahren und von 68 % auf 81 % nach fünf Jahren. Nach 7 Jahren verbesserte sich die geschätzte Reinterventionsfreiheit von 51 % im Jahr 1998 auf 86 % im Jahr 2011. Bei EVAR-Patienten bleibt das Risiko einer Reintervention auf unbestimmte Zeit bestehen, weshalb eine lebenslange Überwachung unerlässlich ist. Erfreulicherweise haben sich die Reinterventionsraten im Laufe der Zeit verbessert, wobei neuere Geräte niedrigere Raten aufweisen. Die Reinterventionsrate bleibt ein wichtiges Kriterium für neue Geräte und Register.

In den Leitlinien wird für die elektive AAA-Reparatur generell die EVAR empfohlen. Die EVAR eines AAA wird für Patienten empfohlen, die die anatomischen Voraussetzungen für eine endovaskuläre Reparatur nicht erfüllen, einschließlich kurzer oder abgewinkelter Landezonen, übermäßiger

Thromben, mehrerer großer akzessorischer Nierenarterien und kleiner und gewundener Zugangsgefäße mit begleitender Verschlusskrankheit. Fenestrierte, verzweigte und Chimney- oder Snorchel Transplantate haben jedoch das Spektrum der komplexen Aorten Anatomie erweitert, die potenziell durch EVAR behandelt werden kann. Ein OAR kann zur Behandlung einer persistierenden Endoleckage und des Wachstums eines Aneurysmasacks nach EVAR oder zur Behandlung eines mykotischen Aneurysmas oder eines infizierten Transplantats erforderlich sein.

4.3 Versorgung des rupturierten AAA (rAAA)

Es liegt eine Meta-Analyse von Kontopodis et al. (54) über die perioperative Mortalität der endovaskulären Aneurysmreparatur (EVAR) gegenüber der offenen Reparatur (OAR) bei rupturiertem Bauchaortenaneurysma (rAAA) vor. In die quantitative Synthese wurden 136 Studien mit insgesamt 267.259 Patienten einbezogen (EVAR 58.273; offene Operation 208.986). Die gepoolte perioperative Mortalität von EVAR und OAR betrug 0,245 (95 %-KI 0,234–0,257) bzw. 0,378 (95 %-KI 0,364–0,392). EVAR war mit einer geringeren perioperativen Sterblichkeit verbunden (OR 0,54, 95 %-KI 0,51–0,57, $p < 0,001$). Wenn eine EVAR durchgeführt werden kann, ist sie aufgrund der geringeren perioperativen Sterblichkeit im Vergleich zur OAR die bessere Behandlung für rupturierte AAA. Die Ergebnisse sowohl von EVAR als auch von OAR haben sich im Laufe der Jahre verbessert, und der Unterschied in der perioperativen Mortalität zugunsten von EVAR ist deutlicher geworden. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der perioperativen Sterblichkeit und der institutionellen Fallzahl bei der offenen Reparatur von rAAA. Die Daten untermauern die Aussage, dass EVAR das bevorzugte Verfahren bei der Behandlung von rAAA ist, wenn dies möglich ist.

Kontopodis et al. (55) erstellten ebenfalls eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse zu den späten Ergebnissen von EVAR gegenüber OAR bei rAAA. 3 randomisierte kontrollierte Studien und 22 Beobachtungsstudien mit insgesamt 31.383 Patienten wurden in die quantitative Synthese einbezogen (die mittlere Nachbeobachtungszeit reichte von 232 Tagen bis 4,9 Jahre). Die Gesamtmortalität war nach EVAR signifikant niedriger als nach OAR (HR, 0,79; 95 %-KI, 0,73–0,86). Die Gesamtmortalität nach der Entlassung war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (HR, 1,10; 95 %-KI, 0,85–1,43). Auch die aneurysmabedingte Sterblichkeit, über die nur in einer randomisierten Studie berichtet wurde, unterschied sich nicht zwischen EVAR und OAR (HR, 0,89; 95 %-KI, 0,69–1,15). Der Mortalitätsunterschied zugunsten von EVAR war in den neueren Studien ausgeprägter. Die Daten zeigen, dass der perioperative Überlebensvorteil von EVAR gegenüber OAR bei der Nachbeobachtung erhalten bleibt, was für eine breitere Einführung einer EVAR-Erststrategie bei rAAA spricht.

Ziel einer systematischen Übersichtsarbeit von Kontopodis et al. (56) war es, die Hypothese zu prüfen, dass Institutionen oder Chirurgen mit einem höheren AAA-Fallvolumen bessere Ergebnisse für Patienten mit rAAA erzielen. 13 Studien mit insgesamt 120.116 Patienten wurden einbezogen. Patienten, die in Zentren mit geringer Fallzahl behandelt wurden, hatten eine statistisch signifikant höhere perioperative Sterblichkeit als Patienten, die in Zentren mit hoher Fallzahl

behandelt wurden (Odds Ratio 1,39; 95 %-KI 1,22–1,59). Eine Subgruppenanalyse ergab einen Mortalitätsunterschied zugunsten von Zentren mit hohem Volumen sowohl für EVAR (OR 1,61, 95 %-KI 1,11–2,35) als auch für OAR (OR 1,50, 95 %-KI 1,25–1,81). Die bereinigte Analyse ergab für OAR einen Vorteil für die Behandlung in hochvolumigen Zentren, nicht aber für EVAR. Die Unterschiede in der perioperativen Sterblichkeit zwischen Chirurgen mit niedrigem und hohem Volumen waren weder für EVAR noch für OAR statistisch signifikant. Ein hohes institutionelles Volumen kann zu einer Verringerung der perioperativen Sterblichkeit nach Operationen bei rAAA führen. Diese Ergebnisse haben Auswirkungen auf die Bereitstellung von Gefäßdiensten, wobei der Schwerpunkt auf der Zentralisierung von Aortendiensten und dem Potenzial zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse liegt.

Anästhesie

Mouton et al. (74) berichteten über 3.101 Patienten mit rAAA, die im nationalen Gefäßregister des Vereinigten Königreichs erfasst wurden. 2.306 unterzogen sich einem offenen Verfahren und 795 einem EVAR (Lokalanästhesie, LA, n = 319; Allgemeinanästhesie, GA, n = 435; Regionalanästhesie, RA, n = 41). Insgesamt boten 56 von 72 Krankenhäusern (78 %) LA für EVAR von rAAA an. Patienten, die unter LA operiert wurden, hatten eine niedrigere Sterblichkeitsrate im Krankenhaus als Patienten, die eine GA erhielten (18,5 % vs. 28,0 %), und dies blieb auch nach Adjustierung für Faktoren, die bekanntermaßen das Überleben beeinflussen, unverändert (adjustierte Hazard Ratio 0–62; P = 0,003). Die mediane Krankenhausverweildauer und die postoperative Morbidität aufgrund anderer Komplikationen waren ähnlich. Die Studie lieferte weitere Belege für den Nutzen des LA bei Patienten, die sich einer Notfall-EVAR bei rAAA unterziehen mussten. Anhand der Datenbank der Vascular Quality Initiative verglichen Faizer et al. (42) LA mit GA bei EVAR für rAAA. Von 3.330 Patienten mit rAAA wurden 226 (6,8 %) einer EVAR in LA und 1.510 (45,3 %) einer EVAR in GA unterzogen. Die Krankenhaussterblichkeit war bei EVAR in LA signifikant niedriger als bei EVAR in GA (15,5 % vs. 23,3 %; p = 0,04). Patienten, die sich einem EVAR unterzogen, die < 75 Jahre alt waren und die keine präoperative Hypotonie aufwiesen, hatten den größten Überlebensvorteil von LA im Vergleich zu GA.

Bennett et al. (13) verwendeten Propensity-Score-Matching-Techniken, um die postoperativen 30-Tage-Ergebnisse von Patienten aus der Datenbank des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program von 2007 bis 2015 zu vergleichen, die sich einer endovaskulären Reparatur eines rAAA unter lokoregionaler Anästhesie gegenüber einer Vollnarkose unterzogen. 130 Patienten mit Allgemeinanästhesie waren gut mit ihren Kollegen mit lokoregionaler Anästhesie vergleichbar. Die postoperative 30-Tage-Sterblichkeitsrate für die Patienten in der gematchten Kohorte betrug 14,6 % für die Patienten in der Gruppe mit lokoregionaler Anästhesie im Vergleich zu 29,2 % für die Patienten in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie (P = 0,002).

Die erste Meta-Analyse, die sich mit der Auswirkung der Anästhesieform auf die perioperative Mortalität bei der endovaskulären Reparatur rupturierter Bauchortenaneurysmen befasste, wurde von Deng et al. durchgeführt (31). Insgesamt wurden acht Studien in diese Analyse einbezogen. Drei verschiedene gepoolte Analysen der Daten aus den eingeschlossenen Studien ergaben robuste Ergebnisse, dass die endovaskuläre Reparatur rupturierter

Bauchaortenaneurysmen (REVAR) unter lokoregionaler Anästhesie mit einer niedrigeren 30-Tage-/Krankenhaussterblichkeit verbunden ist als REVAR unter Vollnarkose. Da die eingeschlossenen Studien jedoch möglicherweise einen gewissen Beobachtungsfehler aufwiesen, sind weitere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Trotz des beobachteten perioperativen Überlebensvorteils von REVAR unter LA gegenüber GA müssen Kliniker bei der Anwendung dieses Verfahrens Vorsicht walten lassen. Der LA ist mit einigen potenziellen Nachteilen verbunden, darunter Angstzustände der Patienten, Unbehagen und Bewegungsartefakte aufgrund von Schmerzen oder nicht intubierter Atmung. Außerdem können wache Patienten nur eine begrenzte Zeit auf dem Operationstisch verbringen, was die Dringlichkeit der REVAR erhöht. Diese Faktoren können zu einer ungenauen oder falschen Platzierung der Stentgrafts führen.

Die Lokalanästhesie sollte als Anästhesieverfahren der Wahl für die endovaskuläre Reparatur eines rupturierten Bauchaortenaneurysmas in Betracht gezogen werden, wenn dies vom Patienten toleriert wird (Wanhainen et al., 112).

Zugangsart für EVAR bei rupturierten abdominalen Aortenaneurysmen

Cheng et al. (25) identifizierten 1.206 Patienten mit EVAR bei rAAA in der VQI-Datenbank. 739 (61,3 %) EVARs wurden über einen perkutanen Zugang durchgeführt, 416 (34,5 %) über einen offenen Zugang und 51 (4,2 %) über einen fehlgeschlagenen perkutanen Zugang, der zu einem offenen Zugang umgewandelt wurde. Der perkutane Zugang hatte im Vergleich zum offenen Zugang bzw. zum fehlgeschlagenen perkutanen Zugang die kürzeste Operationszeit (min, Median) (111 vs. 138 vs. 180, $P < 0,001$) und wurde am häufigsten in Lokalanästhesie durchgeführt (16,7% vs. 5% vs. 9,8%, $P < 0,001$). Die multivariable Analyse ergab, dass die Art des Zugangs keinen signifikanten Einfluss auf kardiale Komplikationen, pulmonale Komplikationen, jegliche Komplikationen, die Rückkehr in den Operationssaal oder die perioperative Mortalität hatte. Ein offener Zugang war jedoch unabhängig mit einer längeren Aufenthaltsdauer verbunden ($P = 0,012$). Der Zugang bei diesen dringenden Eingriffen sollte auf der Präferenz und Erfahrung des Chirurgen beruhen.

Permissive Hypotonie

Bei der Behandlung von Patienten mit rAAA zielt die kontrollierte Hypotonie-Reanimation darauf ab, ausreichend Flüssigkeit zu ersetzen, um den Blutdruck während der präoperativen und intraoperativen Phase zwischen 50 mmHg und 100 mmHg zu halten. Die Strategie der kontrollierten Hypotonie vermeidet den Ersatz großer Mengen kristalloider Flüssigkeiten. Sie kann dazu beitragen, Blutverluste zu verhindern, indem sie die durch einen raschen Anstieg des systolischen Blutdrucks verursachte Auflösung von Blutgerinnseln, die Verdünnung von Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und Fibrinogen sowie den Temperaturabfall vermeidet, der die Aktivität von Enzymen hemmt, die an der Funktion von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren beteiligt sind. Das Prinzip der kontrollierten Hypotension ist bei Menschen mit Traumata weit verbreitet und wurde auch bei Menschen mit rAAA angewandt. Ein Cochrane Review (Moreno et al., 72) fand keine RCTs, die kontrollierte Hypotonie und normotensive Reanimationsstrategien bei der Behandlung des hämorrhagischen Schocks bei Patienten mit rupturiertem Bauchaortenaneurysma verglichen und die Sterblichkeit, das Vorhandensein einer Koagulopathie, die Verweildauer auf der

Intensivstation sowie das Vorhandensein von Myokardinfarkt und Nierenversagen bewerteten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass qualitativ hochwertige Studien, die die beste Strategie für das Management des hämorrhagischen Schocks bei rupturierten Bauchaortenaneurysmen bewerten, erforderlich sind.

NICE veröffentlichte eine Evidenzübersicht über die permissive Hypotonie bei der Verlegung von Menschen mit rAAA in regionale Gefäßdienste (NICE Guideline 2020b, 79). Obwohl es an Evidenz zur permissiven Hypotonie während der Verlegung von Menschen mit rupturiertem AAA mangelte, nahm der Ausschuss zur Kenntnis, dass eine Empfehlung in der klinischen Leitlinie zur Beurteilung und Behandlung von schweren Traumata (NICE-Leitlinie NG39) die Anwendung restriktiver Ansätze zur Volumenreanimation in dieser Bevölkerungsgruppe empfiehlt. Sie stimmten darin überein, dass das Grundprinzip, das der Anwendung einer restriktiven Flüssigkeitsreanimation bei Menschen nach einem schweren Trauma zugrunde liegt, auch auf Menschen mit einem rupturierten AAA anwendbar ist, da beide Gruppen starke Blutungen haben. Daher hielt es der Ausschuss für sinnvoll, die Empfehlung aus der NICE-Leitlinie NG39 so anzupassen, dass sie im Zusammenhang mit dem AAA angewendet werden kann. Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann Gerinnungsfaktoren verdünnen, eine Hypokalzämie verursachen und die Körpertemperatur des Patienten senken. Der Ausschuss war sich einig, dass ein potenzieller Vorteil einer permissiven hypotensiven Wiederbelebungsstrategie darin besteht, dass sie die Operation erleichtern kann, indem sie die Größe der Hämatome verringert. Außerdem behalten die Patienten die Fähigkeit, Blutgerinnsel zu bilden, was die postoperative Behandlung erleichtert.

Bei Patienten mit rupturiertem Bauchaortenaneurysma wird eine Politik der permissiven Hypotension durch Einschränkung der Flüssigkeitsreanimation bei bewussten Patienten empfohlen (Wanhainen et al., **112**).

Ballon zur Aortenokklusion

Karkos et al. (52) untersuchten, ob der Einsatz eines Aortenokklusionsballons (AOB) einen Einfluss auf die Sterblichkeit von Patienten hat, die sich einer endovaskulären Reparatur von rupturierten Bauchaortenaneurysmen unterziehen. In diese Meta-Analyse wurden 39 in Frage kommende Studien mit 1.277 Patienten einbezogen. Die gepoolte perioperative Sterblichkeit lag bei 21,6 %. Bei insgesamt 200 Patienten war eine AOB erforderlich, was einem geschätzten gepoolten Anteil von 14,1 % entspricht. Es bestand ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen AOB und Sterblichkeit und ein positiver Effekt der hämodynamischen Instabilität auf die Sterblichkeit. In der Praxis war die Sterblichkeit in Studien mit einem höheren Anteil hämodynamisch instabiler Patienten signifikant höher und in Studien mit einer höheren Rate an AOB-Anwendung niedriger. Die Studie lieferte meta-analytische Belege dafür, dass die Verwendung einer AOB bei instabilen rAAA-Patienten, die sich einer endovaskulären Reparatur unterziehen, die Ergebnisse verbessern kann.

Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit rupturiertem Bauchaortenaneurysma, die sich einer offenen oder endovaskulären Reparatur unterziehen, sollte eine Ballonokklusion der Aorta zur proximalen Kontrolle in Betracht gezogen werden (Wanhainen et al., **112**).

Abdominales Kompartmentsyndrom

Eine bevölkerungsbasierte schwedische Studie beschrieb die Inzidenz, die Behandlung und das Ergebnis des abdominalen Kompartmentsyndroms (ACS) nach rAAA (Ersryd et al., 37). Ein ACS entwickelte sich bei 6,8 % nach OR gegenüber 6,9 % nach EVAR. In der rAAA-Gruppe lag die 30-Tage-Sterblichkeitsrate mit ACS bei 42,4 %. Ohne ACS lag die 30-Tage-Mortalität bei 23,5 %. Bei denjenigen, die ein ACS entwickelten, gab es keinen Unterschied in der Sterblichkeit zwischen EVAR und OR. Nach rAAA und OR betrug die Sterblichkeitsrate nach 30 Tagen 37,5 %, die entsprechende Sterblichkeitsrate nach EVAR lag nach 30 Tagen bei 50 %. Insgesamt war bei etwa 14,9 % (10,7 % prophylaktische Behandlung + 4,2 % nach Dekompressionslaparotomie) nach der rAAA-Reparatur eine Behandlung im offenen Abdomen erforderlich. Somit ist das ACS eine verheerende Komplikation nach einer rAAA-Reparatur, unabhängig davon, ob eine offene oder endovaskuläre Technik verwendet wird. Diese Erkenntnis ist besonders wichtig angesichts der Tatsache, dass ein ACS nach EVAR ebenso häufig auftrat, wie nach einer OP (obwohl eine prophylaktische Behandlung im offenen Abdomen nach einer OP üblich war).

In einer zweiten schwedischen Studie, die zwischen 2008 und 2015 durchgeführt wurde, entwickelten 120 von 8.765 Patienten, die wegen eines infrarenalen AAA operiert wurden, ein postoperatives ACS (1,4 %). Bei 1.718 Reparaturen für rAAA und 7.009 Reparaturen für iAAA betrug das Risiko eines ACS 45/1212 (3,7 %) nach einer OP für rAAA, 38/506 (7,5 %) nach EVAR für rAAA, 307/2.859 (1,0 %) nach einer OP für iAAA und 7/4.150 (0,2 %) nach EVAR für iAAA (Ersryd et al., 38). Die Dauer der intraabdominalen Hypertonie vor der Behandlung sagte die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie voraus. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, sich auf die Prävention zu konzentrieren, und zwar durch sorgfältige Überwachung des intraabdominalen Drucks, Strategien zur präventiven Behandlung der intraabdominalen Hypertonie und eine rasche Behandlung, wenn sich ein ACS entwickelt.

Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, zu untersuchen, ob das Offenlassen des Abdomens mit verzögertem Verschluss das Ergebnis in Bezug auf Mortalität und schwerwiegende Komplikationen bei Patienten, die wegen eines rAAA mit offener Reparatur behandelt wurden, verbessern kann, verglichen mit dem Verschluss des Abdomens am Ende der primären Operation. Insgesamt wurden 79 Patienten, die mit einem primär offenen Abdomen behandelt wurden, mit einer Kontrollgruppe von 148 Patienten verglichen. Bei der 30-Tage-Mortalität gab es keinen Unterschied zwischen den Patienten, die mit einem primär offenen Abdomen behandelt wurden, und der Kontrollgruppe: 21 (26,6 %) versus 49 (33,1 %), $p = 0,37$. Hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität, des postoperativen Nierenversagens, das eine Nierenersatztherapie erforderte, der postoperativen Darmischämie, die eine Darmresektion erforderlich machte, oder der postoperativen Blutung, die eine erneute Operation erforderte, wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Daher spricht diese Studie nicht für die routinemäßige Anwendung der Behandlung im offenen Abdomen nach einer chirurgischen rAAA-Reparatur.

Bei allen Patienten, die sich einer offenen oder endovaskulären Behandlung eines rupturierten Bauchaortenaneurysmas unterziehen, wird eine Überwachung des intraabdominalen Drucks zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung einer intraabdominalen Hypertonie/eines abdominalen

Kompartmentsyndroms empfohlen. Bei Vorliegen eines abdominalen Kompartmentsyndroms nach offener oder endovaskulärer Behandlung eines rupturierten Bauchaortenaneurysmas sollte eine dekompressive Laparotomie durchgeführt werden (Wanhainen et al., 112).

Kolon-Ischämie nach rAAA-Reparatur

Sigmoidoskopie

Jalalzadeh et al. (50) ermittelten den Wert der Sigmoidoskopie zur Erkennung einer Kolonischämie (CI) nach der Reparatur eines rupturierten Bauchaortenaneurysmas. Die Sigmoidoskopien wurden auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung durchgeführt. Die Ergebnisse der Endoskopie wurden als "keine Ischämie", "leichte CI" oder "mäßige bis schwere CI" eingestuft. Bei 43 von 351 Patienten (12 %) wurde ein beliebiger Grad von CI diagnostiziert, der durch Sigmoidoskopie oder Laparotomie festgestellt wurde. Die Studie legt nahe, dass der diagnostische Wert der Sigmoidoskopie zum Nachweis eines CI nach einer rAAA-Reparatur bei Patienten mit einem klinisch mäßigen Verdacht auf ein CI hoch ist. Erstens lässt sich damit das Vorhandensein eines CI wirksam ausschließen. Zweitens steigt bei Zweifeln am Vorhandensein eines CI die Wahrscheinlichkeit, einen Patienten mit transmuraler Ischämie zu identifizieren, von etwa 22 % auf 73 %, wenn bei der Sigmoidoskopie ein mittelschweres bis schweres CI festgestellt wird.

Extraluminale pH-Messung

Eine postoperative Überwachung zur Erkennung einer Kolonischämie mittels extraluminale pH-Messung (pHe) wurde von Ersryd et al. (39) bei 27 Probanden durchgeführt, die wegen intakter oder rupturierter abdominaler Aortenaneurysmen operiert worden waren. Am Ende der primären offenen AAA-Reparatur wurde vor dem abdominalen Verschluss ein Ballonkatheter durch die Bauchdecke der linken Fossa, seitlich der Arteria epigastrica inferior, getunnelt und in der Peritonealfalte neben dem Colon sigmoideum platziert. Der Ballon wurde in Kontakt mit der Serosa des Sigmas positioniert. Der Katheter wurde an ein Tonocap-Gerät (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) angeschlossen, und der pCO₂-Wert wurde im Inneren des Ballonkatheters gemessen. Messungen des pHe mit Hilfe der Kolontometrie zeigten bei allen vier Patienten, die eine klinisch signifikante CI entwickelt hatten, eine Malperfusion an. Die extraluminale pH-Messung ist eine vielversprechende Technik zur Überwachung der Kolonischämie nach offener abdominaler Aortenaneurysma-Reparatur, aber größere Studien sind erforderlich.

rAAA bei Oktogenariern

In einer Meta-Analyse wurde versucht, die Sterblichkeit und den ambulanten Zustand 30 Tage und ein Jahr postoperativ bei Achtzigjährigen zu ermitteln, die wegen rAAA durch EVAR oder OAR behandelt wurden (Roosendaal et al., 89). Es konnten 8 retrospektive Studien eingeschlossen werden, die über 7.526 Patienten berichteten. Die Meta-Analyse ergab eine gepoolte 30-Tage-Mortalität von 43 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) 33–53) und eine 1-Jahres-Mortalität von 47 %. Im Vergleich zu OAR hatten Patienten nach EVAR eine signifikant niedrigere Sterblichkeit nach 30 Tagen (Risikoverhältnis (RR) 0,50, 95 %-KI 0,38–0,67) und nach einem Jahr (RR 0,65, 95 %-KI 0,44–0,96). Die 30-Tage- und 1-Jahres-Sterblichkeitsraten für rAAA-Reparaturen bei Achtzigjährigen sind

mit den Ergebnissen in allen Altersgruppen vergleichbar, wobei ein signifikanter Überlebensvorteil von EVAR gegenüber OAR besteht. Patienten sollte daher nicht allein aufgrund ihres Alters die Behandlung eines rAAA verweigert werden.

Wochenendaufnahme von rAAA

In einer Meta-Analyse wurde untersucht, ob die Einweisung am Wochenende bei rAAA mit schlechteren Ergebnissen verbunden ist (Leatherby et al., 59). 12 Beobachtungskohortenstudien, die zwischen 2001 und 2019 veröffentlicht wurden und 14 Patientenkohorten mit insgesamt 95.856 Patienten umfassten, kamen für die quantitative Synthese in Frage. Patienten, die an einem Wochenende eingeliefert wurden, hatten ein signifikant höheres unbereinigtes Krankenhausaufenthaltsrisiko (OR 1,20, 95 %-KI 1,10–1,31, $p < 0,001$). Sowohl das unbereinigte 30-Tage-Mortalitätsrisiko (OR 1,16, 95 %-KI 0,98–1,39, $p = 0,090$) als auch das unbereinigte 90-Tage-Mortalitätsrisiko (OR 1,12, 95 %-KI 0,90–1,40, $p = 0,30$) waren bei denjenigen, die am Wochenende eingeliefert wurden, höher, erreichten aber keine statistische Signifikanz. Ein signifikant höheres Risiko für eine kombinierte nicht bereinigte Sterblichkeit im Krankenhaus, nach 30 und 90 Tagen bestand für diejenigen, die an einem Wochenende vorgestellt wurden (OR 1,17, 95 %-KI 1,09–1,27, $p < 0,001$). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war zwischen den Gruppen statistisch nicht unterschiedlich. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme am Wochenende und einer höheren Sterblichkeit bei Patienten mit rAAAs. Die Dienste sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine hochwertige vaskuläre Notfallversorgung am Wochenende zuverlässig und auf dem gleichen Niveau wie unter der Woche erbracht werden kann.

Überleben nach EVAR und offener Reparatur von rupturierten AAAs

Varkevisser et al. (108) identifizierten 4.638 rAAA-Reparaturen im Register der Vascular Quality Initiative und verglichen die Ergebnisse (5-Jahres-Überleben) in einer frühen (Jahre 2004 bis 2012) mit einer späten Kohorte (Jahre 2013 bis 2018). In der frühen Kohorte gab es 409 EVARs und 558 OPs, in der späten Kohorte 2.250 EVARs und 1.421 OPs. Das Propensity Matching ergab 366 übereinstimmende Paare von späten vs. frühen EVAR und 391 übereinstimmende Paare von späten vs. frühen offenen Reparaturen. Beim Vergleich von EVAR mit offener Reparatur ergab das Propensity Matching 277 übereinstimmende Paare von früher EVAR gegenüber offener Reparatur und 1.177 übereinstimmende Paare von später EVAR gegenüber offener Reparatur. Bei den gematchten EVAR-Patienten war die 5-Jahres-Überlebensrate in der späten Kohorte höher (63 % vs. 49 % [HR], 0,77), während es keinen Unterschied zwischen gematchten späten vs. frühen Patienten mit offener Reparatur gab (52 % vs. 59 %; HR, 1,04). In der frühen Kohorte gab es keinen Unterschied im Überleben zwischen EVAR und offener Reparatur (51 % vs. 46 %). In der späten Kohorte war EVAR jedoch mit einer höheren Überlebensrate im Vergleich zur offenen Reparatur verbunden (63 % gegenüber 54 %; HR, 0,69; 95 %-KI, 0,60–0,79; $P < 0,001$). Folglich ist der relative Überlebensvorteil der EVAR gegenüber der offenen Reparatur im Laufe der Zeit gestiegen, was die weitere Einführung der EVAR bei rupturiertem AAA fördern sollte.

Wang et al. (111) analysierten alle rupturierten Fälle von offener chirurgischer Reparatur (rOR) und endovaskulärer Aneurysmreparatur (rEVAR) in der Vascular Quality Initiative (2003–2018). Es wurden 4.929 rAAA-Reparaturen

durchgeführt, 2.749 rEVAR und 2.180 rOR. Im Vergleich zu rEVAR-Patienten hatten rOR-Patienten höhere Raten an myokardialen ischämischen Ereignissen (15 % vs. 10 %; $P < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (67 % vs. 37 %; $P < 0,001$) und 30-Tage-Tod (34 % vs. 21 %; $P < 0,001$). Nach einem 1:1-Matching bestand die Studienkohorte aus 724 Paaren von rOR und rEVAR. Eine multivariable Regressionsanalyse der nach dem Proportionalitätsprinzip zusammengestellten Paare zeigte, dass rOR im Vergleich zu rEVAR mit einer doppelt so hohen 30-Tage-Mortalität verbunden war (Odds Ratio 2,0). Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 73 % nach rEVAR und 59 % nach rOR in der Propensity-Matching-Kohorte ($P < 0,001$). Es wurde ein klarer kurz- und mittelfristiger Überlebensvorteil der endovaskulären gegenüber der offenen chirurgischen Reparatur nachgewiesen. Die Studie legt einen aggressiveren endovaskulären Ansatz für rupturierte Bauchaortenaneurysmen bei Patienten mit geeigneter Anatomie nahe.

4.4 Langzeitergebnisse von EVAR vs. OAR

In einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurden die Langzeitergebnisse der endovaskulären gegenüber der offenen Reparatur von Bauchaortenaneurysmen anhand von Daten mit einem 6-Jahres-Follow-up aus der Medicare-angepassten Datenbank der Vascular Quality Initiative Vascular Implant Surveillance and Interventional Outcomes Network (Yei et al., **117**) ermittelt. Von den insgesamt 32.760 Patienten, die sich einer chirurgischen Reparatur des Bauchaortenaneurysmas unterzogen, wurden 28.281 Patienten endovaskulär und 4.479 Patienten offen repariert. Nach dem Propensity-Score-Matching befanden sich 2.852 Patienten in jeder Gruppe. OAR war mit einer signifikant niedrigeren 6-Jahres-Mortalität (35,6 %) im Vergleich zu EVAR (41,2 %; $P = 0,002$) verbunden. OAR war im Vergleich zu EVAR auch mit einer signifikant niedrigeren 6-Jahres-Rate von Rupturen und Reinterventionen verbunden. Die offene Reparatur war mit einer signifikant höheren 30-Tage-Mortalität (OR, 3,56; 95 %-KI, 2,41–5,26; $P < 0,001$) und Komplikationen verbunden (Tabelle 1). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass EVAR zwar nach wie vor eine äußerst wertvolle Behandlungsmethode ist, insbesondere bei Patienten, die für eine offene Operation nicht in Frage kommen, dass aber bei Patienten, die für EVAR nicht in Frage kommen, OAR sorgfältig in Betracht gezogen werden sollte.

Parameter	EVAR (n = 2.842)	OAR (n = 2.842)	P
Perioperatives Ergebnis			
- Tod, n (%)	33 (1,2)	114 (4,0)	< 0,001
- Beinischämie, n (%)	25 (0,9)	58 (2,0)	< 0,001
- intestinale Ischämie, n (%)	10 (0,4)	121 (4,3)	< 0,001
- Komplikationen bei der Atmung, n (%)	57 (2,0)	302 (10,6)	< 0,001
- Entlassung nicht nach Hause, n (%)	207 (7,3)	813 (28,6)	< 0,001
Tod			
- 1 Jahr, n (%)	241 (9,2)	253 (9,3)	0,49
- 6 Jahre, n (%)	608 (41,2)	548 (35,6)	0,002
Ruptur			
- 6 Jahre, n (%)	149 (8,3)	117 (5,8)	0,03
Reintervention			
- 6 Jahre, n (%)	267 (16,0)	190 (11,6)	< 0,001

Tab. 1: Ergebnisse nach elektiver endovaskulärer (EVAR) und offener (OAR) Bauchaortenaneurysma-Reparatur. Daten der Vascular Quality Initiative von 2003–2018. Propensity Score gematchter Vergleich (**117**).

Epple et al. (**36**) analysierten in einer retrospektiven Kohortenstudie anhand von Krankenkassendaten aus Deutschland die Langzeitergebnisse von EVAR im Vergleich zur offenen chirurgischen Reparatur bei nicht rupturierten AAAs. Von 20.683 Patienten wurden 15.792 (76,4 %) nach EVAR und 4.891 (23,6 %) nach OAR behandelt. Aus diesen Patienten wurden 4.886 ausgewogene, nach dem Propensity-Score gematchte Patientenpaare gebildet. Die perioperative Sterblichkeit betrug 1,9 % nach endovaskulärer und 5,9 % nach offener Reparatur ($P \leq 0,001$). Der Vorteil der geringeren Sterblichkeit nach EVAR zeigte sich in allen untersuchten Altersgruppen und sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war signifikant kürzer (EVAR-Mittelwert: 13,0 Tage, OAR-Mittelwert: 20,3 Tage, $P \leq 0,001$) und die Rate der Patienten, die Bluttransfusionen benötigten, war bei EVAR signifikant niedriger (14,0 % gegenüber 60,8 %, $P \leq 0,001$). Der frühe Überlebensvorteil nach der endovaskulären Reparatur hielt für etwa 3 Jahre an (geschätzte Überlebensrate nach EVAR 82,3 %, nach OAR 80,9 %, $P = 0,021$). Nach dieser Zeit waren die geschätzten Überlebenskurven ähnlich. Nach 9 Jahren lag die geschätzte Überlebensrate bei den Patienten der EVAR-Kohorte bei 51,2 % im Vergleich zu 52,8 % in der OAR-Kohorte ($P = 0,102$). Die Entscheidung zwischen EVAR und OAR kann von der Präferenz des Patienten, der Erfahrung des Chirurgen und der Fähigkeit der Einrichtung, Komplikationen zu behandeln, abhängen.

Varkevisser et al. (**109**) untersuchten anhand des klinischen Registers der Society of Vascular Surgery Vascular Quality Initiative (VQI) die Unterschiede in der langfristigen Gesamtmortalität zwischen EVAR und offener Reparatur bei infrarenalem AAA stratifiziert nach Alter. Es wurden 48.074 Patienten identifiziert, die sich einer elektiven infrarenalen Aneurysmareparatur (89 % EVAR) unterzogen, darunter 7.940 Patienten im Alter von unter 65 Jahren, 29.555 im Alter zwischen 65 und 79 Jahren und 10.579 im Alter von 80 Jahren

oder mehr. EVAR war mit einem höheren Propensity-Score-bereinigten Langzeitmortalitätsrisiko im Vergleich zur offenen Reparatur in der Kohorte der unter 65-Jährigen verbunden (HR 1,39; P = 0,026). Die Sterblichkeit war in der Alterskohorte zwischen 65 und 79 Jahren ähnlich (HR 0,94; P = 0,43), während EVAR in der Kohorte der über 80-Jährigen mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko verbunden war (HR 0,63; P = 0,004). Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei jungen, gesunden Patienten mit geringem Operationsrisiko und hoher Lebenserwartung eine offene AAA-Reparatur in Betracht gezogen werden kann, während EVAR für die meisten AAA-Patienten die bevorzugte Behandlung bleibt.

Langfristige Reintervention nach EVAR

Die langfristige Reinterventionsrate nach EVAR wurde von Columbo et al. (26) bei 12.911 Patienten unter Verwendung des Registers der Vascular Quality Initiative beschrieben, wobei sowohl elektive Eingriffe (89,1 %) als auch dringende oder notfallmäßige Eingriffe berücksichtigt wurden. Die 3-Jahres-Reinterventionsrate lag bei 15 % und die 10-Jahres-Rate bei 33 %. Fünf Faktoren sagten eine Reintervention voraus: Operationszeit > 3,0 Stunden; Aneurysma-Durchmesser > 6,0 cm; ein iliakales Aneurysma > 2,0 cm; Notoperation; Vorgeschichte einer früheren Aortenoperation. Patienten ohne Risikofaktoren hatten eine 3-Jahres-Reinterventionsrate von 12 % und eine 10-Jahres-Reinterventionsrate von 26 %. Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren lag die 3-Jahres-Reinterventionsrate bei 72 %. Die suprarenale Fixierung war nicht mit einer Reintervention verbunden. Daraus lässt sich schließen, dass bei 1 von 3 Patienten in der ersten Dekade nach EVAR eine Reintervention durchgeführt wurde. Fast zwei Drittel dieser Reinterventionen waren mit einem stationären Krankenhausaufenthalt von 3 oder mehr Tagen verbunden. Bei 5 % der Patienten kam es zu einer späten Ruptur. Die Daten sprechen für eine offene AAA-Reparatur anstelle einer EVAR bei Patienten mit hohem Risiko einer Reintervention und guter Langzeitprognose. Sie bestätigen auch die Notwendigkeit einer langfristigen Überwachung der EVAR-Patienten.

Columbo et al. (27) analysierten auch die kumulativen finanziellen Auswirkungen der Reintervention nach EVAR in einer Kohorte von 1.207 Medicare-Patienten, die in das Register der Vascular Quality Initiative aufgenommen wurden. Die Reinterventionsrate nach EVAR lag nach 5 Jahren bei 18 %. Von diesen Patienten hatten 154 (73,7 %) eine einzige Re-Intervention, 40 (19,1 %) Patienten hatten zwei Reinterventionen, und 15 (7,2 %) hatten drei oder mehr Re-Interventionen. Die Medicare-Kosten für den Index-EVAR-Krankenhausaufenthalt betrugen im Median 25.745 \$ (Interquartilsbereich 21.131–28.774 \$) und die Kosten für nachfolgende Reinterventionen im Median 22.165 \$ (Interquartilsbereich 17.152–29.605 \$). Die Kosten für eine erneute Intervention entsprachen also in etwa den Kosten für das erste Verfahren selbst. Bei mehreren Reinterventionen stiegen die kumulativen Kosten weiter an, wobei jede Reintervention ähnlich teuer war wie die Index-EVAR. Die Autoren forderten weitere Kosten-Wirksamkeits-Studien zum Einsatz von EVAR und Reinterventionen.

EVAR bei Patienten, die für eine offene chirurgische Reparatur nicht geeignet sind

Von den 16.183 in der Datenbank der Vascular Quality Initiative registrierten EVAR-Patienten wurden 1.782 als ungeeignet für eine offene chirurgische

Reparatur (OP) eingestuft, weil der operierende Chirurg sie als zu risikoreich für eine OP ansah (Chang et al., 23). Die Gründe, aus denen die Patienten als ungeeignet für eine OP eingestuft wurden, waren kardiale oder pulmonale Instabilität, Gebrechlichkeit, ein unangenehmes Abdomen oder eine dieser Kombinationen. Postoperativ traten in der ungeeigneten Kohorte häufiger kardiopulmonale Komplikationen auf (6,5 % vs. 3 %; $P < 0,001$), die perioperative Mortalität war höher (1,7 % vs. 0,6 %; $P < 0,001$) und die 1- und 5-Jahres-Mortalität (13 % bzw. 29 % für die ungeeignete vs. 5 % bzw. 14 % für die geeignete Kohorte; $P < 0,001$). Trotz der niedrigen perioperativen Sterblichkeit war die Langzeitsterblichkeit der Patienten, die von den Operateuren als nicht operationsfähig eingestuft wurden, bei elektiven EVARs recht hoch, was wahrscheinlich auf das konkurrierende Risiko des Todes aufgrund medizinischer Gebrechlichkeit zurückzuführen ist. Die Einstufung als untauglich aufgrund eines ungünstigen Abdomens brachte keine zusätzlichen Risiken nach EVAR mit sich. Eine sorgfältige Einschätzung der Lebenserwartung des Patienten ist von entscheidender Bedeutung, wenn es um die Behandlungsoptionen für diese Untergruppe von Patienten geht, die als ungeeignet für eine Operation eingestuft werden. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist unerlässlich, wenn ein ungeeigneter Patient mit einem AAA für eine EVAR untersucht wird.

4.5 Spezielle Situationen

4.5.1 Elektive AAA-Reparatur und maligne Erkrankungen

In einer Kohorte von 8.663 Patienten, die sich einer AAA-Reparatur unterzogen hatten, identifizierten Roush et al. (90) 270 Patienten mit einer Krebsdiagnose und 8.393 ohne Krebsdiagnose. Krebs der männlichen Geschlechtsorgane (24,8 %) und der Lunge (24,4 %) waren die häufigsten Krebsdiagnosen in der Kohorte. Patienten mit Krebs unterzogen sich mit höherer Wahrscheinlichkeit einer EVAR (88,2 %) im Vergleich zu Patienten ohne Krebs (82,1 %). Die elektive AAA-Reparatur bei Patienten mit einer Krebsdiagnose war mit einer längeren Aufenthaltsdauer und der Entwicklung von Infektionen, Atemversagen und gefäßspezifischen Komplikationen während des stationären Krankenhausaufenthalts verbunden. Da bei Patienten mit einer Krebsdiagnose geschlechts- und behandlungsspezifische Unterschiede in den Ergebnissen festgestellt wurden, ist eine sorgfältige Patientenauswahl wichtig und unterstreicht die Erkenntnis, dass Krebs negative systemische postoperative Auswirkungen hat, selbst wenn er behandelt wird oder ruht.

Ettengruber et al. (40) erfassten die Überlebensrate und die Krebsinzidenz von 18.802 Patienten (16.086 Männer, 2.716 Frauen), die sich einer EVAR ($n = 14.218$) oder einer offenen Reparatur ($n = 4.584$) unterzogen. Alle Patienten waren präoperativ und in der Vorgeschichte krebsfrei. 30,1 % der EVAR- und 27,6 % der OP-Patienten ($p \leq 0,001$) entwickelten nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 9 Jahren Krebs. Die geschätzte Überlebensrate von Patienten mit und ohne Krebs betrug 27,0 % bzw. 55,4 % ($p < 0,001$). Die Überlebensraten von Männern und Frauen unterschieden sich nicht signifikant. In der Cox-Regressionsanalyse war die postoperative Krebsinzidenz zwischen EVAR und OR nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,09; 95 %-KI 1,00–1,18, $p = 0,051$). EVAR wies jedoch ein erhöhtes Risiko für die postoperative Entwicklung eines abdominalen Karzinoms auf (HR 1,20;

95 %-KI 1,07–1,35, $p = 0,002$). Krebs verschlechterte das Langzeitergebnis nach EVAR und OR signifikant, ohne dass es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Reparaturmethoden hinsichtlich der Gesamtkrebsinzidenz gab. Die höhere Krebsinzidenz bei EVAR kann jedoch die Lebensqualität einschließlich der onkologischen Therapie beeinträchtigen und sollte daher bei der Indikationsstellung zur Operation berücksichtigt und der Patient darüber aufgeklärt werden.

4.5.2 AAA-Durchmesser und elektive endovaskuläre Aortenaneurysmreparatur

Scali et al. (94) analysierten alle elektiven Reparaturen im EVAR-Register der SVS Vascular Quality Initiative (VQI) von 2015 bis 2019 ($n = 25.112$) und schlossen Patienten mit Aneurysmen ein, die auf die infrarenale Bauchaorta beschränkt waren. Untersucht wurden die Unterschiede zwischen Zentren und Chirurgen in Bezug auf die Einhaltung der Leitlinien für die klinische Praxis (CPG). Die Patienten wurden in Tertile des prognostizierten 1-Jahres-Mortalitätsrisikos stratifiziert, und es wurden Vergleiche angestellt zwischen Patienten, die die Durchmesserrichtlinien erfüllten (Männer $> 5,5$ cm; Frauen $> 5,0$ cm), und solchen, die dies nicht taten. Bei 38,5 % der Patienten ($n = 9.675$) wurde eine EVAR durchgeführt, die nicht den Durchmesserrichtlinien entsprach; bei 61,5 % ($n = 15.437$) entsprachen die Durchmesserrichtlinien. Bemerkenswert ist, dass 82 % der VQI-Chirurgen ($n = 852$ von 1.048) bei mehr als 20 % ihrer Reparaturen nicht durchmesserkonform waren. Darüber hinaus galten 22 % der Patienten, bei denen eine nicht-konforme Reparatur durchgeführt wurde, als Patienten mit hohem physiologischem Risiko. Das 1-Jahres-Überleben der Patienten mit hohem physiologischem Risiko, die eine nicht richtlinienkonforme EVAR erhielten, war schlechter als das der Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko, die innerhalb der empfohlenen Leitlinien behandelt wurden (92 + 2 % gegenüber 97 + 1 %; log-rank $P < 0,0001$). Diese Analyse verdeutlicht, dass ein erheblicher Prozentsatz der EVARs in den USA aufgrund einer nicht durchmesserkonformen Indikation durchgeführt wird. Bemühungen, die Abweichung von den in der SVS-Leitlinie festgelegten Schwellenwerten für den Durchmesser einzuschränken, können die AAA-Versorgung in den Vereinigten Staaten verbessern und unnötige Behandlungen vermeiden. Li et al. (62) untersuchten anhand der VQI-Datenbank die Unterschiede bei der Patientenauswahl, der Operationstechnik und den Ergebnissen von AAA-Reparaturen in Kanada und den Vereinigten Staaten. Es wurden 51.455 US-Patienten und 1.451 kanadische Patienten untersucht. Bei Patienten in den USA wurde häufiger eine endovaskuläre Reparatur durchgeführt (83,7 % gegenüber 68,4 %). Der Prozentsatz der AAAs, die unterhalb der empfohlenen Schwellenwerte repariert wurden, betrug 38,8 % in den USA und 15,2 % in Kanada ($p < 0,001$). Faktoren, die mit einer Reparatur unterhalb der empfohlenen Schwellenwerte in Verbindung gebracht wurden, waren die Region USA, männliches Geschlecht und EVAR. Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus war niedrig (USA 1,0 % vs. Kanada 0,8 %) und die 1-Jahres-Mortalität war in beiden Ländern ähnlich (Hazard Ratio 0,96; $p = 0,79$). Die Autoren führten den Unterschied bei den Indikationen hauptsächlich auf den häufigeren Einsatz von EVAR in den USA zurück. Patienten, die sich einer endovaskulären Reparatur unterzogen, wurden in Kanada im Vergleich zu den Vereinigten Staaten häufiger als ungeeignet für eine offene Operation eingestuft (62,3 % gegenüber 14,5 %). Die Intervention bei kleineren AAAs brachte in dieser Studie keinen Überlebensvorteil. Die

perioperative und die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate waren in beiden Ländern ähnlich, und es gab keinen Unterschied zwischen den USA und Kanada bei der Rate der AAA-Rupturen.

4.5.3 Endovaskuläre vs. offene Reparatur von juxtarenalen AAAs

Das perioperative Ergebnis bei EVAR und OP bei Patienten mit juxtarenalen AAAs (JRAAs) wurde von von Meijenfeldt et al. (70) anhand des Dutch Surgical Aneurysm Audit (DSAA), einer obligatorischen landesweiten Untersuchung in den Niederlanden, berichtet. In dieser retrospektiven Studie konnten insgesamt 455 primär behandelte Patienten mit JRAAs eingeschlossen werden. 258 Patienten unterzogen sich einer offenen Reparatur und 197 einer komplexen EVAR (chimney EVAR oder fenestrierte EVAR). Bei den Patienten, die offen operiert wurden, traten signifikant mehr schwerwiegende Komplikationen (45 % vs. 21 %) und geringfügige Komplikationen (34 % vs. 23 %) sowie ein höheres Risiko einer frühen Sterblichkeit auf (6,6 % vs. 2,5 %; $p = 0,046$). Nach einer primären elektiven offenen chirurgischen Reparatur von juxtarenalen Bauchortenaneurysmen war die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Komplikationen, geringfügige Komplikationen und kurzfristige Sterblichkeit im Vergleich zu einer komplexen endovaskulären Reparatur deutlich höher. Obwohl diese Studie die tägliche Praxis in den Niederlanden widerspiegelt, sollten bei der Interpretation der Verallgemeinerbarkeit dieser Studie eine Verzerrung der Auswahl und die Anzahl der eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden.

4.5.4 Ruptur kleiner abdominalen Aortenaneurysmen

Bellamkonda et al. (12) untersuchten den Anteil der AAAs, die bei Größen unterhalb der elektiven Operationsschwellen rupturieren, und verglichen die Ergebnisse der Reparatur mit denen von Aneurysmen, die bei einer größeren Größe rupturiert waren, unter Verwendung der Datenbank des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) von 2011–2018. Von den 1.612 rAAA-Reparaturen waren 167 (10,4 %) kleine rAAAs. Voraussetzung für die Aufnahme in die Gruppe der großen rAAAs war bei Männern ein AAA-Durchmesser von $> 5,5$ cm und bei Frauen von $> 5,0$ cm. Fälle, die diesen Schwellenwert nicht erreichten, wurden als kleine rAAAs eingestuft. Die Gruppe der großen rAAA wies im Vergleich zur Gruppe der kleinen rAAA häufiger juxtarenale oder suprarenale Aneurysmen auf (27 % gegenüber 16 %; $P = 0,001$). Ein Vergleich nur der infrarenalen rAAAs zeigte, dass der mittlere Durchmesser der kleinen rAAAs ($n = 141$) bei den Frauen 4,1 cm und bei den Männern 4,5 cm betrug, verglichen mit den großen rAAAs ($n = 1.051$) mit einem mittleren Durchmesser von 7,1 cm bei den Frauen und 8,3 cm bei den Männern ($P < 0,01$ für die Frauen; $P < 0,01$ für die Männer). EVAR wurde häufiger für die Reparatur kleiner rAAAs eingesetzt (78,7 % gegenüber 65,2 %; $P < 0,01$). Bei Patienten, die wegen kleiner rAAAs behandelt wurden, war die Sterblichkeit signifikant niedriger als bei Patienten mit großen rAAAs (17,0 % gegenüber 24,7 %; $P = 0,04$). Eine multivariable Analyse der Sterblichkeit ergab, dass die Größe des AAA nicht unabhängig mit der Sterblichkeit assoziiert war und dass Patienten mit kleinen rAAAs seltener eine Hypotonie aufwiesen. Offene Operationen waren im Vergleich zu EVAR ebenfalls mit einer höheren Sterblichkeit verbunden.

Bei Männern wird als Schwellenwert für die elektive Reparatur eines Bauchaortenaneurysmas ein Durchmesser von > 5,5 cm empfohlen, bei Frauen > 5,0 cm. Wenn ein schnelles Wachstum des Bauchaortenaneurysmas beobachtet wird (> 1 cm/Jahr), sollte eine schnelle Überweisung an einen Gefäßchirurgen mit zusätzlicher Bildgebung in Betracht gezogen werden. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, diese Schwellenwerte bei der endovaskulären Reparatur zu unterschreiten.

Bei den meisten Patienten mit geeigneter Anatomie und angemessener Lebenserwartung sollte die endovaskuläre Reparatur eines Bauchaortenaneurysmas als bevorzugte Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden.

Wenn es anatomisch möglich ist, wird für die Behandlung eines rupturierten AAA eine endovaskuläre Reparatur gegenüber einer offenen Reparatur empfohlen.

4.6 Perioperatives Management

4.6.1 Modifizierbare Risikofaktoren

In einer systematischen Übersichtsarbeit bewerteten Khashram et al. (53) die Auswirkungen veränderbarer Risikofaktoren auf das Spätüberleben nach AAA-Reparatur. 24 Studien mit 53.118 Patienten, die zwischen 1989 und 2015 veröffentlicht wurden, wurden in die Analyse einbezogen. Die Verwendung von Statinen, Aspirin, Betablockern und ein höherer Hämoglobinwert waren signifikante Prädiktoren für ein besseres Überleben nach der Reparatur. Rauchen in der Anamnese und eine unkorrigierte koronare Herzkrankheit waren mit einem schlechteren Langzeitüberleben verbunden. Die präoperative Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten verbessert das langfristige Überleben nach einer AAA-Reparatur.

In einer Übersichtsarbeit untersuchten Cochrane-Forscher (Robertson et al., 88) die langfristige Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern, Blutdrucksenkern oder Lipidsenkern zur Verringerung der Sterblichkeit und kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen mit Bauchaortenaneurysma. Sie kamen zu dem Schluss, dass es aufgrund der begrenzten Anzahl der eingeschlossenen Studien keine ausreichende Evidenz gibt, um Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit einer kardiovaskulären Prophylaxe zur Verringerung der Sterblichkeit und kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen mit AAA zu ziehen.

4.6.2 Rauchen

Die Vascular Quality Initiative wurde für alle Patienten mit einer dokumentierten Raucheranamnese überprüft, die sich zwischen 2010 und 2017 einem elektiven Bypass der unteren Extremitäten oder einer offenen AAA-Reparatur unterzogen (Arinze et al., 10). 5.215 Patienten, die sich einer elektiven offenen AAA-Reparatur unterzogen, wurden identifiziert. Eine langfristige Raucherentwöhnung, definiert als Rauchstopp > 8 Wochen vor der Operation, führte zu einem 51 % geringeren Risiko für pulmonale Komplikationen im Vergleich zu aktuellen Rauchern. Daraus lässt sich schließen, dass vor einer offenen

Aortenaneurysma-Operation ein längerfristiger Rauchstopp empfohlen werden sollte, um das Risiko pulmonaler Komplikationen zu verringern.

Eine Raucherentwöhnung, um das Risiko des Wachstums und der Ruptur eines AAA zu reduzieren, sollte angestrebt werden (Chaikof et al., 22).

4.6.3 Statin-Therapie

Es liegen zwei systematische Übersichten mit Meta-Analysen vor. Basierend auf einer Fall-Kontroll-Studie und 21 Kohortenstudien (80.428 Patienten) fanden Salata et al. (91) heraus, dass die Einnahme von Statinen mit einer mittleren Reduktion der AAA-Wachstumsrate von 0,82 mm/Jahr (95 %-Konfidenzintervall 0,33, 1,32, $P = 0,001$) verbunden war. Statine waren auch mit einem geringeren Rupturrisiko verbunden (Odds Ratio 0,63, 95 %-Konfidenzintervall 0,51, 0,78, $P < 0,0001$), und die präoperative Einnahme von Statinen war mit einer geringeren 30-Tage-Mortalität nach elektiver AAA-Reparatur verbunden (Odds Ratio 0,55, 95 %-Konfidenzintervall 0,36, 0,83, $P = 0,005$). Eine Statintherapie kann mit einem geringeren Fortschreiten des AAA, einer Ruptur und einer geringeren perioperativen Sterblichkeit nach einer elektiven AAA-Reparatur verbunden sein. Diese Daten sprechen für eine breite Anwendung von Statinen bei AAA-Patienten.

Eine zweite systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse ergab 14 in Frage kommende Kohortenstudien, von denen 11 als qualitativ hochwertig eingestuft wurden (Risum et al., 86). Die gepoolte Schätzung ergab, dass die Statinbehandlung bei 69.790 AAA-Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren mit einer 35%igen relativen Verringerung der Gesamtsterblichkeit verbunden war (Ratenverhältnis 0,65, 95 %-Konfidenzintervall 0,57–0,73), wobei eine mäßige Heterogenität und kein kleiner Studieneffekt vorlag. Die Ergebnisse dieser systematischen Überprüfung deuten auf eine positive Wirkung von Statinen auf das Langzeitüberleben von Patienten hin, bei denen ein AAA repariert wurde.

Alshaikh et al. (3) untersuchten in einer Kohorte von 6.497 Patienten, die sich einer offenen AAA-Reparatur unterzogen, den Zusammenhang zwischen der perioperativen Statin-Intensität und der In-Hospital-Mortalität nach einer offenen Bauchaortenaneurysma-Reparatur. 3.217 (49,5 %) Patienten erhielten ein perioperatives Statin. Die multivariable Analyse zeigte, dass die Verwendung von Statinen mit einer geringeren Sterblichkeitsrate verbunden war (Odds Ratio 0–41). Moderate, hohe und supratherapeutische Statin-Intensitäten waren nicht mit einer geringeren Sterblichkeitsrate oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden als eine Statintherapie mit niedriger Intensität. In dieser Studie waren hochdosierte Statine nicht mit einer geringeren Morbidität oder Mortalität verbunden.

In einer registerbasierten Studie aller Patienten, die sich zwischen 2003 und 2017 im Rahmen der Vascular Quality Initiative einer AAA-Reparatur unterzogen (O'Donnell et al., 80), war eine präoperative Statintherapie mit einer höheren Langzeitüberlebensrate assoziiert, nicht aber mit perioperativer Mortalität und Morbidität bei Patienten, die sich einer AAA-Reparatur unterzogen. Insgesamt nahmen 25.997 Patienten (69 %) präoperativ ein Statin ein, wobei Patienten, die sich einer endovaskulären Aneurysmareparatur unterzogen, häufiger ein Statin einnahmen als Patienten, die sich einer offenen Reparatur unterzogen (69 % im Vergleich zu 66 %; $P < 0,001$). Nach einer Propensity-Gewichtung war die

präoperative Statintherapie nicht mit dem 30-Tage-Tod oder einem Schlaganfall oder Myokardinfarkt im Krankenhaus verbunden. Patienten, die präoperativ Statine einnahmen, hatten jedoch ein höheres bereinigtes 1-Jahres- (94 % vs. 90 %) und 5-Jahres-Überleben (85 % vs. 81 %) ab dem Zeitpunkt der Operation im Vergleich zu Patienten, die keine Statine einnahmen ($P < 0,001$ insgesamt). In einer sekundären Analyse der Untergruppe von Patienten, die präoperativ keine Statine einnahmen, hatten diejenigen, die vor der Entlassung mit einer Statintherapie begannen, eine höhere Überlebensrate nach einem Jahr (94 % gegenüber 91 %) und nach fünf Jahren (89 % gegenüber 81 %; $P < 0,001$ insgesamt) als diejenigen, die keine Statintherapie erhielten, wobei der größte absolute Unterschied in der langfristigen Überlebensrate bei Patienten mit Ruptur (87 % gegenüber 62 %; $P < 0,001$ insgesamt) zu verzeichnen war. Die Einleitung einer Statintherapie bei Patienten, die zuvor keine Statine eingenommen hatten, ist mit einer deutlich höheren Überlebensrate verbunden. Alle Patienten mit AAAs ohne Kontraindikationen sollten eine Statintherapie erhalten. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der AAA-Reparatur kein Statin einnehmen, sollte der Arzt erwägen, vor der Entlassung ein Statin zu verabreichen.

Die ESVS-Leitlinien (Wanhainen et al, **112**) empfehlen (Empfehlung 44): Statine werden vor (wenn möglich, mindestens 4 Wochen) einer elektiven Bauchortenaneurysma-Operation empfohlen, um die kardiovaskuläre Morbidität zu reduzieren (Empfehlungsklasse I, Evidenzlevel A).

4.6.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Es liegt ein Review von Cameron et al. (19) zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit AAA vor. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Thrombozytenaggregationshemmung bei den meisten kardiovaskulären Erkrankungen Standard ist und daher auch bei Patienten mit AAA eingesetzt wird. In retrospektiven Studien konnte jedoch noch keine Verbesserung der Patientenergebnisse durch ASS nachgewiesen werden. Randomisierte Studien gibt es nicht.

In einer gematchten Kohortenstudie (Eldrup et al., 35) mit 11.094 dänischen Patienten, die sich von Januar 1986 bis Juni 2009 einer akuten oder elektiven offenen AAA-Operation unterzogen, wurde jeder Aneurysma-Patient, der sich einer offenen Operation unterzog, ab dem Tag der Operation mit vier Personen aus der Allgemeinbevölkerung (Kontrollen $n = 44.364$) gematcht. AAA-Patienten wiesen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine jährliche MI-Inzidenz von 2,5 % auf (Hazard Ratio, 2,1; 95 %-Konfidenzintervall [KI], 1,9–2,2). Die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen lag bei 2,9 % (Hazard Ratio, 1,8; 95 %-KI, 1,6–1,9), und das Risiko für die Gesamtmortalität war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 2,4-fache (95 %-KI, 2,3–2,4) erhöht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass AAA-Patienten beiderlei Geschlechts ein hohes Risiko für atherosklerotische Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) und Tod haben, sodass aufgrund dieser epidemiologischen Daten eine lebenslange Prophylaxe erwogen werden muss. Die Einleitung einer lebenslangen Aspirin- und Statintherapie sollte in Erwägung gezogen werden, sobald die Diagnose eines AAA gestellt wird. Randomisierte Studien, die den potenziellen Nutzen einer Aspirin- und Statintherapie bei AAA-Patienten untersuchen, sind erforderlich.

Eine dänische landesweite, kombinierte Fall-Kontroll- und Follow-up-Studie hatte zum Ziel, den Zusammenhang zwischen ASS-Einnahme und dem Risiko, bei Krankenhausaufnahme ein rAAA zu erleiden, sowie der anschließenden Sterblichkeit nach rAAA zu untersuchen (Wemmelund et al., 115). Es wurden 4.010 Patienten mit einer Inzidenzdiagnose von rAAA und 4.010 alters- und geschlechtsgleiche AAA-Patienten aus dem dänischen nationalen Patientenregister identifiziert. In dieser großen, bevölkerungsbasierten Studie wurde kein Zusammenhang zwischen der Verwendung von ASS und dem Risiko, bei der Krankenhausaufnahme ein rAAA zu haben, festgestellt. Allerdings war die Einnahme von ASS mit einer schlechteren 30-Tage-Prognose nach rAAA verbunden. Der Befund eines ungünstigen Ergebnisses bei ASS-Anwendern nach rAAA wurde bisher noch nicht berichtet. In dieser Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine offene chirurgische Reparatur oder keine Reparatur nach rAAA hatten. Das ungünstige Ergebnis nach rAAA bei ASA-Anwendern könnte wahrscheinlich mit Komplikationen durch übermäßige Blutungen aufgrund von ASA-induzierter veränderter Gerinnung oder unwirksamer Gerinnung in der unmittelbaren perioperativen Phase nach rAAA zusammenhängen. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht hinreichend aussagekräftig, um von der Verwendung von ASS bei Patienten mit asymptomatischem AAA abzuraten, da die erwartete allgemeine kardiovaskuläre Schutzwirkung das Risiko eines ungünstigen Ausgangs überwiegt, falls der Patient ein rAAA erleiden sollte.

Die ESVS-Leitlinien (Wanhainen et al., **112**) empfehlen (Empfehlung 21): Blutdruckkontrolle, Statine und Thrombozytenaggregationshemmer sollten bei allen Patienten mit abdominalem Aortenaneurysma in Betracht gezogen werden (Klasse IIa, Stufe B).

4.6.5 Betablocker

Hajibandeh et al. (47) führten eine systematische Überprüfung der Literatur und eine Meta-Analyse der berichteten Ergebnisse durch, um die Wirkung von Betablockern auf die perioperativen Ergebnisse bei Patienten zu bewerten, die sich einer vaskulären und endovaskulären Operation unterziehen. Die Ergebnisse ihrer Analysen zeigten, dass der perioperative Einsatz von Betablockern das Risiko von Gesamtmortalität, kardialer Mortalität, Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, zusammengesetzten kardiovaskulären Ereignissen, Nierenversagen, Rehospitalisierung oder Reoperationen in der Gefäßchirurgie nicht verringert. Die perioperative Anwendung von Betablockern sollte in der Gefäß- und endovaskulären Chirurgie nicht routinemäßig erfolgen.

Der Einwand gegen die vorsichtigen Empfehlungen der ESC (Kristensen et al., 58) ist, dass sie nicht speziell auf das AAA zugeschnitten sind. Alshaikh et al. (4) untersuchten die Auswirkungen der perioperativen Anwendung von Betablockern (BB) auf die postoperative In-Hospital-Mortalität nach offener Reparatur von Bauchaortenaneurysmen. Von 6.515 Patienten, die zur OP aufgenommen wurden, erhielten 5.423 (83,2 %) perioperative BBs. Bei Patienten, die BBs erhielten, war die Wahrscheinlichkeit größer, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten, als bei Patienten, die keine BBs erhielten (45,6 % vs. 35,2 %; $P < 0,001$); allerdings war das Scheitern der Rettung bei BB-Anwendern geringer (7,6 % vs. 19,5 %; $P < 0,001$). In einem multivariablen logistischen Regressionsmodell war die Einnahme von BB mit

einer um 57 % bzw. 81 % geringeren Sterblichkeitsrate bei Patienten ohne bzw. mit einer koronaren Herzkrankheit in der Vorgeschichte verbunden. Die vorhergesagte Sterblichkeit (95 %-KI) für Patienten, die keine BBs oder niedrig-, mittel- oder hochintensive BBs erhielten, lag bei 11,6 % (8,0–15,2 %), 5,4 % (4,4–6,5 %), 2,5 % (1,9–3,0 %) bzw. 3,3 % (2,3–4,3 %). Sie kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung von BBs im Krankenhaus mit einer signifikanten Verringerung der postoperativen Sterblichkeit nach einer Operation verbunden war. Dies war die erste Studie, die eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen BBs und der postoperativen Sterblichkeit nach einer OP nachwies. Randomisierte Studien sind erforderlich, um eine endgültige Empfehlung aussprechen zu können.

Die präoperative Gabe von Betablockern kann bei Patienten erwogen werden, bei denen ein chirurgischer Eingriff mit hohem Risiko geplant ist und die > 2 klinische Risikofaktoren oder ASA-Status 3 haben (Klasse II b, Stufe B). Die präoperative Gabe von Betablockern wird bei Patienten, bei denen eine Operation mit geringem Risiko geplant ist, **nicht** empfohlen (Kristensen et al., 58).

4.6.6 Präoperative koronare Revaskularisation

McFalls et al. (67) teilten Patienten mit erhöhtem Risiko für perioperative kardiale Komplikationen und klinisch signifikanter koronarer Herzkrankheit nach dem Zufallsprinzip entweder einer Revaskularisation oder keiner Revaskularisation vor einer elektiven größeren Gefäßoperation zu. Der primäre Endpunkt war die Langzeitmortalität. Die Revaskularisierung der Koronararterien vor einer elektiven Gefäßoperation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitergebnis. Auf der Grundlage dieser Daten kann eine Strategie der Koronararterienrevaskularisation vor einer elektiven Gefäßoperation bei Patienten mit stabilen Herzsymptomen nicht empfohlen werden.

Die prognostische Bedeutung der koronaren Revaskularisation (CR) auf die Gesamt- und ursachenspezifische Mortalität bei gefäßchirurgischen Patienten wurde von Ultee et al. (105) ermittelt. Insgesamt wurden 1.104 Patienten in diese retrospektive Studie aufgenommen. Die Studie bestätigte die Bedeutung der ischämischen Herzerkrankung (IHD) für das postoperative Überleben gefäßchirurgischer Patienten. Die CR war mit einer geringeren IHD-bedingten Sterberate verbunden. Aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit, die nicht mit der IHD zusammenhängt, konnte jedoch kein Vorteil für das Gesamtüberleben erzielt werden.

Dies bestätigt die Ergebnisse der randomisierten DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo)-V-Studie. In dieser Studie führte die präoperative koronare Revaskularisation bei gefäßchirurgischen Hochrisikopatienten mit ausgedehnter stressinduzierter Ischämie nicht zu einer Verbesserung des postoperativen und langfristigen Überlebens im Vergleich zur "besten medizinischen Therapie" (Poldermans et al., 83; Schouten et al., 95).

Bei Patienten mit signifikanten klinischen Risikofaktoren wie koronarer Herzkrankheit, kongestiver Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz und unbekannter oder schlechter funktioneller Kapazität (metabolisches Äquivalent [MET] < 4), die sich einer OP oder EVAR unterziehen sollen, wird ein nichtinvasiver Stresstest

empfohlen. Eine koronare Revaskularisation vor der Aneurysmreparatur bei Patienten mit akutem ST-Segment- oder Nicht-ST-Segment-Hebungs-Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris oder stabiler Angina pectoris mit linker Hauptkoronararterie oder Dreifäßerkrankung sollte durchgeführt werden (Chaikof et al., **22**). Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit wird eine routinemäßige koronare Revaskularisation vor einer elektiven Reparatur eines Bauchaortenaneurysmas **nicht** empfohlen.

4.6.7 Präoperative Karotisintervention

Es gibt keine spezifischen Studien zu diesem Thema bei Patienten mit AAA. Sonny et al. (100) untersuchten die primäre Hypothese, dass der Grad der Karotisstenose mit einem Schlaganfall im Krankenhaus oder der 30-Tage-Gesamt mortalität nach einer nicht herzchirurgischen Operation verbunden ist. Da die Karotisstenose auch ein Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, lautete die sekundäre Hypothese, dass der Grad der Karotisstenose mit einer postoperativen Myokardschädigung verbunden ist. In diese Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die sich zwischen 2007 und 2011 an der Cleveland Clinic einer nicht-kardialen, nicht-karotischen Operation unterzogen und bei denen entweder innerhalb von 6 Monaten vor oder 1 Monat nach der Operation ein Duplex-Ultraschall der Halsschlagader durchgeführt wurde. Von den 2.110 eingeschlossenen Patienten starben 112 (5,3 %) innerhalb von 30 Tagen und 54 (2,6 %) erlitten einen postoperativen Schlaganfall im Krankenhaus. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Karotisstenose und perioperativem Schlaganfall oder 30-Tage-Mortalität nach nicht herzchirurgischen Eingriffen.

Ein routinemäßiges Screening auf asymptomatische Karotisstenosen vor einer abdominalen Aortenaneurysma-Reparatur wird **nicht** empfohlen. Bei Patienten mit abdominalen Aortenaneurysmen und gleichzeitiger symptomatischer Karotisstenose innerhalb der letzten 6 Monate sollte vor der Aneurysmreparatur eine Karotisintervention erwogen werden. Eine routinemäßige prophylaktische Karotisintervention bei asymptomatischer Karotisstenose vor der Reparatur eines abdominalen Aortenaneurysmas wird **nicht** empfohlen (Wanhainen et al., **112**).

4.6.8 Fast-Track-Konzept (ERAS)

McGinle et al. (68) führten eine systematische Überprüfung durch, um den Einsatz und die Wirksamkeit von ERAS bei allen Arten von vaskulären und endovaskulären Operationen zu beschreiben. In die endgültige Analyse wurden 19 Studien einbezogen. Zwölf Studien lieferten Informationen über die Wirksamkeit von ERAS-ähnlichen klinischen Versorgungspfaden in der Aorten Chirurgie. An diesen Studien nahmen insgesamt 2.107 Patienten teil. Alle Studien verwendeten Pfade, die Epiduralanalgesie, orale Nahrungsaufnahme am Tag der Operation oder am ersten postoperativen Tag und Mobilität am ersten postoperativen Tag beinhalteten. Zusätzlich zu diesen Elementen erlaubten 2 Studien die Einnahme klarer Flüssigkeiten bis zu 2 Stunden vor der Operation und begrenzten die postoperative intravenöse Flüssigkeitszufuhr auf 1 Liter/Tag; 2 weitere Studien sahen die Verabreichung von Metoclopramid in der postoperativen Phase vor. Obwohl das Risiko einer Verzerrung in den meisten der bisher durchgeführten Studien hoch ist, wurden in allen Studien Verbesserungen bei der Aufenthaltsdauer, der postoperativen Ernährung und

der Gehfähigkeit beobachtet. Es ist sinnvoll, die Einführung von ERAS-Pfaden bei der Versorgung von Patienten aus der Gefäßchirurgie, insbesondere bei offenen Aortenoperationen, in Erwägung zu ziehen, aber viele Details werden auf begrenzten Daten und Extrapolationen aus anderen chirurgischen Fachgebieten beruhen, bis weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Malik et al. (66) berichteten über die Erfahrungen eines einzigen Zentrums mit einem Fast-Track-Protokoll für die offene abdominale Aortenaneurysma-Reparatur (OP). Das Protokoll (Tabelle 2) wurde bei 103 Patienten vollständig umgesetzt, mit einer postoperativen Komplikationsrate von insgesamt 8 % und ohne Todesfälle. Der mittlere Krankenhausaufenthalt betrug 3 Tage, wobei nur 17 % der Patienten auf der Intensivstation behandelt werden mussten. Die Umsetzung des perioperativen Protokolls bei der offenen AAA-Reparatur ist machbar; die klinischen Ergebnisse können bei strikter Einhaltung des Protokolls verbessert werden.

Protokollelemente	Elementbeschreibung
Präoperativ	
Beratung	Treffen mit einer geschulten Krankenschwester mindestens 3 Wochen vor der Operation. Modifizierung der Risikofaktoren. Informativ Broschüre
Vermeiden von Fasten	Flüssigkeitsaufnahme bis zu 2 Std. und feste Nahrung bis zu 6 Std. vor der Operation
Kohlenhydratbelastung	800 ml eines 12,5%-igen maltodextrinhaltigen klaren Getränks vor der Narkose + 400 ml bis zu 2 Stunden vor der Narkose
Intraoperativ	
Vermeiden Sie einen zentralen Venenkatheter	Minimalinvasive Überwachung der Radialarterie
Aktive Normothermie	Zwangsbelüftung, erwärmte i.v.-Flüssigkeiten
Zielgerichtete Flüssigkeit	Streng kontrollierte intraoperative Flüssigkeitszufuhr entsprechend der hämodynamischen Überwachung
Präventive Analgesie	Präinzisionale subkutane Infiltration mit Lidocain + Ropivacain
Ausweidung vermeiden	Positionierung von selbsthaltenden Retraktoren für optimalen Zugang bei gleichzeitiger Vermeidung von Ausweidungen
Drainagen vermeiden	
Postoperativ	
Opioid-sparende Analgesie	Perifaszialer Schmerzmittelkatheter bis POD 2, NSAIDs oder Paracetamol auf Anfrage
PONV-Prophylaxe	Ondansetron (4–8 mg i.v.)
Restriktive Intensivstation	Nur bei Hochrisikopatienten je nach prä- und intraoperativem Verlauf indiziert; Telemetrieüberwachung in der Klinik
Frühzeitige Entfernung der nasogastrischen Sonde	Am Ende der Operation, vor Aufhebung der Anästhesie
Frühzeitige Entfernung von Blasenkathetern	Im Operationssaal am Ende der Operation (oder am darauffolgenden Morgen)

Prokinetische Medikamente meiden	
Frühe enterale Ernährung	Am Abend des Operationstages
Vermeiden Sie i.v.-Hydrierung	i.v. Flüssigkeitsentzug unmittelbar nach der Operation
Frühzeitige Mobilisierung	4 Std. nach der Operation; Unterstützung beim Sitzen im Sessel

Tab. 2: Fast-Track-Protokoll ("Enhanced Recovery After Surgery", ERAS) bei der offenen Reparatur von Bauchaortenaneurysmen. PONV Postoperative Übelkeit und Erbrechen; NSAID nichtsteroidale Antirheumatika; POD postoperativer Tag. (66)

Giacomelli et al. (44) stellten eine prospektive, nicht-randomisierte Kohortenstudie vor, bei der das Protokoll zur verbesserten Erholung nach der Operation bei der offenen Reparatur von Bauchaortenaneurysmen angewendet wurde. Während der Operation wurde den ERAS-Patienten eine Kombination aus thorakaler Epiduralanalogie und kurz wirksamen Anästhetika verabreicht. Der Blasenverweilkatheter und die nasogastrale Sonde wurden unmittelbar nach der AAA-Reparatur entfernt, und der zentrale Venenkatheter und die retroperitoneale Drainage wurden am ersten postoperativen Tag entfernt. Die Anwendung des ERAS-Protokolls bei 17 Patienten führte zu ähnlichen perioperativen Ergebnissen wie bei 18 Patienten, die sich einer endovaskulären Aneurysmreparatur unterzogen hatten. Bei beiden Gruppen waren die Zeit bis zur Entlassung kürzer und die postoperativen Schmerzen geringer als bei einer historischen Kontrollgruppe von 32 Patienten, die sich einer offenen Reparatur von AAAs nach dem Standardprotokoll unterzogen hatten.

Die Methodik von ERAS ist in der kolorektalen Chirurgie und anderen Bereichen der Allgemeinchirurgie gut etabliert. Eine begrenzte Anzahl von Studien hat ERAS-Protokolle im Zusammenhang mit der offenen AAA-Chirurgie bewertet und über kürzere Krankenhausaufenthalte und weniger pulmonale Komplikationen berichtet.

4.6.9 Perioperative Schmerzbehandlung

In einer NICE-Evidenzüberprüfung und -Leitlinie (78) wurde festgestellt, dass die identifizierte Evidenz für elektive offene Reparaturen nicht viele Unterscheidungen zwischen der alleinigen Vollnarkose, der Vollnarkose mit Epiduralanästhesie und der Vollnarkose mit intrathekaler Opioidinjektion zulässt. Die Ergänzung der Vollnarkose durch eine Epiduralanästhesie war jedoch mit einem geringeren Bedarf an zusätzlichen Analgetika verbunden als die Vollnarkose allein. Wenn keine ausdrücklichen Kontraindikationen vorliegen, könnten mögliche Gründe gegen eine Epiduralanästhesie mögliche Nebenwirkungen (einschließlich kardialer, respiratorischer oder gastrointestinaler Komplikationen), die Versagensrate von Epiduralanästhesien und die Notwendigkeit eines relativ intensiven postoperativen Managements sein, um den Nutzen einer Epiduralanästhesie zu maximieren. Der Ausschuss war jedoch nicht der Ansicht, dass diese Bedenken, wenn sie bei der Behandlung des Patienten angemessen berücksichtigt werden, die möglichen Vorteile einer Epiduralanästhesie in Verbindung mit einer Vollnarkose bei Patienten, die sich einer offenen Reparatur eines nicht rupturierten AAA unterziehen, überwiegen. Die Gesamtempfehlung war daher positiv.

Für rupturierte AAA (rAAA) gilt eine andere Empfehlung. Der Ausschuss war sich einig, dass die Anwendung von Epiduralanästhesie zusätzlich zur Vollnarkose im Zusammenhang mit einem rupturierten Aneurysma nicht als sicher oder angemessen angesehen wird. Dafür gibt es eine Reihe von Gründen, darunter der Mangel an ausreichender Zeit für die Verabreichung einer Epiduralanästhesie, wenn ein Patient schnell Blut verliert, sowie die Tatsache, dass Menschen mit einem rupturierten AAA im Allgemeinen nicht in der Lage sind, eine Epiduralanästhesie zu tolerieren.

Greco et al. (45) untersuchten die Auswirkungen einer zusätzlichen epiduralen Analgesie (EA) auf die postoperativen Ergebnisse nach einer offenen AAA-Reparatur anhand der Datenbank des National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP). Insgesamt wurden 2.145 Patienten in diese Analyse einbezogen, von denen 1.492 Patienten nur eine Allgemeinanästhesie (GA) und 653 Patienten eine EA-GA erhielten. Zu den wichtigsten postoperativen Ergebnissen gehörten Sterblichkeit, pulmonale, kardiale und renale Komplikationen, Infektionen, Thrombosen und der Bedarf an Bluttransfusionen (einschließlich der Verwendung von Cell-Saver). Zu den weiteren Gesamtergebnissen gehörte die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Rückkehr in den Operationssaal und die Wiederaufnahme. EA + GA war nicht mit einer geringeren Sterblichkeit oder einer geringeren Rate an schwerwiegenden postoperativen pulmonalen, kardialen oder renalen Komplikationen verbunden. EA + GA wurde mit einem erhöhten Transfusionsbedarf und einer geringeren Rate an Krankenhausrückkehrern in Verbindung gebracht. Die bessere Schmerzlinderung durch EA allein könnte ihre Anwendung rechtfertigen.

Jessula et al. (51) verglichen die postoperative Opioidaufnahme bei Patienten, die sich einer offenen AAA-Reparatur unterzogen, mit drei Analgetikamodalitäten: systemische Analgesie (SA) ohne Regionalanästhesie, paravertebrale Katheter (PVC) und thorakale Epiduralanalgesie (TEA). Sekundäre Ziele waren der Vergleich der Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivstation bei allen Analgetikamodalitäten sowie der Vergleich der postoperativen Schmerzwerte und der opioidbezogenen Nebenwirkungsprofile von PVC und TEA. Bei 117 von 355 Patienten, die sich einer abdominalen Aortenaneurysma-Reparatur unterzogen, wurden paravertebrale Katheter für die Anästhesie verwendet, was zu einer früheren Entlassung aus der Intensivstation führte als bei Patienten, die nur eine systemische Analgesie erhielten; diese Patienten hatten ähnliche Raten an opioidbedingten unerwünschten Ereignissen wie diejenigen, die eine thorakale Epiduralanästhesie erhielten. Die Studie enthielt Einschränkungen. Da die PVC nur durch einen retroperitonealen Schnitt durchführbar ist, hatten alle Patienten in der PVC-Gruppe einen retroperitonealen Schnitt und die meisten Patienten in der TEA-Gruppe einen transperitonealen Schnitt (76,9 %). Da diese beiden Inzisionsarten möglicherweise mit unterschiedlichen Schmerzprofilen verbunden sind, sind die Vorteile der PVC möglicherweise eher von der Inzisionsart als von der Analgetikamodalität abhängig.

Nejim et al. (76) berichteten über 6.394 Patienten in der Premier Healthcare Database, bei denen eine elektive OAR durchgeführt wurde. 806 Patienten (12,6 %) erhielten den nicht-selektiven COX-Hemmer Ketorolac. Die Studie zeigte, dass die Sterblichkeit durch intravenöses Ketorolac nach einer offenen Bauchortenaneurysma-Reparatur um 40 % gesenkt werden konnte. Die Anwendung von Ketorolac war sicher und ging nicht mit den erwarteten NSAID-

bedingten Nebenwirkungen wie postoperativen Blutungen, Magen-Darm-Blutungen oder kardialen Komplikationen einher. Die Autoren erklärten den Überlebensvorteil mit den entzündungshemmenden und Opioid-schonenden Eigenschaften von Ketorolac. Zu den Einschränkungen der Studie gehört eine mögliche Selektionsverzerrung, da die Verabreichung von Ketorolac nicht zufällig erfolgte.

Eine multimodale Behandlung zur postoperativen Schmerzkontrolle nach der Operation eines AAA wird empfohlen. Bei Patienten, die sich einer offenen Bauchaortenaneurysma-Reparatur unterziehen, sollte eine perioperative Epiduralanalgesie in Betracht gezogen werden, um die Schmerzlinderung zu maximieren und frühe postoperative Komplikationen zu minimieren.

4.6.10 Bluttransfusion und Blutmanagement

Ein Cochrane-Review bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit von antifibrinolytischen und hämostatischen Medikamenten und Wirkstoffen im Hinblick auf die Verringerung von Blutungen und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen bei Patienten, die sich einer größeren Gefäßoperation oder vaskulären Eingriffen mit dem Risiko eines mittelschweren oder schweren (> 500 ml) Blutverlustes unterziehen (Beverly et al., **14**). Es wurden sieben Studien zu drei systemischen Medikamenten (Aprotinin, Desmopressin und Tranexamsäure) identifiziert. Die Studien zu Aprotinin und Desmopressin waren klein und wiesen für alle Endpunkte eine sehr geringe Sicherheit auf. Tranexamsäure gegenüber Placebo war der systemische Medikamentenvergleich mit der größten Teilnehmerzahl (2 Studien; 1.460 Teilnehmer), beide mit geringem Risiko einer Verzerrung. Die größte dieser Studien umfasste insgesamt 9.535 Personen, die sich einer Reihe verschiedener Operationen mit höherem Risiko unterzogen, und lieferte nur begrenzte Informationen über die vaskuläre Untergruppe (1.399 Teilnehmer). In keiner der beiden Studien wurde die Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten pro Teilnehmer bis zu 30 Tagen angegeben. Drei Ergebnisse wurden mit sehr geringer Sicherheit assoziiert, da die Konfidenzintervalle (KI) aufgrund der geringen Studiengröße und der geringen Anzahl von Ereignissen sehr breit waren. Dabei handelte es sich um die Gesamtmortalität bis zu 30 Tagen, die Anzahl der Teilnehmer, die bis zu 30 Tage lang eine allogene Bluttransfusion benötigten, und das Risiko, dass aufgrund von Blutungen ein erneuter Eingriff oder eine Operation erforderlich wurde. Die meisten Studien zu topischen medikamentösen Behandlungen wiesen aufgrund ihres offenen Studiendesigns ein hohes Risiko für Verzerrungen auf (sie wurden mit der üblichen Behandlung verglichen oder es wurden Flüssigkeiten mit Schwämmen verglichen). Alle Studien waren klein, und nur wenige berichteten über klinisch relevante Ergebnisse in der postoperativen Phase. Es ist ungewiss, ob systemische oder topische Behandlungen zur Verringerung von Blutungen nach großen Gefäßoperationen einen Einfluss haben auf: die Gesamtmortalität bis zu 30 Tagen; das Risiko, dass ein erneuter Eingriff oder eine Operation aufgrund von Blutungen erforderlich wird.

Erythrozytentransfusionen sind mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden. Die langfristigen Auswirkungen perioperativer Bluttransfusionen bei Patienten mit elektiver offener abdominaler Aortenaneurysma-Reparatur (OAR) wurden von Wedel et al. (114) anhand von Daten des dänischen Gefäßregisters aus den Jahren 2000–2015 untersucht. Von den 3.876 Patienten erhielten 801

keine Bluttransfusion (medianes Überleben 9,1 Jahre). Die 30-Tage-Gesamt mortalität betrug 3,1 % und 3,6 % für alle transfundierten Patienten. Für fünf Untergruppen betrug die 30-Tage-Sterblichkeit: Keine Transfusionen 1,1 %, 1 Erythrozyt 1,2 %, 2–3 Erythrozyten 2,2 %, 4–5 Erythrozyten 1,9 % und > 5 Erythrozyten 7,9 %. Nach Erhalt von Erythrozyten betrug die Hazard Ratio für den Tod 1,54 (95 %-KI 1,27–1,85) im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten. Es bestand ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Erythrozytentransfusionen während einer elektiven AAA-Reparatur und einem Anstieg der kurz- und langfristigen Mortalität. Die Schlussfolgerung lautete, den Transfusionsauslöser bei OAR so niedrig wie möglich anzusetzen, um unnötige Bluttransfusionen zu vermeiden. Laut einem Cochrane-Review (Carson et al., 21) können Erythrozyten bei den meisten Patienten mit Hämoglobinwerten über 7 g/dL bis 8 g/dL vermieden werden. Es gab keine Hinweise darauf, dass eine restriktive Transfusionsstrategie die 30-Tage-Mortalität oder -Morbidität beeinflusst.

Da eine offene elektive Bauchaortenaneurysma-Reparatur mit erheblichem Blutverlust verbunden ist, wird bei diesen Eingriffen die intraoperative Verwendung des Zellschoners (intraoperative Autotransfusion) empfohlen. Der Cell Saver sollte wie folgt verwendet werden (Stoneham et al., 101):

- Wenn der zu erwartende Blutverlust > 1 L oder 20 % des geschätzten Blutvolumens des Patienten beträgt (EBV)
- Bei Patienten mit einer niedrigen Hämoglobinkonzentration oder einem erhöhten Blutungsrisiko
- Bei Patienten mit multiplen Antikörpern oder seltenen Blutgruppen (Kreuzprobe-kompatibles Blut ist nicht erhältlich)
- Bei Patienten, die kein allogenes Blut akzeptieren (z. B. Zeugen Jehovas)
- Wenn mehr als 10 % der Patienten, die sich dem Verfahren unterziehen, eine Transfusion benötigen
- wenn der durchschnittliche Transfusionsbedarf für den geplanten Eingriff eine Bluteinheit übersteigt.

Shantikumar et al. (96) haben eine systematische Übersicht über die Rolle von Zellschonern bei AAA-Operationen zusammengestellt. Es wurden 23 Studien identifiziert. Obwohl einige Daten widersprüchlich sind, scheint die Autotransfusion den Gesamtverbrauch und die Exposition gegenüber allogenen Blut zu verringern und die Dauer der Intensivstation und des Krankenhausaufenthalts nach elektiven AAA-Reparaturen zu reduzieren. Möglicherweise ergibt sich ein zusätzlicher Nutzen, wenn die Autotransfusion mit anderen blutsparenden Techniken kombiniert wird. Der Einsatz der Autotransfusion bei der Reparatur von gerissenen AAA hat den Bedarf an Blutprodukten durchweg reduziert.

Wenn kein anhaltender Blutverlust vorliegt, wird als Schwellenwert für Bluttransfusionen während oder nach einer Aneurysmareparatur eine Hämoglobinkonzentration von 7 g/dL oder weniger empfohlen. Bei der offenen Bauchaortenaneurysma-Reparatur sollte eine intraoperative Rücktransfusion in Betracht gezogen werden. Erwägen Sie Alternativen zur Bluttransfusion bei chirurgischen Patienten.

4.6.11 Transplantat-Infektion

In einem Cochrane-Review (Niaz et al., 77) zu Infektionen mit abdominalen Aortentransplantaten heißt es:

- Infektionen des abdominalen Aortentransplantats können chirurgisch oder konservativ mit medizinischem Management behandelt werden. Die beiden häufigsten chirurgischen Techniken sind der In-situ-Ersatz des Transplantats und der extra-anatomische Bypass. Die medikamentöse Behandlung besteht in der Regel aus einer Langzeit-Antibiotikatherapie. Derzeit gibt es keinen Konsens darüber, welcher Eingriff bei der Behandlung von Infektionen mit abdominalen Aortentransplantaten am wirksamsten ist. Während in Notfällen oder komplexen Situationen, wie z. B. bei einer Transplantatruptur, die chirurgische Behandlung die einzige Option darstellt, ist es in anderen Situationen oft die persönliche Präferenz, die die Entscheidung des Arztes beeinflusst. Derzeit gibt es keine ausreichenden Beweise, um Schlussfolgerungen zu ziehen, die eine Behandlung der anderen vorziehen. Es sind multizentrische klinische Studien erforderlich, um die verschiedenen Behandlungsmethoden für diese Erkrankung zu vergleichen.

Post und Vos (84) haben eine systematische Übersicht über die Behandlung von Infektionen bei offenen Bauchaortentransplantaten erstellt. Sie schlossen 32 Publikationen mit insgesamt 1.316 Patienten ein. Die Meta-Analyse zeigte, dass die 30-Tage-Gesamtmortalität und die Ein-Jahres-Überlebensrate bei der Behandlung einer Aortentransplantatinfektion 13,5 % bzw. 73,6 % betragen. Die extraanatomische Reparatur, einst der Goldstandard, hatte die höchste 30-Tage-Sterblichkeit (26,7 %) und die niedrigste Ein-Jahres-Überlebensrate (54,3 %). Die Überlebensraten für die Gliedmaßen waren in allen Untergruppen hoch (95 %), und die Raten für wiederkehrende Infektionen waren niedrig (etwa 5 %), mit Ausnahme der Studien, in denen eine teilweise Entfernung des Transplantats vorgenommen wurde (39,3 %). Untergruppenanalysen zum Transplantatmaterial, das für den In-situ-Ersatz verwendet wurde, zeigten bessere Überlebens- und Sterblichkeitsraten für prothetische Transplantate, obwohl diese Transplantate im Vergleich zu oberflächlichen Oberschenkelvenen und arteriellen Allotransplantaten in Bezug auf die Überlebensrate der Gliedmaßen und die Infektionsrückfallraten schlechter abschnitten. Die Durchgängigkeit nach einem Jahr war in allen untersuchten Untergruppen vergleichbar.

Die erste systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse aller verfügbaren Daten (31 Studien, 1.377 Patienten) zur In-situ-Rekonstruktion mit kryokonservierten Allografts zur arteriellen Rekonstruktion nach aortoiliakaler Infektion wurde von Antonopoulos et al. (8) durchgeführt. Die 30-Tage-Mortalität betrug 14,9 %. Die Rate der perianastomotischen Ruptur/ Allotransplantatruptur betrug 5,9 %, während die gepoolte aneurysmatische Degeneration/ Allotransplantatdilatation 4,99 % betrug. Für die Bildung von Pseudoaneurysmen nach Verwendung kryokonservierter arterieller Allografts wurde eine gepoolte Rate von 3,11 % geschätzt, während die Rate thrombotischer/ stenotischer Komplikationen und perianastomotischer Infektionen bei 12,19 % lag. Die Sterblichkeit während der Nachbeobachtung betrug 19,24 %, während die allograftbedingte Sterblichkeit während der Nachbeobachtung 3,58 % betrug. Die gepoolte allograftbedingte Reoperationsrate wurde auf 24,87 % geschätzt. Die Autoren betrachteten die In-situ-Rekonstruktion unter

Verwendung kryokonservierter Allotransplantate als sichere und dauerhafte Option mit akzeptablen Ergebnissen für die Behandlung einer aortoiliakalen Infektion. Alonso et al. (2) berichteten über die chirurgische Strategie und die frühen Ergebnisse der abdominalen Aortenrekonstruktion sowohl bei nativer als auch bei graftbedingter Aorteninfektion mit in situ xenoperikardialen Transplantaten. Die in situ xenoperikardiale Aortenrekonstruktion führte bei 21 Patienten zu einer 30-Tage-Sterblichkeit von 4,7 %, einer Gesamtsterblichkeit von 19 % und einer primären Durchgängigkeit von 95 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten. In Kombination mit einem Débridement und einer angemessenen langen Antibiotikatherapie war die in situ xenoperikardiale Aortenrekonstruktion eine sichere und wirksame Behandlungsstrategie sowohl für native als auch für Transplantat-bedingte abdominale Aorteninfektionen mit guten Kurzzeitergebnissen.

Rinderperikard wurde auch von Almási-Sperling et al. (1) für die In-situ-Rekonstruktion von infizierten Transplantaten verwendet. Die Transplantat-rekonstruktionen betrafen die Aorta descendens (n = 1), die Bauchaorta (n = 5), die Beckenarterien (n = 4) und die Oberschenkelarterien (n = 9). Zehn Patienten (53 %) hatten perioperativ und postoperativ eine Komplikation. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 10,5 %, die Gesamtmortalität nach 1 Jahr bei 32 %. Es wurde keine Reinfektion nach Rinderrekonstruktion beobachtet. In zwei Fällen wurden während der Nachbeobachtung (Median, 6 Monate; Bereich, 1–47 Monate) Transplantatverschlüsse festgestellt.

Eine dritte retrospektive Analyse von Patienten, bei denen Rinderperikardtransplantate (BPG) zur Behandlung einer Infektion des Aortentransplantats oder einer rekonstruktiven Aortenoperation bei Vorliegen einer systemischen Infektion eingesetzt worden waren, wurde von Burghuber et al. vorgestellt (18). 21 Patienten hatten BPGs erhalten. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 9,5 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 75 %, mit einer primär unterstützten Durchgängigkeitsrate von 94 % und einer Reinfektionsfreiheit von 89 %. In Anbetracht der Tatsache, dass antibiotisch imprägnierte/silberbeschichtete Polyestertransplantate Berichten zufolge eine höhere Reinfektionsrate aufweisen als biologische Materialien, hielten die Autoren Rinderperikardprothesen für eine gute Alternative. Fallserien ohne Kontrollgruppe lassen jedoch keine endgültige Schlussfolgerung zu.

Bei Patienten, die sich mit einem infizierten Transplantat vorstellen und bei denen eine ausgedehnte Kontamination mit grober Eiterbildung vorliegt, wird eine extraanatomische Rekonstruktion, gefolgt von einer Exzision des gesamten Transplantatmaterials zusammen mit einem Aortenstumpfverschluss empfohlen, der durch einen omentalen Lappen abgedeckt wird. Bei Patienten mit infiziertem Transplantat und minimaler Kontamination wird eine In-situ-Rekonstruktion mit kryokonserviertem Allograft empfohlen. Bei ausgewählten Hochrisikopatienten mit Transplantat-/Stentgraft-Infektion sollten konservative und/oder palliative Optionen in Betracht gezogen werden.

4.6.12 Anästhesie bei EVAR

Es liegt eine systematische Übersicht über die Auswirkungen der Anästhesieart auf das Ergebnis der EVAR vor (Armstrong et al., 11). 16 Studien mit 23.202 Patienten verglichen die Lokalanästhesie (LA) mit der Allgemeinanästhesie (GA) und berichteten über die In-Hospital-Mortalität/30-Tage-Mortalität. Das

unbereinigte Sterberisiko nach Notfall-EVAR war bei LA niedriger als bei GA. Die Trends bei elektiven Eingriffen waren weniger eindeutig. Randomisierte Studien waren nicht vorhanden.

Ziel einer von Harky et al. (48) durchgeführten systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse war es, die klinischen Ergebnisse von Lokal-/Regionalanästhesie (LA/RA) und Allgemeinanästhesie bei nicht notfallmäßigen EVAR zu vergleichen. Insgesamt wurden 12.024 Patienten (n = 1.664 LA/RA, n = 10.360 GA) aus 12 in diese Analyse einbezogenen Beobachtungsstudien ausgewertet. Es wurde eine kürzere Gesamteingriffszeit bei LA/RA-Patienten festgestellt (135 ± 40 min gegenüber 164 ± 43 min; $p < 0,00001$). Bei LA/RA-Patienten wurde ein kürzerer Krankenhausaufenthalt beobachtet ($3,6 \pm 3,3$ d vs. $4,6 \pm 5$ d; $p = 0,002$). Postoperativ wurde kein Unterschied bei kardialen oder renalen Komplikationen zwischen der LA/RA- und der GA-Gruppe festgestellt. Auch bei den vaskulären Komplikationen wurde kein Unterschied zwischen LA/RA- und GA-Patienten festgestellt. Die Mortalität nach 30 Tagen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Verwendung von LA/RA bei der selektiven endovaskulären Reparatur von Bauchaortenaneurysmen bietet zufriedenstellende und vergleichbare perioperative Ergebnisse wie GA, mit dem Vorteil eines kürzeren Krankenhausaufenthalts. Eine große randomisierte kontrollierte Studie oder eine multizentrische Studie ist erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Van Orden et al. (107) identifizierten 8.141 perkutane EVARs in der Datenbank der Vascular Quality Initiative (VQI). GA wurde in 7.387 (90,7 %) Fällen eingesetzt, während LA in 754 (9,3 %) der Fälle verwendet wurde. Die multivariable Analyse zeigte, dass GA im Vergleich zu LA mit mehr pulmonalen Komplikationen (Odds Ratio, 2,8; 95 %-Konfidenzintervall, 1,49–5,43; $P = 0,002$) und einer verlängerten Operationszeit (Mittelwertverhältnis, 1,11; 95 %-Konfidenzintervall, 1,08–1,52; $P < 0,001$) verbunden war. Es zeigte sich kein unabhängiger Effekt auf die Gesamtkomplikationen, kardialen Komplikationen oder die Sterblichkeit. Chirurgen sollten eine Ausweitung des Einsatzes von LA für perkutane EVAR erwägen, wenn dies möglich ist.

Dovell et al. (33) analysierten Daten aus dem National Vascular Registry des Vereinigten Königreichs. Insgesamt 9.783 Patienten erhielten in 89 Krankenhäusern einen elektiven, infrarenalen Standard-EVAR (GA, n = 7.069; RA, n = 2.347; und LA, n = 367). Die 30-Tage-Sterblichkeit war in der RA-Gruppe signifikant niedriger als in der GA-Gruppe, aber die Art der Anästhesie war bei Patienten, die sich einer elektiven infrarenalen Standard-EVAR unterzogen, nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. Die zuvor beobachtete Verringerung der pulmonalen Komplikationen in Verbindung mit LA bei elektiven EVAR konnte in dieser Kohorte nicht reproduziert werden. Diese retrospektive Analyse einer aktuellen nationalen Datenbank trägt zu der sich entwickelnden Evidenzbasis und dem klinischen Gleichgewicht in Bezug auf die Wahl der Anästhesietechnik für EVAR bei.

4.6.13 Perkutaner Zugang

In der sogenannten PIERO-Studie (Vierhout et al., 110) wurden Patienten mit einem abdominalen Aortenaneurysma, das für eine EVAR geeignet war, auf einen offenen oder perkutanen Zugang des Hauptgeräts (MD) durch die gemeinsame Oberschenkelarterie (CFA) randomisiert. Beide Gruppen

umfassten 137 Leisten. Eine große Stärke der PIERO-Studie war der Vergleich von zwei Techniken bei einem Patienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf Infektionen an der Operationsstelle oder Wundkomplikationen festgestellt, aber in der Gruppe mit perkutanem Zugang wurde ein Rückgang der Schmerzen und der Wundentzündung beobachtet. Das Wohlbefinden des Patienten verbesserte sich.

Die perioperativen Ergebnisse der perkutanen EVAR wurden von Siracuse et al. (99) anhand der Datenbank der Vascular Quality Initiative (VQI) analysiert. Bei 8.340 Patienten (64 %) führte die endovaskuläre Aneurysma-Reparatur über einen perkutanen Zugang zu einer Verringerung der Operationszeit, des Blutverlusts und der Aufenthaltsdauer im Vergleich zu den Ergebnissen bei 4.747 Patienten, die sich einer Reparatur des Bauchaortenaneurysmas über einen offenen chirurgischen Zugang unterzogen. Der perkutane Zugang schlug in 4 % der Fälle fehl, am häufigsten bei vorangegangenen Bypass-Eingriffen, rupturierten Aneurysmen, Vollnarkose, weiblichem Geschlecht, Fettleibigkeit, koronaren Erkrankungen und präoperativer Aspirineinnahme. Erste Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass bei der endovaskulären Aortenaneurysma-Reparatur ein perkutaner Zugang gewählt werden sollte.

Eine Meta-Analyse zum Vergleich von offenem und perkutanem Zugang bei der EVAR liegt nun vor (Antoniou et al., 5). Es wurden 4 RCTs identifiziert, die insgesamt 368 Patienten und 530 Zugangsstellen umfassten. Die Meta-Analyse ergab keinen Unterschied zwischen perkutanem und cutdown EVAR in Bezug auf Komplikationen oder Infektionen an der Zugangsstelle, postoperative Blutungen/Hämatome, zugangsbedingte arterielle Verletzungen, Verschlüsse der Oberschenkelarterie, Pseudoaneurysmen oder perioperative Mortalität. Serome/Lymphorrhoe traten nach perkutanem EVAR signifikant seltener auf als nach cutdown EVAR, und die Eingriffszeit war signifikant kürzer, aber die Krankenhausverweildauer unterschied sich nicht zwischen den beiden Verfahren. Die Erkenntnisse über die Auswirkungen der perkutanen EVAR auf klinisch wichtige Ergebnisse sind sehr unsicher.

4.6.14 EVAR außerhalb der Gebrauchsanweisung („Instructions for Use“)

In einer systematischen Übersichtsarbeit untersuchten Antoniou et al. (7), ob Patienten, die sich einer standardmäßigen endovaskulären Aneurysma-Reparatur außerhalb der Gebrauchsanweisung (IFU) unterziehen, schlechtere Ergebnisse erzielen als Patienten, die innerhalb der IFU behandelt werden. Es wurden 17 beobachtende Kohortenstudien identifiziert, die zwischen 2011 und 2017 veröffentlicht wurden und über insgesamt 4.498 Patienten berichteten. Die gepoolte Prävalenz der außerhalb der IFU durchgeführten EVAR betrug 40 %. Die Nichteinhaltung der IFU war nicht mit einem erhöhten Risiko für perioperative Sterblichkeit, Aneurysma-Ruptur, aneurysmabedingte Sterblichkeit, technisches Versagen, die Notwendigkeit zusätzlicher Verfahren, Endoleckagen vom Typ I, Aneurysmasackausdehnung oder aneurysmabedingte Reintervention verbunden. Die Gesamtmortalität war bei Patienten, die außerhalb der IFU behandelt wurden, signifikant höher. Eine Meta-Regression zeigte, dass die Prävalenz der außerhalb der IFU durchgeführten EVAR im Laufe der Zeit gestiegen ist ($P = 0,019$). Eine Standard-EVAR außerhalb der IFU könnte bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden, die als

Hochrisikopatienten für eine komplexe offene oder endovaskuläre Operation gelten.

Die Langzeitergebnisse der EVAR außerhalb der IFU wurden von Oliveira-Pinto et al. (82) untersucht. 13 Studien wurden in diese Überprüfung einbezogen. Obwohl sich die Gesamtmortalität und die aneurysmabedingte Mortalität langfristig nicht signifikant zu unterscheiden schienen, sind höhere Raten von Typ-I-Endolecks zu erwarten, vor allem bei kurzen Halsen. Bei Patienten mit schwerer Angulation oder hoher Thrombuslast im proximalen Hals scheinen die Ergebnisse der EVAR außerhalb der IFU jedoch den Ergebnissen der EVAR innerhalb der IFU zu entsprechen.

Prävention der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) bei EVAR

Ma et al. (65) führten eine Netzwerk-Meta-Analyse durch, um die relative Wirksamkeit pharmakologischer Interventionen zur Prävention von CIN zu bewerten. Sie fanden 107 Studien mit 21.450 Teilnehmern und 11 pharmakologischen Interventionen. Im Vergleich zu intravenöser Kochsalzlösung schien intravenöse Kochsalzlösung + Statin + N-Acetylcystein (NAC) die wirksamste Behandlung zur Prävention von CIN bei Patienten nach einer Koronarangiografie zu sein. NAC + intravenöse Kochsalzlösung könnten eine schützende Wirkung gegen die kurzfristige Gesamtmortalität haben. Keines dieser Medikamente hat jedoch die Dialysepflichtigkeit und die Rate schwerer kardialer und zerebrovaskulärer unerwünschter Ereignisse wirksam verringert.

In einer zweiten Meta-Analyse wurde die präventive Wirkung von Strategien zur Verringerung von CIN verglichen, einschließlich Subgruppenanalysen auf der Grundlage des Verabreichungswegs von Kontrastmitteln und der Art der verwendeten Kontrastmittel (Subramaniam et al., 102). In dieser Studie wurden für drei Strategien Hinweise auf einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Nutzen hinsichtlich der CIN-Prävention gefunden:

- Niedrig dosierte NAC + intravenöse Kochsalzlösung im Vergleich zu intravenöser Kochsalzlösung allein.
- NAC + i.v. Kochsalzlösung im Vergleich zu i.v. Kochsalzlösung bei Patienten, die niederosmolare Kontrastmittel erhalten.
- Statine + NAC + i.v. Kochsalzlösung vs. NAC + i.v. Kochsalzlösung.

Ein klinisch bedeutsamer Unterschied, der statistisch nicht signifikant war, wurde festgestellt für:

- Natriumbicarbonat vs. i.v. Kochsalzlösung bei Patienten, die niedrig osmolare Kontrastmittel erhielten.
- Statine + i.v. Kochsalzlösung vs. i.v. Kochsalzlösung allein.
- Ascorbinsäure + i.v. Kochsalzlösung vs. i.v. Kochsalzlösung allein.

Die Beweiskraft war im Allgemeinen unzureichend für Vergleiche hinsichtlich der Notwendigkeit eines Nierenersatzes, kardialer Ereignisse und der Sterblichkeit. Die größte Verringerung der CIN wurde mit N-Acetylcystein plus i.v. Kochsalzlösung bei Patienten, die niedrig osmolare Kontrastmittel erhielten, und mit Statinen plus N-Acetylcystein plus i.v. Kochsalzlösung beobachtet.

Insbesondere wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ist, sollten alle Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer diagnostischen Katheteruntersuchung unterziehen, eine präventive Hydratation mit isotonischer Kochsalzlösung erhalten, die etwa 12 Stunden vor der Angiographie begonnen und für mindestens 24 Stunden danach fortgesetzt werden sollte, um das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) zu verringern. Die Verabreichung von hochdosierten Statinen vor der diagnostischen Katheterisierung verringert nachweislich die Inzidenz von CIN und sollte als zusätzliche Präventionsmaßnahme bei Patienten ohne Kontraindikationen in Betracht gezogen werden. (Windecker et al., 116)

4.6.15 Aufrechterhaltung des Flusses zur Arteria iliaca interna

Ein signifikanter Anteil (bis zu 40 %) der Patienten mit AAA hat eine ektatische oder aneurysmatische A. iliaca communis (CIA). In Ermangelung einer adäquaten Landezone in der Arteria iliaca erfordert die EVAR den Ausschluss einer oder beider Arteria iliaca interna (IIA) und die Erweiterung des Stentgrafts auf die Arteria iliaca externa. Bei den meisten dieser Patienten ist die Embolisation einer oder beider IIAs erforderlich, um eine Rückenblutung aus der IIA zu verhindern. Das Ziel einer von Kouvelos et al. (57) vorgestellten Studie war es, alle Studien zur IIA-Opferung während EVAR zu überprüfen und die klinischen Auswirkungen der IIA-Unterbrechung zu analysieren. Darüber hinaus wurden alle berichteten Fälle, bei denen die IIA erhalten wurde, überprüft, um die technischen und klinischen Ergebnisse zu untersuchen. In dieser systematischen Übersichtsarbeit betrug die gepoolte 30-Tage-Klaudikationsrate am Gesäß 29,2 %. Bei Patienten, die sich einer bilateralen IIA-Unterbrechung unterzogen, war die Häufigkeit von Gesäßbeschwerden höher als bei Patienten mit unilateraler IIA-Unterbrechung (36,5 % gegenüber 27,2 %; $p = 0,01$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten lag die gepoolte Rate der persistierenden Gesäßbeschwerden bei 20,5 %. Bei Patienten mit einem iliakalen Zweigsystem lag der technische Erfolg bei 96,2 %. Innerhalb von 30 Tagen nach der EVAR kam es bei 4,3 % der inneren Iliakaläste zu einem Verschluss. Die gepoolte Claudicatio-Rate im Gesäßbereich auf der Seite der IIA-Revaskularisation lag während der Nachbeobachtung bei 4,1 %. Die Techniken zur Erhaltung der IIA stellen eine bedeutende Verbesserung in der Behandlung von aorto-iliakalen Aneurysmen dar und sind mit einem hohen technischen Erfolg und einer geringen Morbidität verbunden.

Laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Bosanquet et al. (15) ist bei 15 % der EVARs eine Opferung der A. iliaca interna (IIA) erforderlich. Bei 27,9 % der Patienten trat eine Gesäßclaudication auf, die jedoch in 48 % der Fälle nach durchschnittlich 21,8 Monaten abklang. Erektionsstörungen traten bei 10,2 % der Männer auf, wobei die Rate nach dem Coiling höher war. Die Claudicatio-Raten für das Gesäß betrugen 32,6 % bei der Verwendung von Coils, 23,8 % bei der Verwendung von Plugs und 12,9 % bei der alleinigen Abdeckung, und weniger bei der unilateralen (im Vergleich zur bilateralen) IIA-Behandlung. Eine proximalere Platzierung der Coils führte zu niedrigeren Raten von Claudicatio am Gesäß. Endoleckagen des Typs II traten nach alleiniger Abdeckung häufiger auf; Reinterventionen waren jedoch selten. Signifikante ischämische Ereignisse (Darm-/Gluteal-/Spinalischämie) waren sehr selten. Plugs waren schneller zu platzieren und erforderten weniger Strahlung ($p < 0,001$) als Coils. In Fällen, in denen beide Optionen technisch möglich sind, könnten Plugs den Coils vorgezogen und so proximal wie möglich in der IIA platziert werden.

Mittelfristige Ergebnisse liegen für zwei Techniken zur Aufrechterhaltung des Blutflusses in der IIA vor, die Verwendung von iliakalen Verzweigungsprothesen und die so genannten parallelen Transplantationstechniken (Sandwich-Graft, Chimney). Die am häufigsten verwendete Technik ist dabei die Internaschnorchel-Technik, bei der ein abgedeckter Stent parallel zum Hauptgraft in die IIA eingebracht wird, um eine retrograde Perfusion der IIA zu ermöglichen (Robalo et al., 87). In einer Übersichtsarbeit fanden Oliveira-Pinto et al. (81) ähnliche Kurzzeitergebnisse für die Iliakalast-Extensionsvorrichtung (IBED) und die parallele Transplantat-"Sandwich"-Technik (PG-ST). Sowohl IBED als auch PG-ST haben sich als sichere und valide Verfahren erwiesen. Während sich IBED jedoch als dauerhaftes Verfahren etabliert hat, fehlen mittelfristige Daten zur Leistung von PG-ST, und es sind weitere Studien erforderlich, um die Dauerhaftigkeit des letztgenannten Verfahrens zu belegen.

Es wird die Erhaltung des Flusses zu mindestens einer A. iliaca interna empfohlen. Ein beidseitiger Verschluss der Arteria iliaca interna sollte um mindestens 1 bis 2 Wochen verschoben werden, wenn eine EVAR erforderlich ist (Chaikof et al., 22).

4.6.16 Migration des Stentgrafts

Die Migration des Geräts ist eine häufige Komplikation, die nach einer EVAR einen sekundären Eingriff erfordert. Sie ist definiert als Verschiebung des Endotransplantats um mehr als 5–10 mm aus seiner ursprünglichen Position. Sie ist häufig auf die fortschreitende Dilatation des Aneurysmenhalses zurückzuführen, kann aber auch mit der Tortuosität der Aorta, der Degeneration der Aortenwand nach der Endotransplantation oder mit einer Über- oder Unterdimensionierung des Transplantats zusammenhängen. Die Migration der Vorrichtung ist mit Endolecks, einer Vergrößerung des Aneurysmasacks und einer möglichen Ruptur verbunden. Nach 1,0 bis 2,8 % der TEVAR-Eingriffe und 1 bis 10 % der endovaskulären Reparaturen der Bauchaorta kommt es 1 Jahr nach dem Eingriff zu einer Migration der Vorrichtung. In Fällen von Aorten-Endotransplantat-Migration ist die Behandlung sehr ähnlich wie die Behandlung einer Endoleckage vom Typ I. Zu den endovaskulären Behandlungsoptionen gehören die Verwendung von Aortenextensionsmanschetten oder die Platzierung großer ballonexpandierbarer Stents, um die Fixierung des Endotransplantats an der nativen Aortenwand zu verstärken und so die Fixierungszone zu erweitern. Eine weitere Option ist die Verwendung von Endostaples zur Befestigung des Transplantats an der Aortenwand (Daye und Walker, 30).

Muhs et al. (75) untersuchten, ob die prophylaktische Verwendung von EndoAnchors zu verbesserten Ergebnissen nach endovaskulärer Aneurysmen-Reparatur (EVAR) von Bauchortenaneurysmen beiträgt. In propensity-matched Kohorten (99 Paare), die meisten mit feindlichem Hals, führte die prophylaktische Verwendung von EndoAnchors während der elektiven endovaskulären Aortenaneurysma-Reparatur zu ähnlichen Raten der Freiheit von Endoleckagen vom Typ I, Halsdilatation oder Sackvergrößerung, aber zu einer signifikant höheren Rate der Sackregression während eines 2-Jahres-Follow-ups.

Eine retrospektive Überprüfung einer prospektiven Datenbank von 42 Patienten mit hyperangulierten Halsen (> 60 °), die sich einer EVAR mit zusätzlichem

Endostapling unterzogen, wurde von Chaudhuri et al. durchgeführt (24). Die Studie untersuchte speziell die Anatomie des feindlichen Halses im Zusammenhang mit hyperangulierten Hälsen und die Frage, ob durch eine gezielte zusätzliche Fixierung mit dem Heli-FX EndoAnchor (EA)-System eine akzeptable Dichtungsaugmentation erreicht und Komplikationen wie Endolecks vom Typ Ia und Migration verhindert werden können. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 18,5 Monate. Ein Patient hatte eine persistierende Endoleckage vom Typ Ia, die erfolgreich bandagiert wurde. Die Sackgröße verringerte sich um $6,8 \pm 10,2$ mm ($p < 0,001$). Trotz anhaltender Halsdilatation ($3,2 \pm 3,7$ mm, $p < 0,001$) kam es zu keinen weiteren halsbezogenen Reinterventionen. Die Studie deutet auf eine erfolgreiche EVAR mit zusätzlicher Endostapling-Operation bei AAA mit hyperangulierten Hälsen hin, mit signifikanter Schrumpfung des Sackes und geringen Raten von Endolecks, Migration und Reinterventionen.

4.6.17 Endoleckage

Cannavale et al. (20) skizzierten die neuesten Konzepte zur bildgebenden Nachsorge, Pathophysiologie/Risikofaktoren und Behandlung von Endolecks. Die Ergebnisse dieser Übersicht sind in Tabelle 3 aufgeführt. Prävention und Behandlung von Endolecks haben hohe Erfolgsquoten erreicht, mit niedrigen Komplikations- und Endoleck-Rezidivraten. Endoleckagen vom Typ 2 (T2EL), die durch den Rückfluss von Kollateralarterien in den Aneurysmasack verursacht werden, sind am häufigsten anzutreffen und können in bis zu 40 % der Fälle die Ursache für die Notwendigkeit von Sekundäreingriffen nach EVAR sein. Für ein konservatives Management von T2EL spricht der relativ hohe Prozentsatz von T2EL, die sich über einen variablen Zeitraum spontan zurückbilden (mehr als 30 %), und das geschätzte geringe Risiko einer Ruptur nach EVAR aufgrund von isolierten T2EL (weniger als 1 %) (D’Oria et al., 28).

Modalität der Behandlung	Technischer Erfolg	Freiheit von rezidivierenden Endoleckagen
Endoleckage Typ Ia		
- Ballonangioplastie der Aorta + Manschette/Stent-Extension - Verstärkung	100 % 90–100 %	87 %
- Embolisation (Coils und Kleber)	90–100 %	80 % 95–97 %
- Endo-Anker	90–94,4 %	90–100 %
- Parallele Stent-Grafts	> 90 %	Keine Angaben
- Chirurgische Konversion		
Endoleckage Typ Ib		
- Verlängerung der Gliedmaßen	100 %	94 % ohne Embolisation
- Embolisation der Arteria iliaca interna	100 %	75 %
- Chirurgischer/hybrider Zugang	> 90 %	Keine Angaben
Endoleckage Typ II		
- Transarterielle Embolisation	62,5–84 %	64,2 %
- Translumbare direkte Sackpunktion	81–98,7 %	81 %

- Transkavale Embolisation	93,7 %	Keine Angaben
- Chirurgisch laparoskopisch/offen	90 %	100 %

Tab. 3: Behandlungsmodalitäten bei Endoleckagen vom Typ I und II (20).

Dijkstra et al. (32) berichteten über die Inzidenz, den natürlichen Verlauf und das Ergebnis von Endolecks des Typs II in der bisher größten prospektiven Kohorte unter realen Bedingungen. Das ENGAGE-Register umfasste 1.263 Patienten. In den 5 Jahren der Nachbeobachtung wurden insgesamt 197 (15,6 %) Patienten mit isolierten Typ-II-Endoleaks identifiziert. Die meisten von ihnen wurden innerhalb der ersten 30 Tage (37,1 %) und im ersten Jahr (37,1 %) entdeckt, der Rest nach einem Jahr Nachbeobachtung (25,8 %). Bei Patienten mit einer Endoleckage vom Typ II traten häufiger ein Aneurysma-Wachstum und mehr sekundäre endovaskuläre Eingriffe auf (15,4 % gegenüber 7,5 % nach 5 Jahren; $P < 0,001$). Die Gesamtüberlebensrate war in der Gruppe der Patienten mit isolierter Typ-II-Endoleckage höher als bei Patienten ohne Endoleckage (77,2 % gegenüber 67,0 % nach 5 Jahren; $P = 0,010$). Bei 22 Patienten (10 %) mit einer Endoleckage vom Typ II wurde eine späte Endoleckage vom Typ I diagnostiziert (Typ IA, $n = 10$; Typ IB, $n = 12$), mit einer sekundären Interventionsrate von 67,5 % nach 5 Jahren. Bei den meisten Endoleckagen vom Typ II ist kein sekundärer Eingriff erforderlich. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit einer Endoleckage vom Typ II tritt jedoch eine Endoleckage vom Typ I auf, was zu einer hohen Rate an Sekundäreingriffen und einem erheblichen Risiko aneurysmabedingter Komplikationen führt.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zur präventiven Aortenseitenastembolisation zur Verhinderung von T2EL nach EVAR wurde von Yu et al. (118) durchgeführt. Zusammen mit 13 Studien aus einer früheren Suche wurden insgesamt 17 Studien in diese aktualisierte Analyse aufgenommen. In sechs Studien wurde die präemptive Embolisation 1 bis 28 Tage vor dem EVAR-Eingriff durchgeführt. In sieben Studien wurde die Embolisation der Aortenseitenäste gleichzeitig mit dem EVAR-Eingriff durchgeführt. In vier Studien wurde der Zeitpunkt der präemptiven Embolisation im Verhältnis zum EVAR-Eingriff nicht angegeben. Auf der Grundlage von 16 Studien betrug die Inzidenz von T2EL 19,7 % (145/735) in der Embolisationsgruppe gegenüber 37,4 % (456/1.220) in der Kontrollgruppe (OR, 0,38), nach einem medianen Follow-up von 21,3 Monaten. Auf der Grundlage von 12 Studien betrug die Inzidenz einer erneuten Intervention wegen T2EL 1,2 % (7/570) in der Embolisationsgruppe gegenüber 11,2 % (84/753) in der Kontrollgruppe (OR, 0,12) nach einem medianen Follow-up von 24,1 Monaten. Mit einer geringeren Inzidenz von T2EL, einem geringeren Wachstum des Aneurysmasacks und einer geringeren Rate an erneuten Eingriffen kann eine präventive Embolisation möglicherweise die Häufigkeit der Überwachung reduzieren und die langfristige Haltbarkeit der EVAR verbessern. Um eine umfassende Änderung der Praxis zu unterstützen, ist jedoch noch ein höheres Maß an Evidenz erforderlich, einschließlich Daten zur Kostenwirksamkeit und zu den potenziellen Auswirkungen auf die Ruptur.

Bei Patienten mit Endoleck vom Typ I nach endovaskulärer Bauchaortenaneurysma-Reparatur wird eine erneute Intervention zur Erzielung einer Abdichtung, primär mit endovaskulären Mitteln, empfohlen. Eine bei der Nachuntersuchung nach einer endovaskulären abdominalen Aortenaneurysma-Reparatur mit demselben bildgebenden Verfahren und derselben Messmethode

festgestellte Vergrößerung des Sackdurchmessers > 1 cm kann als angemessener Schwellenwert für ein signifikantes Wachstum angesehen werden. Eine erneute Intervention bei Typ-II-Endoleckage nach endovaskulärer Reparatur eines Bauchaortenaneurysmas sollte bei signifikantem Aneurysma-Wachstum in Betracht gezogen werden, und zwar in erster Linie auf endovaskulärem Wege. Bei Patienten mit einer Endoleckage vom Typ III nach endovaskulärer Reparatur eines Bauchaortenaneurysmas wird eine erneute Intervention, primär auf endovaskulärem Wege, empfohlen. Bei signifikantem Wachstum des Aneurysmasacks nach endovaskulärer abdominaler Aortenaneurysma-Reparatur ohne sichtbare Endoleckage in der Standardbildgebung sollte eine weitere diagnostische Bewertung mit alternativen Bildgebungsmodalitäten in Betracht gezogen werden, um das Vorhandensein einer nicht identifizierten Endoleckage auszuschließen. Eine Behandlung sollte dann erwogen werden. (Wanhainen et al., 112)

4.6.18 Infektion des Stenttransplantats

Eine Meta-Analyse auf der Grundlage von 12 Studien mit 362 Patienten liegt zum Ergebnis der Endotransplantatinfektion nach EVAR vor (Argyriou et al., 9). Die Inzidenz der Transplantatinfektion lag bei 0,6 %. Bei der Mehrheit der Patienten wurde eine chirurgische Behandlung durchgeführt (n = 293, 81 %; 233 (64 %) in situ Rekonstruktionen, 58 (16 %) extra-anatomische Bypässe, 2 endovaskuläre Eingriffe). Ein Aortenersatz mit einem Prothesentransplantat wurde in 58 % durchgeführt, während kryokonservierte Allografts und autologe Transplantate in 31 % bzw. 11 % verwendet wurden. Die gepoolte Schätzung der 30-Tage-/Krankenhaus-Sterblichkeit betrug 26,6 %. Die gepoolte 30-Tage-/Krankenhaus-Sterblichkeit für 9 konservativ behandelte Patienten betrug 63,3 %. Die gepoolte Gesamtmortalität nach der Behandlung betrug 45,7 % gegenüber 58,6 % bei den 9 konservativ behandelten Patienten. Die chirurgische Behandlung mit vollständiger Explantation des infizierten Endotransplantats scheint bei ausgewählten Patienten die optimale Behandlung zu sein.

Eine weitere Meta-Analyse basiert auf 11 Studien mit 402 Patienten (Li et al., 63). Die meisten Endotransplantate wurden für EVAR implantiert (351/402, 87 %), während die anderen 51 (13 %) Endotransplantate nach TEVAR infiziert waren. Von den 402 Patienten wiesen 39 (9,7 %) eine Aortenruptur auf. Zweiundneunzig von 380 (24,2 %) Patienten mit verfügbaren Daten hatten eine aortoenterische Fistel (AEF). 69 Patienten (17 %) starben im Krankenhaus oder innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. 114 Patienten (28 %) starben während der Nachbeobachtung. 42 Patienten (10 %) erhielten eine konservative Behandlung, während 359 (90 %) Patienten einer chirurgischen Behandlung unterzogen wurden, einschließlich der Entfernung des Stentgrafts mit In-situ-Rekonstruktion oder extraanatomischem Bypass und einem sekundären endovaskulären Verfahren. Die Patienten in der chirurgischen Gruppe hatten eine höhere Überlebensrate als die Patienten in der konservativen Gruppe (58 % vs. 33 %, P = 0,002). Diese Analyse deutet darauf hin, dass die chirurgische Behandlung im Vergleich zur konservativen Behandlung bei ausgewählten Patienten mit Aortenendotransplantat-Infektion die bessere Option ist.

4.6.19 Kurzzeit-EVAR

Shaw et al. (98) untersuchten die Evidenz für die Sicherheit und den Nutzen eines kurzzeitigen Versorgungspfads für EVAR. Einschlusskriterien waren asymptomatische Patienten, günstige Anatomie, Zustimmung des Patienten, technischer Erfolg, postoperative Mobilisierbarkeit, Verlegungszeit ins Krankenhaus bei Rückübernahme < 60 min und erwachsene Beobachter für die ersten 24 Stunden. Aus fünf geeigneten Studien wurden 450 (75 %) Patienten am selben oder nächsten Tag nach EVAR erfolgreich entlassen. Komplikationen traten am häufigsten innerhalb von 3 Stunden nach dem Eingriff auf, und schwerwiegende Komplikationen, die eine Aufnahme auf der Intensivstation erforderten, traten innerhalb von 6 Stunden auf. Die Wiederaufnahmeraten lagen bei 0–5 % der früh entlassenen Patienten, wobei es keinen Unterschied bei der 30-Tage-Wiederaufnahme gab. Die frühzeitige Entlassung führte zu einer statistisch signifikanten Kostenersparnis von 13.360 £ (LOS vier Tage) bis 9.844 £ (LOS ein Tag).

Ziel einer von Montross et al. (71) vorgestellten retrospektiven, einzentralen Kohortenstudie war es, die Möglichkeit der Entwicklung eines präoperativen Profils zur Auswahl potenzieller Kandidaten für eine ambulante Aufnahme mit frühzeitiger Entlassung (< 6 Stunden nach der Operation) oder für eine EVAR in einem frei stehenden ambulanten Operationszentrum (ASC) zu bewerten. Die Analyse von 272 elektiven endovaskulären Aortenaneurysma-Reparaturen (EVAR) ergab, dass eine fehlgeschlagene perkutane EVAR (Odds Ratio, 2,37) und eine außerhalb der Gebrauchsanweisung des Herstellers durchgeführte perkutane EVAR (Odds Ratio, 2,84) Risikofaktoren waren, die mit einer ambulanten EVAR nicht in Frage kamen. Eine frühzeitige Entlassung nach EVAR ist bei mehr als der Hälfte der Patienten möglich, sodass eine ambulante Krankenhausaufnahme und Entlassung möglich ist. Die präoperative Profilerstellung reicht jedoch noch nicht aus, um die Durchführung von EVAR in freistehenden ambulanten Operationszentren zum jetzigen Zeitpunkt zu befürworten.

4.7 Fallvolumen und Ergebnis bei der Reparatur von AAA

Brown et al. (16) identifizierten in der Datenbank der Vascular Quality Initiative von 2003 bis 2019 insgesamt 67.073 Verfahren für nicht-rupturierte AAA, darunter 11.601 (17,3 %) offene Verfahren. Das mediane jährliche Fallvolumen der Krankenhäuser betrug 7,4 (Interquartilsbereich 3,0–13,3) für OR und 35,4 (Interquartilsbereich 18,8–59,8) für EVAR. Von den 223 Krankenhäusern, die offene Operationen durchgeführt hatten, hatten nur 11 (4,9 %) mehr als 15 OPs pro Jahr durchgeführt. Die Autoren untersuchten die risikobereinigten Sterblichkeitsraten für jedes Krankenhaus und fanden eine perioperative Sterblichkeitsrate von 1,3 % bis 8,2 % für OPs und von 0,3 % bis 2,8 % für EVAR. Es wurde ein abnehmender Trend bei der Sterblichkeit mit zunehmendem jährlichen Fallvolumen für offene Reparaturen festgestellt, wobei jeder zusätzliche jährliche Fall mit einem Rückgang der Sterblichkeit um 0,012 % verbunden war ($P = 0,05$); bei endovaskulären Reparaturen war der Zusammenhang jedoch nicht signifikant ($P = 0,793$). Die Botschaft dieser Studie war, dass die meisten Krankenhäuser keine ausreichende Anzahl von jährlichen

Fällen durchführten, um eine zuverlässige zentrumsspezifische Sterblichkeitsrate für offene Aneurysma-Reparaturen zu ermitteln. Zentrumsspezifische Sterblichkeitsraten für Zentren mit geringem Volumen sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da ein erheblicher Anteil der Abweichungen bei diesen Ergebnissen eher statistisches Rauschen als tatsächliche Unterschiede in der Versorgungsqualität auf Zentrumssebene sein dürfte.

Eine Querschnittsauswertung des Zusammenhangs zwischen dem durchschnittlichen Krankenhaus- und Chirurgenvolumen und der postoperativen 30-Tage-Mortalität unter Verwendung eines hierarchischen Bayes-Modells wurde von Sharma et al. (97) anhand des Registers der Vascular Quality Initiative durchgeführt. Insgesamt 3.078 Patienten wurden von 520 Chirurgen in 128 Krankenhäusern einer elektiven offenen AAA-Reparatur unterzogen. Von den 520 Chirurgen hatten 489 (94 %) im Durchschnitt weniger als 4 offene elektive AAA-Reparaturen pro Jahr durchgeführt. Das 30- und 90-Tage-Risiko einer postoperativen Sterblichkeit nach einer offenen Operation betrug 4,1 % (n = 126) bzw. 5,4 % (n = 166). Sowohl das durchschnittliche Chirurgenvolumen als auch das Krankenhausvolumen korrelierten invers mit der 30-Tage-Mortalität (Tabelle 4). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 96 % erreichten Chirurgen, die durchschnittlich 4 oder mehr Reparaturen pro Jahr durchführten, eine 30-Tage-Sterblichkeit < 5 %. Chirurgen mit höherem Volumen erreichten im Durchschnitt die von der SVS-Leitlinie empfohlene Sterblichkeit von < 5 %, unabhängig vom Krankenhausvolumen. Im Gegensatz dazu erreichten Chirurgen mit geringerem Volumen diese Ergebnisse nur in Krankenhäusern mit höherem Volumen. Es wurde eine 91%ige Wahrscheinlichkeit festgestellt, dass Krankenhäuser, die jährlich mehr als 10 Reparaturen durchführten, eine bereinigte 30-Tage-Sterblichkeit von < 5 % erreichten. Von den 128 Krankenhäusern führten 116 (91 %) im Durchschnitt < 10 Reparaturen pro Jahr durch. Die Autoren betonten, dass sich Organisationen für Patientensicherheit für jährliche Mindestmengen für offene AAA-Reparaturen von 10 Fällen pro Krankenhaus und 7 Fällen pro Chirurgen ausgesprochen haben. In den kürzlich aktualisierten SVS-Leitlinien wird empfohlen, offene AAA-Reparaturen nur in Krankenhäusern mit mehr als 10 offenen Aorteneingriffen pro Jahr durchzuführen. Allerdings wäre nur ein kleiner Teil der Chirurgen und Krankenhäuser mit dem höchsten Volumen in den USA in der Lage, diese Mengenanforderungen zu erfüllen.

Chirurg/Fälle pro Jahr (n)	Mittlere 30-Tage-Sterblichkeit (%)	Wahrscheinliche Sterblichkeit < 5 %	Mittlere 90-Tage-Sterblichkeit (%)
2	4,7	0,68	6,2
4	3,5	0,97	4,4
6	2,3	> 0,99	2,8
8	1,4	> 0,99	1,6
10	1,0	> 0,99	1,0
Krankenhaus/Fälle pro Jahr (n)			

5	4,3	0,85	5,5
10	4,2	0,91	5,4
20	3,9	0,87	5,2
40	2,7	0,97	3,8

Tab. 4: Zusammenhang zwischen Chirurgen und Krankenhausvolumen und der Sterblichkeit nach offener Reparatur von Bauchaortenaneurysmen. Register der Vascular Quality Initiative (97)

Scali et al. (93) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem jährlichen Fallvolumen der Chirurgen und den Jahren der Praxiserfahrung mit offenen Aneurysma-Reparaturen. Die Erfahrung des Chirurgen wurde als Jahre in der Praxis nach der Ausbildung definiert. Das Erfahrungsniveau bei der Reparatur wurde chronologisch kategorisiert (≤ 5 Jahre, $n = 1.667$; 6–10 Jahre, $n = 1.887$; 11–15 Jahre, $n = 1.806$; ≥ 16 Jahre, $n = 6.540$). Das jährliche Fallvolumen wurde durch die Anzahl der vom Chirurgen jährlich durchgeführten OPs bestimmt (Median, fünf Fälle). Die Praxiserfahrung stand in keinem Zusammenhang mit der nicht bereinigten 30-Tage-Mortalität. Allerdings traten bei erfahreneren Chirurgen weniger Komplikationen nach elektiven Operationen auf (25 % mit > 16 Jahren gegenüber 29 % mit < 5 Jahren; $P = 0,004$). Die Gesamteingriffszeit, der geschätzte Blutverlust und die Dauer der renalen und/oder viszeralen Ischämie waren bei weniger erfahrenen Chirurgen höher (P -Trend $< 0,0001$). Das jährliche Fallvolumen des Chirurgen schien für die Vorhersage der OP-Ergebnisse von größerer Bedeutung zu sein als die Jahre der Praxiserfahrung. Die Autoren stellten fest, dass ein Schwellenwert von fünf OP-Fällen pro Jahr in der Praxis ausreicht, um unabhängig von der Erfahrung des Chirurgen durchweg bessere Ergebnisse zu erzielen.

Das Verhältnis zwischen Volumen und Ergebnis bei elektiven offenen AAA-Eingriffen wurde auch von Geiger et al. (43) in einer Kohorte von 7.594 Eingriffen untersucht, die von 542 Chirurgen in 137 Krankenhäusern über einen Zeitraum von 12 Jahren durchgeführt wurden. Das mittlere Jahresvolumen der Zentren, die elektive offene Bauchaortenoperationen durchführten, betrug 12,9 Fälle/Jahr, mit einem mittleren Jahresvolumen von 7 Fällen pro Zentrum und Jahr. Das mittlere jährliche Volumen der Chirurgen, die elektive offene abdominale Aortenoperationen durchführten, lag bei fünf Fällen pro Jahr, mit einem Median von drei Fällen pro Chirurgen und Jahr. Die multivariate Überlebensanalyse ergab eine Hazard Ratio von 0,80, 0,91 bzw. 0,72 für ein Chirurgenvolumen von ≥ 7 , ein Krankenhausvolumen von ≥ 10 und eine perioperative 3-Jahres-Mortalität von ≤ 5 %. Darüber hinaus zeigten Eingriffe, die von Chirurgen mit einem jährlichen Durchschnittsvolumen von mindestens sieben offenen Aortenoperationen und in Krankenhäusern mit einer etablierten perioperativen Sterblichkeitsrate für elektive offene AAA-Reparaturen von ≤ 5 % durchgeführt wurden, eine verbesserte 1-Jahres- (33,2 % relative Risikoreduktion; $P < 0,001$) und 30-Tage-Überlebensrate ($P = 0,001$) sowie verbesserte postoperative Komplikationsraten. Ein chirurgisches Volumen an offenen Aorteneingriffen von mindestens sieben Eingriffen und eine etablierte perioperative Krankenhausmortalität von ≤ 5 % waren jeweils unabhängig voneinander prädiktiv für das 1-Jahres-Überleben nach offener AAA-Reparatur, wobei das Krankenhausvolumen weniger wichtig war. Diese Ergebnisse weisen

darauf hin, dass Chirurgen mit einem jährlichen Volumen von mindestens sieben offenen Aortenoperationen jeglicher Art elektive offene AAA-Reparaturen in Zentren mit einer dokumentierten perioperativen Mortalität von $\leq 5\%$ durchführen sollten.

Die Praxisleitlinien der Europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ESVS) zur Behandlung von Aneurysmen der abdominalen aortoiliakalen Arterie empfehlen, dass die Reparatur von Bauchaortenaneurysmen nur in Zentren mit einer jährlichen Fallzahl von mindestens 30 Reparaturen in Betracht gezogen werden sollte. (Klasse IIa-Empfehlung; Evidenzstufe C). Die Reparatur von Bauchaortenaneurysmen sollte nicht in Zentren mit einer jährlichen Fallzahl < 20 durchgeführt werden. (Klasse III; Stufe B) (Wanhainen et al., **112**)

Die Amerikanische Gesellschaft für Gefäßchirurgie empfiehlt in ihren Leitlinien dagegen eine elektive EVAR in Zentren mit einem Volumen von mindestens 10 EVAR-Fällen pro Jahr und einer dokumentierten perioperativen Mortalität und Konversionsrate zu OAR von 2% oder weniger durchzuführen. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Nachweise C (gering). Darüber hinaus sollte eine elektive OAR bei AAA nur in Zentren mit einem jährlichen Volumen von mindestens 10 offenen Aortenoperationen jeglicher Art und einer dokumentierten perioperativen Sterblichkeit von 5% oder weniger durchgeführt werden. Empfehlungsgrad 2 (schwach), Qualität der Evidenz C (gering) (Chaikof et al., **22**).

4.8 Literatur

1. Almási-Sperling V, Heger D, Meyer A, Lang W, Rother U (2020) Treatment of aortic and peripheral prosthetic graft infections with bovine pericardium. *J Vasc Surg* 71: 592-598.
2. Alonso W, Ozdemir B, Chassin-Trubert L, Ziza V, Alric P, Canaud L (2021) Early outcomes of native and graft-related abdominal aortic infection managed with orthotopic xenopericardial grafts. *J Vasc Surg* 73: 222-231.
3. Alshaikh HN, Bohsali F, Gani F, Nejm B, Malas M (2018a) Statin intensity and postoperative mortality following open repair of intact abdominal aortic aneurysm. *BJS Open* 2:411-418.
4. Alshaikh HN, Canner JK, Malas M (2018) Effect of Beta Blockers on Mortality After Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Surg* 267:1185-1190.
5. **Antoniou GA, Antoniou SA (2021) Editor's Choice - Percutaneous Access Does Not Confer Superior Clinical Outcomes Over Cutdown Access for Endovascular Aneurysm Repair: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 61:383-394.**
6. Antoniou GA, Antoniou SA, Torella (2020a) Editor's Choice - Endovascular vs. Open Repair for Abdominal Aortic Aneurysm: Systematic Review and Meta-analysis of Updated Perioperative and Long Term Data of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59:385-397.
7. Antoniou GA, Juszczak MT, Nasr H, Narlawar R, Antoniou SA, Matsagkas M, Donas KP, de Vries JPM (2020b) Prognosis review and time-to-event data meta-analysis of endovascular aneurysm repair outside versus within instructions for use of aortic endograft devices. *J Vasc Surg* 71:1415-1431.
8. Antonopoulos CN, Papakonstantinou NA, Hardy D, Lyden SP (2019) Editor's Choice - Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 58: 120-128.
9. Argyriou C, Georgiadis GS, Lazarides MK, Georgakarakos E, Antoniou GA (2017) Endograft Infection After Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther* 24:688-697.
10. Arinze N, Farber A, Levin SR, Cheng TW, Jones DW, Siracuse CG, Patel VI, Rybin D, Doros G, Siracuse JJ (2019) The effect of the duration of preoperative smoking cessation timing on outcomes after elective open abdominal aortic aneurysm repair and lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 70: 1851-1861.
11. Armstrong RA, Squire YG, Rogers CA, Hinchliffe RJ, Mouton R (2019) Type of Anesthesia for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33:462-471.
12. Bellamkonda KS, Nassiri N, Sadeghi MM, Zhang Y, Guzman RJ, Ochoa Chaar CI (2021) Characteristics and outcomes of small abdominal aortic aneurysm rupture in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg* 74:729-737.
13. Bennett KM, McAninch CM, Scarborough JE (2019) Locoregional anesthesia is associated with lower 30-day mortality than general anesthesia in patients undergoing endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 70:1862-1867.
14. **Beverly A, Ong G, Kimber C, Sandercock J, Dorée C, Welton NJ, Wicks P, Estcourt LJ (2023) Drugs to reduce bleeding and transfusion in major open vascular or endovascular surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*; 2(2):CD013649.**
15. Bosanquet DC, Wilcox C, Whitehurst L, Cox A, Williams IM, Twine CP; British Society of Endovascular therapy (BSET) (2017) Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Internal Iliac Artery Exclusion for Patients Undergoing EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 53:534-548.
16. Brown CS, Montgomery JR, Kim GY, Kemp MT, Osborne NH (2022) Reliability of hospital-level mortality in abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 75:535-542.
17. Bulder RMA, Bastiaannet E, Hamming JF, Lindeman JHN (2019) Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 106:523-533.
18. Burghuber CK, Konzett S, Eilenberg W, Nanobachvili J, Funovics MA, Hofmann WJ, Neumayer C, Domenig CM (2021) Novel prefabricated bovine pericardial grafts as alternate conduit for septal aortoiliac reconstruction. *J Vasc Surg* 73:2123-2131.
19. Cameron SJ, Russell HM, Owens AP 3rd (2018) Antithrombotic therapy in abdominal aortic aneurysm: beneficial or detrimental? *Blood* 132:2619-2628.

20. Cannavale A, Lucatelli P, Corona M, Nardis P, Basilico F, De Rubeis G, Santoni M, Catalano C, Bezzi M (2020). Evolving concepts and management of endoleaks after endovascular aneurysm repair: where do we stand in 2019? *Clin Radiol* 75:169-178.
21. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC (2016) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 10(10):CD002042.
22. **Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, Mastracci TM, Mell M, Murad MH, Nguyen LL, Oderich GS, Patel MS, Schermerhorn ML, Starnes BW (2018) The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 67:2-77.**
23. Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, Ramkhalawon B, Cayne NS, Veith FJ, Patel VI, Garg K (2021) Contemporary outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients deemed unfit for open surgical repair. *J Vasc Surg* 73:1583-1592.
24. Chaudhuri A, Kim HK, Valdivia AR (2020) Improved Midterm Outcomes Using Standard Devices and EndoAnchors for Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms with Hyperangulated Necks. *Cardiovasc Intervent Radiol* 43:971-980.
25. Cheng TW, Maithele SK, Kabutey NK, Fujitani RM, Farber A, Levin SR, Patel VI, Jones DW, Rybin D, Doros G, Siracuse JJ (2021) Access Type for Endovascular Repair in Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms Does Not Affect Major Morbidity or Mortality. *Ann Vasc Surg* 70:181-189.
26. Columbo JA, Martinez-Cambor P, O'Malley AJ, Suckow BD, Hoel AW, Stone DH, Schanzer A, Schermerhorn ML, Sedrakyan A, Goodney PP; Society for Vascular Surgery's Vascular Quality Initiative (2021a) Long-term Reintervention After Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Surg* 274:179-185.
27. Columbo JA, Goodney PP, Gladders BH, Tsougranis G, Wanken ZJ, Trooboff SW, Powell RJ, Stone DH (2021b) Medicare costs for endovascular abdominal aortic aneurysm treatment in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 73:1056-1061.
28. D'Oria M, Mastroianni D, Ziani B (2020) Natural History, Diagnosis, and Management of Type II Endoleaks after Endovascular Aortic Repair: Review and Update. *Ann Vasc Surg* 62:420-431.
29. Dansey KD, Varkevissar RRB, Swerdlow NJ, Li C, de Guerre LEVM, Liang P, Marcaccio C, O'Donnell TFX, Carroll BJ, Schermerhorn ML (2021) Epidemiology of endovascular and open repair for abdominal aortic aneurysms in the United States from 2004 to 2015 and implications for screening. *J Vasc Surg* 74:414-424.
30. Daye D, Walker TG (2018) Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther* 8 (Suppl 1): S138-S156.
31. Deng J, Liu J, Rong D, Ge Y, Zhang H, Liu X, Guo W (2021) A meta-analysis of locoregional anesthesia versus general anesthesia in endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 73:700-710.
32. Dijkstra ML, Zeebregts CJ, Verhagen HJM, Teijink JAW, Power AH, Bockler D, Peeters P, Rimbaut V, Becquemin JP, Reijnen MMPJ; ENGAGE investigators (2020) Incidence, natural course, and outcome of type II endoleaks in infrarenal endovascular aneurysm repair based on the ENGAGE registry data. *J Vasc Surg* 71:780-789.
33. Dovell G, Rogers CA, Armstrong R, Harris RA, Hinchliffe RJ, Mouton R (2020) The Effect of Mode of Anaesthesia on Outcomes After Elective Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59:729-738.
34. Duncan A, Maslen C, Gibson C, Hartshorne T, Farooqi A, Saratzis A, Bown MJ (2021) Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm in high-risk women. *Br J Surg* 108:1192-1198.
35. Eldrup N, Budtz-Lilly J, Laustsen J, Bibby BM, Paaske WP (2012) Long-term incidence of myocardial infarct, stroke, and mortality in patients operated on for abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 55:311-7.
36. **Epple J, Svidlova Y, Schmitz-Rixen T, Böckler D, Lingwal N, Grundmann RT; German Institute for Vascular Healthcare Research (DIGG) of the German Society for Vascular Surgery and Vascular Medicine (2023) Long-Term Outcome of Intact Abdominal Aortic Aneurysm After Endovascular or Open Repair. *Vasc Endovascular Surg* May 24:15385744231178130. doi: 10.1177/15385744231178130.**
37. Ersryd S, Djavani-Gidlund K, Wanhainen A, Björck M (2016) Editor's Choice - Abdominal Compartment Syndrome After Surgery for Abdominal Aortic Aneurysm: A Nationwide Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 52:158-65.
38. Ersryd S, Djavani Gidlund K, Wanhainen A, Smith L, Björck M (2019) Editor's Choice - Abdominal Compartment Syndrome after Surgery for Abdominal Aortic Aneurysm: Subgroups, Risk Factors, and Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 58:671-679.

39. Ersryd S, Djavani Gidlund K, Wanhainen A, Björck M (2021) Surveillance to detect colonic ischemia with extraluminal pH measurement after open surgery for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 74:97-104.
40. Ettengruber A, Epple J, Schmitz-Rixen Th, Böckler D, Grundmann RT (2022) Long-term outcome and cancer incidence after abdominal aortic aneurysm repair. *Langenbeck's Archives of Surgery* 407, 3691–3699.
41. Fabre D, Mouglin J, Mitilian D, Cochennec F, Garcia Alonso C, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Hamdi S, Brenot P, Bourkaib R, Haulon S (2021) Prospective, Randomised Two Centre Trial of Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm With or Without Sac Embolisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 61:201-209.
42. Faizer R, Weinhandl E, El Hag S, Le Jeune S, Apostolidou I, Shafii SM, Lee CJ, Rosenberg MS, Reed A, Fanola C (2019) Decreased mortality with local versus general anesthesia in endovascular aneurysm repair for ruptured abdominal aortic aneurysm in the Vascular Quality Initiative database. *J Vasc Surg* 70:92-101.
43. Geiger JT, Fleming FJ, Stoner M, Doyle A (2022) Surgeon volume and established hospital perioperative mortality rate together predict for superior outcomes after open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 75:504-513.
44. Giacomelli E, Dorigo W, Campolmi M, Casini A, Fargion A, Bush RL, Piffaretti G, Pratesi C (2021) A pilot study of the enhanced recovery after surgery protocol in aortic surgery. *J Vasc Surg*. 74: 90-96.
45. Greco KJ, Brovman EY, Nguyen LL, Urman RD (2020) The Impact of Epidural Analgesia on Perioperative Morbidity or Mortality after Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 66:44-53.
46. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Coppola EL (2019) Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 322:2219-2238.
47. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA (2017) Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 118: 11-21.
48. Harky A, Ahmad MU, Santoro G, Eriksen P, Chaplin G, Theologou T (2020) Local Versus General Anesthesia in Nonemergency Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 34:1051-1059.
49. **Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd et al. (2022). 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 146: e334-e482.**
50. Jalalzadeh H, van Schaik TG, Duijn JJ, Indrakusuma R, van Beek SC, Vahl AC, Wisselink W, Balm R, Koelemay MJW (2019) The Value of Sigmoidoscopy to Detect Colonic Ischaemia After Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 57:229-237.
51. **Jessula S, Atkinson L, Casey P, Kwofie K, Stewart S, Lee MS, Smith M, Herman CR (2019) Surgically positioned paravertebral catheters and postoperative analgesia after open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 70:1479-1487.**
52. Karkos CD, Papadimitriou CT, Chatzivasileiadis TN, Kapsali NS, Kalogirou TE, Giagtzidis IT, Papazoglou KO (2015) The Impact of Aortic Occlusion Balloon on Mortality After Endovascular Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: A Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38:1425-37.
53. Khashram M, Williman JA, Hider PN, Jones GT, Roake JA (2017) Management of Modifiable Vascular Risk Factors Improves Late Survival following Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg* 39:301-311.
54. **Kontopodis N, Galanakis N, Antoniou SA, Tsetis D, Ioannou CV, Veith FJ, Powell JT, Antoniou GA (2020) Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Outcomes of Endovascular and Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59:399-410.**
55. **Kontopodis N, Galanakis N, Ioannou CV, Tsetis D, Becquemin JP, Antoniou GA (2021a) Time-to-event data meta-analysis of late outcomes of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 74:628-638.**
56. **Kontopodis N, Galanakis N, Akoumianakis E, Ioannou CV, Tsetis D, Antoniou GA (2021b) Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Institutional and Surgeon Procedure Volume on Outcomes After Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 62:388-398.**
57. Kouvelos GN, Katsargyris A, Antoniou GA, Oikonomou K, Verhoeven EL (2016) Outcome after Interruption or Preservation of Internal Iliac Artery Flow During Endovascular Repair of Abdominal Aorto-iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 52:621-634.

58. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al.; Authors/Task Force Members (2014) 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 35:2383-431
59. **Leatherby RJ, Shan MR, Antoniou GA (2021) Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Weekend Admission on Outcomes for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: A Call for an Equitable Seven Day Vascular Service. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 61:767-778.**
60. Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, Freischlag JA, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Huo Z, Johnson GR; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group (2019) Open versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med* 380:2126-2135.
61. Li B, Khan S, Salata K, Hussain MA, de Mestral C, Greco E, Aljabri BA, Forbes TL, Verma S, Al-Omran M (2019) A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 70:954-969
62. **Li B, Rizkallah P, Eisenberg N, Forbes TL, Roche-Nagle G (2022) Thresholds for abdominal aortic aneurysm repair in Canada and United States. *J Vasc Surg* 75:894-905.**
63. Li HL, Chan YC, Cheng SW (2018) Current Evidence on Management of Aortic Stent-graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg* 51:306-313.
64. Liu Y, Yang Y, Zhao J, Chen X, Wang J, Ma Y, Huang B, Yuan D, Du X (2020) Systematic review and meta-analysis of sex differences in outcomes after endovascular aneurysm repair for infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 71:283-296.
65. Ma WQ, Zhao Y, Wang Y, Han XQ, Zhu Y, Liu NF (2018) Comparative efficacy of pharmacological interventions for contrast-induced nephropathy prevention after coronary angiography: a network meta-analysis from randomized trials. *Int Urol Nephrol* 50:1085-1095.
66. Malik K, Poletto G, Musto L, Giustiniano E, Cecconi M, Civilini E (2021) Implementation of a perioperative protocol to enhance open aortic repair. *J Vasc Surg* 74:434-441.
67. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG (2004) Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 351:2795-804.
68. McGinagle KL, Eldrup-Jorgensen J, McCall R, Freeman NL, Pascarella L, Farber MA, Marston WA, Crouner JR (2019) A systematic review of enhanced recovery after surgery for vascular operations. *J Vasc Surg* 70:629-640.
69. Meecham L, Jacomelli J, Davis M, Pherwani A, Lees T, Earnshaw JJ (2021) Outcomes in Men From the NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme With a Large Aneurysm Referred for Intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 61:192-199.
70. **von Meijenfeldt GCI, Alberga AJ, Balm R, Vahl AC, Verhagen HJM, Blankensteijn JD, Zeebregts CJ, van der Laan MJ (2022) Results from a nationwide prospective registry on open surgical or endovascular repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 75:81-89.**
71. Montross BC, O'Brien-Irr MS, Koudoumas D, Khan SZ, Rivero M, Harris LM, Dosluoglu HH, Cherr GS, Dryjski ML (2020) The selection of patients for ambulatory endovascular aneurysm repair of elective asymptomatic abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 72:1347-1353.
72. Moreno DH, Cacione DG, Baptista-Silva JC (2018) Controlled hypotension versus normotensive resuscitation strategy for people with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 6(6):CD011664.
73. Mota L, Marcaccio CL, Dansey KD, de Guerre LEVM, O'Donnell TFX, Soden PA, Zettervall SL, Schermerhorn ML (2022) Overview of screening eligibility in patients undergoing ruptured AAA repair from 2003 to 2019 in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 75:884-892.
74. Mouton R, Rogers CA, Harris RA, Hinchliffe RJ (2019) Local anaesthesia for endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 106:74-81.
75. Muhs BE, Jordan W, Ouriel K, Rajaei S, de Vries JP (2018) Matched cohort comparison of endovascular abdominal aortic aneurysm repair with and without EndoAnchors. *J Vasc Surg* 67:1699-1707.
76. Nejm B, Weaver ML, Locham S, Al-Nouri O, Naazie IN, Malas MB (2021) Intravenous ketorolac is associated with reduced mortality and morbidity after open abdominal aortic aneurysm repair. *Vascular* 29:15-26.
77. Niaz OS, Rao A, Abidia A, Parrott R, Refson J, Somaiya P (2020) Surgical and medical interventions for abdominal aortic graft infections. *Cochrane Database Syst Rev* 8(8):CD013469.

78. NICE Guideline Updates Team (UK). Anaesthesia and analgesia for people having surgical repair of an abdominal aortic aneurysm: Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management: Evidence NICE review L. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 (a) Mar. PMID: 32407029.
79. NICE Guideline Updates Team (UK). Permissive hypotension during transfer of people with ruptured abdominal aortic aneurysm to regional vascular services: Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management: Evidence review Q. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020(b) Mar. PMID: 32407030.
80. **O'Donnell TFX, Deery SE, Shean KE, Mittleman MA, Darling JD, Eslami MH, DeMartino RR, Schermerhorn ML (2018) Statin therapy is associated with higher long-term but not perioperative survival after abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 68:392-399.**
81. Oliveira-Pinto J, Martins P, Mansilha A (2019) Endovascular treatment of iliac aneurysmal disease with internal iliac artery preservation: a review of two different approaches. Int Angiol 38:494-501.
82. Oliveira-Pinto J, Oliveira N, Bastos-Gonçalves F, Hoeks S, VAN Rijn MJ, Ten Raa S, Mansilha A, Verhagen HJ (2017) Long-term results of outside "instructions for use" EVAR. J Cardiovasc Surg (Torino) 58:252-260.

5 HOT TOPIC: LIPÖDEM/LYMPHÖDEM

5.1 Lymphödem

- 5.1.1 Patientenprofile & Versorgungsrealität
- 5.1.2 Vorhersagbarkeit der Entwicklung eines Lymphödems
- 5.1.3 Stellenwert der Kompression in der Behandlung des Lymphödems
- 5.1.4 Lymphgefäßembolisation, Lymphgefäßrekrutierung und Lipolyse

5.2 Lipödem

- 5.2.1 Neue S2k-Leitlinie & weiterhin unklare Pathogenese
- 5.2.2 Wie kann die Diagnose möglichst sicher gestellt werden?
- 5.2.3 Operative Therapie: Bariatrie & Liposuktion
- 5.2.4 Konservative Therapie: Ernährungsstrategien
- 5.2.5 Konservative Therapie: Manuelle Lymphdrainage, Sport und Kompression

5.3 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit: Amgen GmbH, Bayer Health Care, Biomonde, Bristol-Myers, Squibb/Pfizer Pharma GmbH, Leo Pharma, Paul Hartmann AG

Beratungstätigkeit: Amgen GmbH, Bayer Health Care, Bristol-Myers, Squibb/Pfizer Pharma GmbH

5.1 Lymphödem

5.1.1 Patientenprofile & Versorgungsrealität

Neue Daten aus dem LIMPRINT-Projekt

Nach den ersten wegweisenden Veröffentlichungen aus dem 2017 etablierten LIMPRINT-Programm (**L**ymphedema **I**mpact an **P**revalence **I**NTernational) wurden nun Daten von 1.637 Patienten aus 3 italienischen Lymphödemzentren publiziert. Die Betroffenen waren im Mittel 54 Jahre alt und in 81 % der Fälle weiblich (1). 28 % der Betroffenen litten an einem primären, 72% an einem sekundären Lymphödem, davon wiederum 72 % an einem Tumor-assoziierten Lymphödem. 21 % zeigten eine zusätzliche Adipositas. Jeder 3. Patient wies ein lymphatisches Ulcus auf. Eine leitliniengerechte komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE), bestehend aus den 5 Säulen: Hautpflege/Erysipelprophylaxe, Kompression, manueller Lymphdrainage MLD, körperlicher Aktivität/Bewegungstherapie und Anleitung zum Selbstmanagement, erhielten die Betroffenen nur selten. So bekamen nur 68 % der Patienten Kompression verordnet, 39 % MLD, eine gezielte Drucktherapie (z. B. mittels Pelotten) erfolgte in 18 % der Fälle, Sport in 56 % und Hautpflege in 32 %. Nur jeder 2. Betroffene hatte überhaupt die Möglichkeit, ein Behandlungszentrum in Wohnortnähe zu finden.

Lymphödem-assoziierte Wunden

Mit Ausnahme des Myxödems (Proteoglykane) und des Lipödems (umschriebene Fettgewebsvermehrung) ist das Lymphgefäßsystem an nahezu jedem Ödem beteiligt. Welchen Einfluss anhaltende Ödeme auf die Entwicklung chronischer Wunden haben, konnte ebenfalls aus Daten von 7.077 Patienten des internationalen LIMPRINT-Registers ermittelt werden, von denen 12,7 % Wunden aufwiesen (2). Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wunde wurden bei diesen Patienten die pAVK (odds ratio (OR) 4,9) benannt, das Erysipel mit einer OR 2,7, das sekundäre Lymphödem (OR 2,7), das männliche Geschlecht (OR 2,1), Alter > 85 Jahre (OR 1,8), Untergewicht (OR 1,8), Bettlägerigkeit (OR 1,8), Rollstuhlabhängigkeit (OR 1,5), Diabetes (OR 1,5) und Abhängigkeit von Gehhilfen (OR 1,4). Das Risiko, eine Wunde zu entwickeln, war bei einem gut behandelten Ödem hingegen halbiert (OR 0,5; 95 %-CI 0,42–0,58, $P < 0,001$). Im Gegensatz dazu waren ein positives Stemmer-Zeichen und fibrosiertes, derb induriertes Gewebe beim schlecht behandelten Lymphödem klare Prädiktoren einer Wundentwicklung (OR 1,6 und 1,7).

Lymphödem-assoziierte Malignome

Eine retrospektive Analyse von Betroffenen mit chronischem Lymphödem der Beine aus dem Patientengut der Mayo-Klinik der Jahre 2000–2020 wurde alters- und geschlechtsadjustiert mit Lymphödem-freien Patienten hinsichtlich der Entwicklung maligner Hauttumore vorgestellt (3). Das Risiko, am betroffenen Lymphödem-Bein einen malignen Tumor zu entwickeln, war bei den analysierten 4.437 Patienten 2,7-mal höher als bei Lymphödem-freien Patienten. Dabei dominierten Basalzellkarzinome, PE-Karzinome und Angiosarkome.

Kommentar: In unserer modernen Medizin – und erschreckenderweise auch in der Angiologie – ist das Lymphgefäßsystem in Relation zum arteriellen und venösen Strombett, das am stiefmütterlichsten betrachtete. Auch im Jahr 2024 spiegelt die internationale Versorgungsrealität diesen Missstand unerfreulich wider und zeigt, was Nachlässigkeit, sowohl medizinisch als auch berufspolitisch, für Betroffene bedeutet. Die italienischen Daten reihen sich ein in eine lange Liste von seit langem unbeherrschten Lymph-Komorbiditäten und Komplikationen, aber auch Versorgungs- und Wissenslücken beim medizinischen Fachpersonal. Länderspezifisch dominieren dabei ganz unterschiedliche Konstellationen, die gesundheitsökonomisch aufgrund der Chronizität des Lymphödems außerordentlich relevant sind und auch im hiesigen klinischen Alltag allgegenwärtig sind, so z. B. der Anteil von > 40 % morbider Adipositas bei Lymphödempatienten in Kanada und Großbritannien, oder die hohe Rate von 47 % lymphatisch bedingten Wunden in Australien, Dänemark mit 44 % aufgrund des Lymphödems immobilisierten Patienten und 45 % Herzinsuffizienz als Komorbidität usw. Jede einzelne Analyse zeigt, dass das Lymphgefäßsystem bei jedem Ödem, auch bei Herzinsuffizienz, diabetischem Fußsyndrom oder Ulcus cruris beteiligt ist und eine adäquate Therapie einschließlich Tumor-Awareness verdient. Fangen wir (Angiologen) endlich damit an!

5.1.2 Vorhersagbarkeit der Entwicklung eines Lymphödems

Lymphödeme können jahrelang im Latenzstadium verharren, bevor sie klinisch fassbar werden. Auch sekundäre Lymphödeme, z. B. nach Tumor-Operationen oder Radiatio, können sich erst Monate oder Jahre später erstmals manifestieren, was multifaktoriell bedingt und damit höchst individuell und nicht vorhersagbar ist.

KI-basierte Modelle

Um dem Ziel einer frühzeitigen Erkennung (und präventiven Therapie) gerecht zu werden, wurden Labor- und Behandlungsdaten von mehr als 2.000 Patienten, davon 356 mit und 1.781 ohne Lymphödem mittels verschiedener Algorithmen des „machine learnings“, also KI-basiert, analysiert (4). Untersucht wurden u. a. das Blutbild, Na, K, Cl im Serum, Alter, Geschlecht, die Anzahl resezierter Lymphknoten, die Art der Chemotherapie sowie die Stärke der (axillären) Radiatio und die Art einer etwaigen Brustrekonstruktion. Die Autoren beschreiben als signifikante Prädiktoren und zuverlässige Diskriminanten für die Entwicklung eines Lymphödems die Anzahl der entnommenen Lymphknoten, Taxan-haltige Chemotherapien und das (höhere) Alter der Betroffenen und bieten zur Vorhersage eine Web-Applikation an. Schuldig bleiben die Autoren Informationen zur Ursache, Lokalisation, Dauer oder Schweregrad der Lymphödeme, offenbar wurden ausschließlich Mammakarzinom-Patienten eingeschlossen (2.241 Frauen, 5 Männer), dies kann jedoch nur erahnt werden, da die Studienpopulation nicht näher beschrieben wird.

Kommentar: Hochrangig publiziert bleibt der geneigte Anwender ratlos zurück und fragt sich, warum KI? Die Erkenntnis, dass mit zunehmender Anzahl resezierter Lymphknoten und damit unterbrochener Lymphbahnen die Wahrscheinlichkeit eines Lymphödems steigt, muss nicht (künstlich) neu erfunden werden. Die restlichen Parameter, insbesondere aus dem Blut, diskriminierten nicht zwischen beiden Gruppen. Bei dieser Kohortenstärke war

das (allein schon statistisch betrachtet) auch gar nicht zu erwarten. Da verwundert es nicht, dass eine Metaanalyse keines der untersuchten 21 Vorhersage-Modelle Brustkrebs-assoziiertes Armlymphödeme für den klinischen Gebrauch empfehlen konnte, nicht zuletzt aufgrund gravierender Mängel in Studiendesign und Reporting (5). Wie man KI vernünftig und dazu noch potentiell Outcome-relevant einsetzen kann, zeigt hingegen die folgende Studie:

Eine ebenfalls KI-basierte Methode, diesmal zur Früherkennung von Lymphödem der unteren Extremität nach gynäkologischen Tumoren wurde mittels deep-learning-Analyse von Abdomen-CT (Computertomogrammen) vorgeschlagen (6). Hierzu wurde eine einzige Schnittebene auf Höhe der Trochanteren aus 431 Fett-gewichteten CT-Scans von 154 Patientinnen mit verschiedenen gynäkologischen Tumoren verwendet. Zur Verifizierung lymphatischer Abflussstörungen erfolgten ICG-Lymphographien mit entsprechender Schweregrad-Klassifikation. Nach Validierung wurde hieraus eine CAD-Software (Computer-aided diagnosis) entwickelt, die mit 93%-iger Sicherheit ein Lymphödem auch bereits im subklinischen Stadium korrekt erkannte.

ICG-Lymphographie differenziert 4 unabhängige Stromgebiete am Bein

Bei einer Lymphographie war es bislang üblich, den Tracer an einer einzigen Stelle interdigital am Fußrücken zu injizieren. Eine japanische Arbeitsgruppe deckte nun durch Nutzung weiterer Injektionsstellen am Bein auf, dass 4 voneinander unabhängige Lymphgefäßbündel (Regionen) existieren (Abb. 1) mit jeweils klar zuzuordnenden Lymphknotenstationen (7). Des Weiteren konnte belegt werden, dass Pathologien der anteromedialen und anterolateralen Lymphgefäße weniger bedeutsam für den klinischen Schweregrad eines Lymphödems waren. Im Gegensatz dazu zeigten die posterolateralen und posteromedialen Lymphbahnen eine signifikante Korrelation zur Schwere des Lymphödems, weswegen diese als „Hauptbahnen“ und die beiden anterioren Bündel als „kompensatorische“ Bahnen gewertet wurden. So entwickelte sich nur dann ein höhergradiges Lymphödem, wenn beide posterioren Bündel defekt waren und ein höchstgradiges erst bei Ausfall auch der beiden anterioren Bündel (Abb. 2). War nur ein posteriores betroffen, blieb das Lymphödem im milden Stadium. Nur die anterolaterale Bahn hatte ausreichend Verbindungen zum Unterbauch-Lymphterritorium, was im Falle einer Kompensation posteriorer Insuffizienzen therapeutisch relevant ist. Interessanterweise fungierten nicht alle, sondern nur 2 der vielen inguinalen Lymphknoten unterhalb des Leistenbands und ein poplitealer als Target für das gesamte Bein.



Abb. 1: Anteromediale (blau), anterolaterale (grün), posteromediale (gelb) und posterolaterale Lymphbahnen (rot). Beide Beine sind jeweils von vorn und hinten dargestellt, das rechte Bein ist gesund, das linke Bein hat ein mildes Lymphödem und zeigt in der Leiste einen „dermal backflow“ als Reflux in die Haut bei Defekt der posterolateralen Gruppe. Shinaoka A et al., Sci Rep. 2022 Jan 10; 12(1):309. (7)

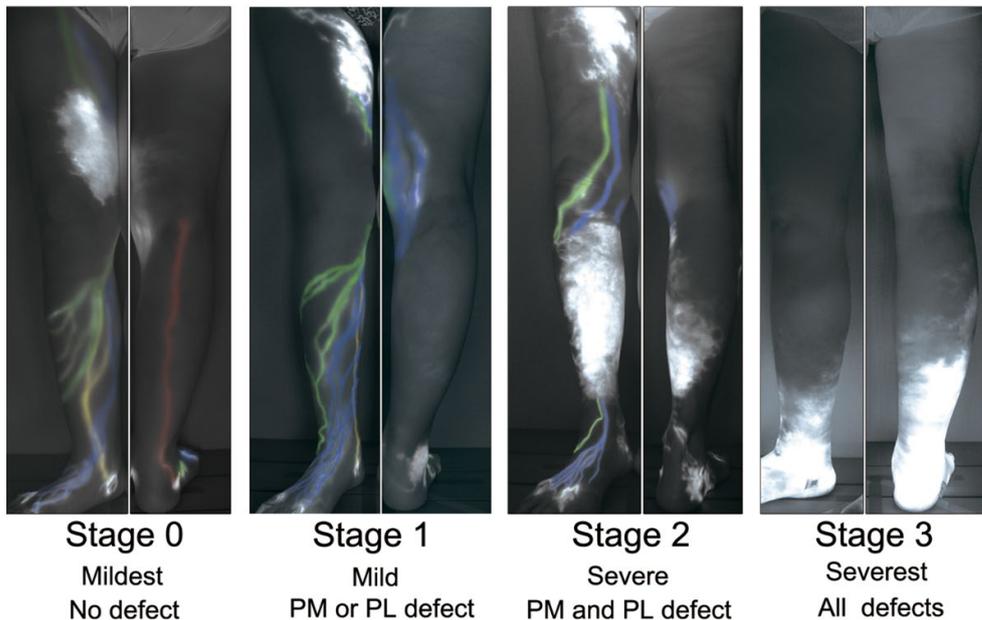


Abb. 2: Assoziation der Schweregrade des Lymphödems zu den 4 voneinander unabhängigen Lymphbahnenbündeln des Beins. Dargestellt ist das jeweils betroffene Bein von vorn und hinten. Shinaoka A et al., Sci Rep. 2022 Jan 10; 12(1):309. (7)

Kommentar: Die Erkenntnisse zur Korrelation der 4 verschiedenen Lymphbahnen mit dem Schweregrad des Lymphödems sind nicht nur akademischer Natur. Sie bieten erstmals Erklärungsansätze für stagnierende Effekte der manuellen Lymphdrainage (MLD) und schwergradige Lymphödem-

manifestationen trotz nur geringzahliger Lymphknotenentfernung. Ein solches „Lymph-Mapping“ könnte genau dann helfen, geeignete alternative Drainagewege für die MLD zu definieren. Auch für Lymphchirurgen dürften diese Erkenntnisse von großer Relevanz sein, wenn es darum geht, geeignete Anschlüsse für lymphovenöse Anastomosen oder den vaskularisierten Lymphknotentransfer auszuwählen. Als einziges Manko dieser Studie bleibt, dass die ICG-Lymphographie die Lymphknoten selbst nur ungenügend darstellt (was aber ebenso wichtig ist wie die Darstellung der Lymphgefäße), und dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt, die es aber unbedingt lohnt, prospektiv zu validieren.

5.1.4 Lymphgefäßembolisation, Lymphgefäßrekrutierung und Lipolyse

Lymphleck-Embolisation

Pelvine und paraaortale Lymphknotenresektionen führen nicht selten zu Lymphlecks, die sich als Aszites oder Lymphozele präsentieren und nur schwer konservativ zu beherrschen sind. Eine südkoreanische Studie analysierte 71 Patienten, wovon die meisten wegen gynäkologischer Tumoren operiert worden waren (14). 93 % hatten pelvine Lymphadenektomien hinter sich, es erfolgten daraufhin Lymphgefäßembolisationen mittels eines Lipiodol-Cyanoacrylat-Gemischs. Während des knapp 3-jährigen Follow-ups erlitten 10 Patienten ein Rezidiv, bei 48 der Patienten konnte der sogen. Pratt-Katheter zur Ableitung der Lymphe im Mittel nach 6 Tagen gezogen werden und bei 22 Patienten war eine Zweitembolisation nötig, in 2 Fällen eine dritte. Durch die Embolisation konnte die initiale durchschnittliche Fördermenge von 1.330 ml/d auf 157 ml/d gesenkt werden. Die Versagensquote der Embolisationen korrelierte mit einer initialen Fördermenge über 1.500 ml/d oder dem höheren Alter der Betroffenen. Die postinterventionelle Fördermenge war hingegen nicht Prognose-relevant.

Lymphgefäßrekrutierung

Mittels Lymphszintigraphie visualisierte eine Arbeitsgruppe an 80 Patienten, welchen Effekt die sequentielle Hautmobilisierung, unspezifische Massage und manuelle Lymphdrainage (MLD) auf die Rekrutierung von Lymphgefäßen haben (15). Hautmobilisation führte bei 60 % der Patienten zu nachweisbar neu eröffneten Lymphbahnen, mit unspezifischer Massage gelang dies in 71 % der Fälle und mittels MLD in 75 % aller Fälle, wobei wiederum 60 % durch die MLD eine nochmalige Verbesserung im Vergleich zur unspezifischen Massage aufwiesen.

Lipolytische Aktivität durch MLD

Fettgewebe setzt verschiedenste Substanzen und Moleküle ins Interstitium frei, die via Lymphe in den Blutkreislauf gelangen und darüber wiederum den Stoffwechsel der Adipozyten beeinflussen. Eine tschechische Arbeitsgruppe untersuchte nun den Effekt der MLD auf die lipolytische Aktivität des Fettgewebes im Oberschenkel bei adipösen prämenopausalen Frauen (16). Hierzu wurden Blut, interstitielle Flüssigkeit und per Mikrodialyse das Fettgewebe in vivo analysiert. Es zeigte sich, dass ein unbehandeltes Lymphödem mit einem verminderten Ansprechen des femoralen Fettgewebes auf adrenerge Stimuli und damit reduzierter Lipolyse einherging. Die Autoren schließen daraus, dass eine schlechte oder keine Lymphdrainage daran beteiligt sein könnten, dass eine intendierte Gewichtsabnahme frustriert verläuft.

Kommentar: Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren alle übergewichtig, aber metabolisch gesund. Wie die Situation bei Patienten mit metabolischem Syndrom aussieht, bleibt unklar. Adipöse Betroffene könnten die Daten dahingehend interpretieren, dass MLD eine wesentliche Säule der Adipositas-therapie ist. Mag sein, aber ist sie kalorienreduzierenden Sport- und Ernährungsstrategien mindestens ebenbürtig?

Gegenwärtig erfolgt die Überarbeitung der S2k-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Lymphödeme mit geplanter Eskalation auf ein S3-Level.

5.1.3 Stellenwert der Kompression in der Behandlung des Lymphödems

Kompression lohnt sich: medizinisch und gesundheitsökonomisch

Vielen Patienten, aber leider auch vielen Behandlern, ist die Bedeutung einer effektiven Kompression für die Behandlung eines Lymphödems und der Erysipelprophylaxe nicht klar. Nicht selten erfolgt jahrelang eine Lymphdrainage und nur sporadisch das Tragen von Kompressionsstrümpfen. Dass mit dieser Herangehensweise weder den Patienten unmittelbar noch den Kassen des Gesundheitssystems geholfen ist, zeigt eine australische Analyse (8). In diese randomisierte kontrollierte Studie wurden 84 Patienten mit chronischem Lymphödem und Erysipel in der Anamnese eingeschlossen. Alle Patienten wurden zum Umgang mit Lymphödem und Erysipel geschult, aber nur die Interventionsgruppe wurde mit Kompression versorgt. Die Patienten wurden hinsichtlich Entwicklung eines Erysipels und der hieraus resultierenden Behandlungskosten 18 Monate lang nachverfolgt, ebenso wurden die innerhalb von 18 Monaten entstandenen Kompressionskosten erfasst. Zu den Behandlungskosten bei Auftreten eines Erysipels zählten vor allem die Arztkonsultation, ein stationärer Aufenthalt, Dauer der Arbeitsunfähigkeit, pflegerischer Aufwand, Antibiose und Schmerzmittel. Hierzu lagen jeweils Referenzkosten aus dem australischen Gesundheitssystem vor. Analysiert wurden nach 18 Monaten 40 Patienten mit Kompressionstherapie und 43 Patienten mit aufgetretenem Erysipel während der Beobachtungszeit. Die mittleren Kosten einer stationären oder ambulanten Erysipelbehandlung lagen bei \$ 9.071 bzw. \$ 506 auf Seiten der Krankenkasse und bei \$ 4.496 bzw. \$ 1.320 auf Seiten der Patienten. Im Vergleich dazu lagen die Kosten der Kompressionstherapie bei \$ 1.905 (Krankenkasse) und \$ 421 (Patient). Die mittleren Jahresbehandlungskosten beliefen sich somit ohne Kompression auf \$ 26.382 gegenüber \$ 4.972 mit Kompression. Kompression zeigte damit ein Einsparpotential von \$ 21.483 (95 %-CI: 3.136–48.176). Die Studie war ursprünglich für 3 Jahre angelegt, wurde aber im Verlauf aufgrund der schwer beeindruckenden Ergebnisse auf die Hälfte der Beobachtungszeit reduziert.

Tragbare apparative Kompression

Zwei- bis dreimal pro Woche 1 Stunde Lymphdrainage – das gehört zum Alltag vieler Lymphödempatienten und schränkt nicht nur zeitlich viele Betroffene ein. Intermittierende pneumatische Kompression, verordnet zur häuslichen Anwendung, kann hier Verbesserung bringen, allerdings bleibt auch dabei die Mobilität für die Dauer der Anwendung eingeschränkt. Eine Neuerung sind tragbare apparative Kompressionsbandagen, mit denen Betroffene ihren Alltagsverrichtungen weitgehend unbehindert nachgehen können. Diese tragbaren Systeme wurden nun in einer multizentrischen randomisierten Cross-

over-Studie (NILE-Studie) bei Arm-Lymphödemen geprüft (9). Hierzu wurden 50 Frauen entweder mit einer herkömmlichen pneumatischen Kompression oder mit einer tragbaren über jeweils 28 Tage behandelt und nach einer 4-wöchigen „Wash-out“-Phase das jeweils andere System angewendet (Cross-Over-Studie). Verglichen mit der herkömmlichen Apparatur konnte mit den tragbaren Geräten eine signifikant höhere Volumenreduktion erzielt werden (64,6 % vs. 27,7 %), eine höhere Akzeptanz der Therapie (95,6 % vs. 49,8 %) und eine Verbesserung der Lebensqualität und Zufriedenheit (90 % vs. 14 %). Besonders angenehm war für die Betroffenen, dass sie damit Sport treiben und reisen konnten.

Kommentar: Für die meisten Betroffenen ist Kompression lästig. Auch wenn viele es nicht wahrhaben wollen oder einen Großteil ihrer Beschwerden als schicksalhaft hinnehmen, weil sie gar nicht um den kurz- und langfristigen Nutzen und die positiven Effekte der Kompression wissen, ist und bleibt Kompression das absolute A & O der Lymphödem-Therapie. Eine MLD ohne Kompression ist nutzlos und sogar gefährlich. Die durch fehlende Kompression entstehenden Kosten sind gesundheitsökonomisch nicht vertretbar. Ein Appell an eine suffiziente Versorgung mit von Anbeginn an Ausschöpfung aller konservativen, und perspektivisch hoffentlich bald auch in Deutschland erhältlichen mobilen apparativen Maßnahmen.

Kompression bei Erysipel und anderen entzündlichen Dermatosen

Verbreitet ist noch immer die Annahme, dass ein Erysipel und andere entzündliche Dermatosen eine Kontraindikation der Kompressionstherapie darstellen. Befürchtet wurde, dass hierdurch Keime in die Blutbahn gelangen und auf diese Weise zur Sepsis führen. Mit diesem Mythos räumen nun Leitlinien und Konsensdokumente auf. Kompression in Kombination mit Antibiose wird darin klar empfohlen bei Vorliegen eines Erysipels, da hierunter Entzündung, Schmerz und Ödem reduziert werden (10). Es wird auch angenommen, dass Antibiotika durch die Ödem Reduktion besser ins entzündete Gewebe gelangen und hierdurch der Heilungsprozess beschleunigt wird. Einzig die MLD soll pausiert werden, solange das Erysipel floride ist. Die aktuelle Leitlinie zur Kompressionstherapie (11) adressiert ebenfalls klar die Notwendigkeit der Kompression gerade bei entzündlichen Dermatosen, zu denen außer dem Erysipel u. a. auch die zirkumskripte Sklerodermie, das Pyoderma gangraenosum, Lichen ruber, Necrobiosis lipoidica oder Vaskulitiden gehören.

Rate unerkannter Erysipele

Der Hypothese, dass Erysipelle häufig übersehen bzw. fehlgedeutet werden, ging eine Metaanalyse nach, die 9 Studien mit 1.600 Patienten aus den USA, Kanada und Großbritannien einschloss (12), und in denen Betroffene einem zweiten fachärztlichen Blick unterzogen wurden. Dabei lag die Rate der Fehldiagnosen im Mittel bei 41 % (19–83 %). Mit insgesamt 53 % waren die häufigsten Fehldiagnosen des nicht erkannten Erysipels Stauungsdermatitis, ekzematöse Dermatitis oder einfach nur Ödem/Lymphödem. Eine frühere Publikation schlug zum besseren Erkennen eines Erysipels die Eselsbrücke CELLULITIS (engl. für Erysipel) vor: cellulitis history, edema, local warmth, lymphangitis, unilateral, leukocytosis, injury, tender, instant onset, and systemic signs (13). Dabei verweisen die Autoren auf die Tatsache, dass ein bereits stattgehabtes früheres Erysipel hochprädictiv für ein Rezidiv ist, ebenso wie das vorhandene (Lymph-) Ödem selbst, lokale Überwärmung, eine Lymphangitis,

einseitiges Vorkommen, Leukozytose, zerstörte Hautbarriere als Eintrittspforte oder Wunde, Druck-/Berührungsschmerz, plötzlicher Beginn und Zeichen der systemischen Entzündung.

5.2 Lipödem

5.2.1 Neue S2k-Leitlinie & weiterhin unklare Pathogenese

Die lange angekündigte und auf ein S2k-Niveau gehobene Leitlinie zum Lipödem wurde am 22.01.24 publiziert (17). Die Autoren liefern praktische Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie im klinischen Alltag und beschreiben Erklärungsansätze zur Pathophysiologie der Erkrankung. Die Ursachen des Lipödems sind dennoch weiter unklar. So auch das Ergebnis eines systematischen Reviews aus 53 Studien mit histologischem und molekulargenetischem Ansatz (18). Zu oft fehlten klare Deskriptionen der Studienkohorten oder differentialdiagnostische Abgrenzungen zu Adipositas und Lymphödem, sodass trotz zunehmender Forschungsaktivitäten kein Durchbruch zu erzielen war. Auch eine US-amerikanische Genomweite Assoziationsstudie kann zwar aus einer 500.000 Personen starken britischen Biobank-Kohorte 2 suspekten Gen-Loci filtern, allerdings sind die angewandten Methoden zur retrospektiven Definition der Studienkohorte Lipödem recht fragwürdig (19). Die eingeschlossenen Frauen wurden nach eher willkürlich festgelegten Perzentilen bezüglich einer Dysproportion zwischen Hüft- und Bauchumfang so ausgewählt, dass eine Lipödem-Prävalenz von 10 % erzielt wurde. Das für das Lipödem wesentliche Diagnosekriterium „schmerzhaftes Fettgewebe“ wurde ersetzt durch die Bejahung einer Frage nach „Schmerzen im Bein beim Laufen“, mit der sich die Frauen für die Lipödem-Kohorte qualifizierten.

Kommentar: Schmerzen im Bein beim Laufen als Einschlusskriterium für das Lipödem zu wählen, lässt nicht nur Angiologen schmunzeln: die pAVK, venöse Erkrankungen, Spinalkanalstenose, Arthrose usw. lassen Beine beim Laufen schmerzen, mit oder ohne Lipödem, mit oder ohne Adipositas. Des Weiteren beschränkt sich das Lipödem nicht auf die Hüfte, auch isolierter Beinbefall mit normaler Hüfte ist möglich. Die Autoren der letztgenannten Studie räumen selbst ein, dass nicht auszuschließen ist, dass einfach übergewichtige Frauen fälschlich rekrutiert wurden, und dass die klinisch notwendige Untersuchung zur Diagnosesicherung fehlte. Solange es nicht gelingt, in Studien das „reine“ Lipödem, also ohne begleitende Adipositas, von der klassischen Adipositas oder einem Lymphödem abzugrenzen, müssen alle Erklärungsansätze scheitern.

5.2.2 Wie kann die Diagnose möglichst sicher gestellt werden?

Definitions-Kriterien

Das Lipödem ist definiert durch eine schmerzhafte symmetrische Fettgewebsverteilungsstörung, die zu einer Dysproportion zwischen Stamm und Extremitäten zugunsten der Extremitäten führt. Kopf, Hals und Stamm bleiben ausgespart. Das Lipödem(-gewebe) ist immer schmerzhaft. Die Schmerzen korrelieren nicht mit den früher gebräuchlicheren Schweregraden bzw. Stadien des Lipödems, können also im „Stadium 1“ auch stärker sein als im „Stadium 3“.

Die allgemeine Aussage „Beinschmerz“ gilt nicht, hier muss klar erfragt werden, was genau schmerzt. Nicht selten sind es Gelenkschmerzen oder Lumboischialgien usw. Eine nicht schmerzhafte dysproportionale symmetrische Fettverteilungsstörung wird als Lipohypertrophie bezeichnet (17). Die oft vorgebrachte „Hämatomneigung“ ist kein Diagnosekriterium. Orthostatisch bedingte Ödeme können fakultativ auftreten.

WHtR statt BMI

Beachtet man allein schon diese Aspekte, lassen sich bereits einige Fehldiagnosen vermeiden. Die größte Herausforderung bleibt dennoch die Abgrenzung zur Adipositas. Unbestritten ist, wie im letzten Update dargestellt, eine hohe Anzahl koinzidenter Adipositas bei Frauen mit Lipödem, die die sichere Diagnose eines Lipödems erschwert, da durch den erhöhten Bauchumfang das wichtigste Diagnosekriterium des Lipödems, nämlich die Dysproportion zwischen Stamm und Extremitäten, maskiert ist. Daher ist bedeutsam, sich nicht am BMI zu orientieren, der keine Informationen zur Verteilung überschüssigen Fetts macht, sondern Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang ebenfalls zu dokumentieren (17). Die Waist-to-Height-Ratio (WHtR) stellt dabei einen hilfreichen Parameter dar, um die Dysproportion zu objektivieren und den Adipositas-Anteil während der Behandlung zu verfolgen. Die altersabhängigen Grenzwerte gem. WHO-Definition stellt Tab. 1 dar.

		Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas		
				Grad I	Grad II	Grad III
BMI		18,5–25	25–30	30–35	35–40	> 40
WHtR	15–39 J.	0,40–0,50	0,51–0,56	0,57–0,68	> 0,68	
	40–49 J.	+ 0,01/Lebensjahr				
	> 50 J.	0,50–0,60	0,61–0,66	0,67–0,78	> 0,78	
WHR	Frauen	< 0,8	0,8–0,84	> 0,84		

Tab. 1: Übersicht der anthropometrischen Parameter gem. WHO-Definition. BMI body mass index [kg/m²]; WHtR waist height ratio; WHR waist hip ratio.

Des Weiteren herrscht Konsens darüber, dass die Adipositas wesentlich den Progress der Erkrankung Lipödem bestimmt, das Lipödem selbst zeigt keinen progressiven schicksalhaften Verlauf. Umso mehr ist der Mythos widerlegt, dass Sport und Ernährung keinen Einfluss auf das Lipödem haben, wie so oft in sozialen Medien verbreitet wird.

Patientinnen-(Schein-)Wissen

Eine polnische Studie untersuchte mittels Online-Befragung den Wissensstand von 170 Frauen, die über soziale Medien rekrutiert wurden, zum Thema Lipödem (20). 12 einfache Fragen zu Symptomen der Erkrankung und Behandlungsstrategien wurden ausgewertet. Nur 7 % der Frauen kannten die Definition des Lipödems, also die wesentlichen Kriterien: dysproportionale symmetrische schmerzhafte Fettverteilungsstörung, die Stamm und Hände/Füße ausspart. Nur 4 % beantworteten Fragen zur Therapie richtig und nur 12 % konnten typische Symptome richtig zuordnen. Nur jede 2. Frau kannte den Unterschied zwischen Lipödem und Adipositas.

Eine den Angaben der Autoren zufolge größte nationale Befragung von 707 Lipödem-Patientinnen und 216 nichtbetroffenen Frauen in den USA wurde zwischen 2016 und 2022 durchgeführt (21). Den Angaben der Frauen zufolge wurde die Diagnose Lipödem von Ärzten, Physiotherapeuten, sich selbst oder anderen (nicht näher bezeichnet) gestellt. Der BMI der Befragten lag im Mittel bei $41 \pm 12,5$, das mittlere Alter bei 48 Jahren $\pm 11,6$. Auf die Frage, wann sich die Symptome erstmals manifestierten, gaben 48 % an, mit der Pubertät, 41 % mit der Schwangerschaft, 33 % mit der Menopause. 21 % gaben an, dass die Symptome mit der Menstruation auftreten und 31 % nach einer Bauchoperation. Mehr als 40 % gaben eine schmerzhafte Schwellung und Fettansammlung am Bauch an, 8 % eine Fettansammlung an Händen und Füßen, 28 % eine Schwellung der Füße und 21 % schmerzende Füße. 29 % hatten positive oder teilweise positive Erfahrungen mit einer Diät hinsichtlich ihrer Erkrankung, 13 % waren sich diesbezüglich nicht sicher, 52 % hatten schlechte Erfahrung.

Im Gegensatz zu allen bisher publizierten Lipödem-Symptomen wurden mit signifikanter Häufung folgende Symptome angegeben: grippe-ähnliche Beschwerden, Gelenkhypermobilität, kalte Haut bei Berührung, Varizen, Müdigkeit/Fatigue, Hyperaktivität und Ablenkbarkeit, Lipome und Attraktivität für Mücken.

Die Autoren geben selbstkritisch zu, dass es nicht möglich sei, die geschilderten Beschwerden und Erfahrungen mit Sicherheit der Diagnose Lipödem zuzuordnen, ziehen aber gleichzeitig in Betracht, dass Fettansammlungen in den Füßen und die Vielzahl der neu geschilderten Beschwerden nicht vielleicht doch zusätzliche Symptome des Lipödems sein könnten.

Kommentar: Die hier vorgestellten Studien zeigen vor allem eins: sowohl Patientinnen als auch Behandler, egal welcher Berufsgruppe (Ärzte, Physiotherapeuten, Sanitätshausmitarbeiter...) sollten medizinisch fundierte Informationen vermittelt bekommen bzw. vermitteln und zur Grundlage einer suffizienten Diagnosestellung und Therapie machen. Sowohl die polnischen als auch die amerikanischen Befragungen zeigen den niedrigen Kenntnisstand zur Problematik und die offensichtlichen Fehldiagnosen bzw. unsauberen Trennungen zwischen Lipödem und Adipositas. Zu einer „good clinical practice“, die eigentlich selbstverständlich in Forschung und Wissenschaft sein sollte, gehört auch, zurückhaltend zu sein mit in keiner Weise belegbaren „neuen Symptomen“ des Lipödems, wie in (21) dargestellt. Wenn nicht einmal gesichert ist, dass die befragten Frauen wirklich (nur) ein Lipödem hatten, was bei einem mittleren (!) BMI > 40 recht unwahrscheinlich ist, muss die gesamte Studie, zumindest mit der Überschrift Lipödem, infrage gestellt werden. Die „neuartigen“ Symptome, zu denen auch eine Attraktivität für Mücken zählt, wirken eher wie Symptomhascherei, um die Erkrankung möglichst spektakulär zu machen, bewirken aber u. U. das Gegenteil, nämlich eine Verlächerlichung. Das wäre für wirklich betroffene Frauen fatal.

5.2.3 Operative Therapie: Bariatric & Liposuktion

Eine Liposuktion streben viele Lipödem-Patientinnen vordergründig an. Die Liposuktion als operative Methode soll berücksichtigt werden, wenn trotz konservativer Therapie Schmerzen persistieren und Komplikationen, wie z. B. Einschränkungen der Mobilität, dermatologische oder orthopädische Folgeerkrankungen infolge der Fettverteilungsstörung nachgewiesen sind (17). Eine

kritische Indikationsstellung besteht bei einer Waist-Height-Ratio (WHtR) $> 0,55$ und einem BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$, da hierbei mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Adipositas begleitend ist. Eine koinzidente Adipositas soll deshalb vorrangig behandelt werden (17). Hierzu sollte auch ein bariatrischer Eingriff erwogen werden, was bereits in der britischen Lipödem-Behandlungsleitlinie seit 2017 empfohlen wird. Dennoch liegen kaum belastbare Daten zur spezifischen Wirksamkeit bariatrischer Chirurgie auf das Lipödem vor. Eine retrospektive Kohortenstudie an 31 Patientinnen mit Lipödem zeigt jedoch, dass sich die Beinvolumina vergleichbar zu Nicht-Lipödem-Patientinnen signifikant verminderten (22). Hierzu wurden die Beinvolumina der Patientinnen (BMI 48,5) vor und 10 bis 18 Monate nach Sleeve-Gastrektomie oder Y-Roux-Magenbypass bestimmt, dabei zeigte sich eine signifikante Beinvolumenreduktion von 33,4 bis 37,0 % in der Lipödem-Gruppe; als Kontrollgruppe fungierten Lymphödem-Patientinnen (BMI 55,2), bei denen ebenso signifikante Umfangsänderungen erzielt wurden (30,4 bis 34,7 %).

Eine Fallserie mit 13 Lipödem-Patientinnen, deren Diagnose Lipödem erst durch die bariatrische OP demaskiert wurde, ergab, dass die Frauen, die rückwirkend zu ihren Symptomen vor und nach bariatrischer OP befragt wurden, trotz durchschnittlich 50 kg Gewichtsreduktion eine Persistenz ihrer Schmerzen beschrieben (23).

Kommentar: Umfangsabnahme der Beine und Schmerzregredienz sind zwei Ergebnisse, die mittels Liposuktion erzielt werden können. Bariatrische Chirurgie vermag offenbar nur ersteres, sollte aber dennoch auch beim Lipödem in Betracht gezogen werden, wenn eine Adipositas vorliegt, die nicht anderweitig beherrschbar ist. Dass bariatrische Operationen zu einer generellen Umfangsabnahme führen, ist vorstellbar. Ob diese aber proportional, wie bei einer klassischen Adipositas oder dysproportional, wie beim Lipödem stattfindet, geben beide genannten Studien nicht her. Bei einem mittleren BMI > 48 und einer WHtR von 0,8 lässt sich aus meiner klinischen Erfahrung nicht mehr sicher sagen, ob ein Lipödem koinzident zur Adipositas vorliegt oder nicht, da in den meisten (zugegeben nicht allen) Fällen das wichtigste Diagnosekriterium, nämlich die Dysproportion zwischen Stamm und Extremitäten, durch einen dicken Bauch maskiert ist. Dann wiederum verwundert es nicht, dass die Beinvolumina bei diesen Frauen genauso abnehmen wie in der Kontrollgruppe. Die Studie liefert außerdem keine Aussagen zu einer etwaigen Dysproportion postoperativ und auch nicht zu Schmerzen.

Eine publizierte Online-Befragung von 860 anonymen Lipödem-Patientinnen, die über nicht näher bezeichnete Influencer und soziale Medien verbreitet wurde, ergab, dass eigenen Angaben zufolge nur 17 % der Lipödem-Patientinnen normalgewichtig waren (24). 28 % ordneten sich als übergewichtig ein, die Mehrheit als adipös, und zwar 25 % mit BMI 30–35, 17 % mit BMI 35–40 und 13 % mit BMI > 40 . Schmerzen wurden mittels NRS angegeben, und zwar im Stadium I mit 5,5, im Stadium II mit 6,3, im Stadium III mit 7,3 und im Stadium IV mit 7,0. Postoperativ fielen in allen Stadien die Schmerz-NRS-Werte ab, dabei am geringsten im Stadium IV (Stadium I 1,8, Stadium II 2,1, Stadium III 2,8, Stadium IV 3,4 NRS). 30 % der Frauen gaben ein zusätzliches Lymphödem an, 31 % eine Depression. Die meisten Frauen (52 %) bekamen die Diagnose Lipödem vom Gefäßchirurgen gestellt, 17 % vom Phlebologen, 11 % vom Dermatologen, 9 % vom Plastischen Chirurgen, 7 % vom Hausarzt und 4 % von anderen Fachdisziplinen.

Kommentar: Auch diese Umfrage zeigt, dass „reine“ Lipödeme wirklich selten sind. Die Umfrage zeigt aber auch, dass je höhergradiger das Lipödem (das meistens, nicht immer Adipositas-getriggert ist), umso geringer der Effekt der Liposuktion auf die Schmerzen. Daher kommt der Beherrschung der Adipositas auch beim Lipödem eine ganz entscheidende Bedeutung zu, die übrigens auch nach der Liposuktion anhält, was vielen Frauen nicht klar ist. Das Lipödem ist durch die Liposuktion nicht heilbar. Liposuktion vermag Schmerzen zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern, nicht aber die Adipositas zu kurieren.

Komplikation pulmonale Fettembolisation

Ein systematisches Review befasst sich mit einer recht wenig beachteten Komplikation der Liposuktion und Eigenfett-Transplantation: der Fettembolisation in die Lunge (25). Publiziert wurden 40 Fälle aus 19 Ländern, in denen mittels CT Fettembolien der Lunge gesichert wurden. Bei 69 % der Patienten traten die Symptome in den ersten 24 Std. postoperativ auf, mehr als 90 % aller Patienten verstarben innerhalb von 5 Tagen nach der OP. Je früher die Symptome eintraten, umso schwerwiegender waren die Komplikationen: 86% wurden maschinell beatmet, 56 % erlitten einen Herzstillstand und 54 % verstarben in der Gruppe der frühen Symptome, während das späte Symptomatischwerden mit weniger Komplikationen einherging (76 %, 38 % und 34 %). Ob die Dunkelziffer der meist tödlichen Fettembolien höher liegt, bleibt unklar, da die Studie nur die Komplikationen analysieren konnte, die publiziert wurden.

5.2.4 Konservative Therapie: Ernährungsstrategien

Eine low carb/high fat-Diät (LCHF) zeigte im Vergleich zu einer moderaten Kohlenhydrat/moderaten Fett-Diät (MCMF) signifikante Effekte bei Lipödem-Patientinnen (26). Hierzu wurden 91 Frauen mit Lipödem in beide Diätgruppen mit jeweils 15–25 % Kaloriendefizit randomisiert und ernährten sich 16 Wochen lang entweder LCHF oder MCMF. Beide Ernährungsstrategien führten zu einer Abnahme aller anthropometrischen Parameter, jedoch war die LCHF-Variante der MCMF-Variante signifikant überlegen hinsichtlich Körpergewicht (8,2 kg vs. 2,1 kg), Taillen- (-7,8 cm vs. -2,3 cm) und Hüftumfang (-7,4 cm vs. -2,5 cm), Oberschenkel- und Unterschenkel-Umfang (max. -4,9 cm vs. 1,3 cm und -2,6 cm vs. 0,7 cm). Zusätzlich nahm die Dysproportion zwischen Ober- und Unterkörper ab, ebenso die Schmerzen.

5.2.5 Konservative Therapie: Manuelle Lymphdrainage, Sport und Kompression

33 Frauen mit höhergradigem Lipödem wurden in 3 Gruppen randomisiert: Gruppe 1 erhielt manuelle Lymphdrainage (MLD) plus Sporttherapie, Gruppe 2 intermittierende pneumatische Kompression (IPK) plus Sporttherapie und Gruppe 3 erhielt nur Sporttherapie (27). Letztere bestand aus 30 Sessions mit Aerobic, Muskelaufbau- und Dehnungsprogrammen. Sowohl MLD als auch IPK fanden 5 x pro Woche über insgesamt 6 Wochen statt. Primärer Endpunkt war eine Umfangsreduktion der Beine. Nach 6 Wochen waren in allen Gruppen Umfangsreduktionen, aber auch sekundäre Endpunkte wie Reduktionen des BMI und der WHtR, Schmerzminderung, bessere Ergebnisse im 6 min.-Gehtest, reduzierte Fatigue, weniger depressive Symptome und eine Steigerung der Lebensqualität zu verzeichnen, jeweils erhoben mithilfe standardisierter

validierter Fragebögen. Im Gruppenvergleich erzielte Gruppe 1 die besten Ergebnisse.

Kommentar: Obwohl immer wieder zu lesen ist, dass etwa 12–18 % aller Frauen vom Lipödem weltweit betroffen seien (in Deutschland entspräche dies 5–6 Mio. Frauen), spiegelt sich die vermutete hohe Prävalenz in der gegenwärtigen Studienlage in keiner Weise wider. Die überwiegende Zahl der zu diesem Thema publizierten Studien weist bedauerlicherweise Patientenzahlen zwischen 10 und 100 auf, insbesondere, wenn es um nicht-operative Therapieverfahren geht. Seit 1950 finden sich (Stand 24.10.23) in Pubmed 469 Studien mit dem Stichwort Lipödem, darunter nur 6 randomisierte kontrollierte Studien, in den Jahren 2021–2023 mit je $n = 31$ und $n = 36$ Frauen (die noch nicht abgeschlossene Lipleq-Studie ausgenommen). Die sehr kleine Zahl an Studienteilnehmern darf bei der Interpretation aller vorgestellten Analysen nicht außer Acht gelassen werden.

5.3 Literatur

1. Cestari M, Michelini S, Ricci M, Franks PJ, Murray S, Moffatt CJ, Michelini S. LIMPRINT in Italy. *Lymphat Res Biol.* 2021 Oct;19(5):468-472. doi: 10.1089/lrb.2021.0062.
2. **Burian EA, Karlsmark T, Nørregaard S, Kirketerp-Møller K, Kirsner RS, Franks PJ, Quéré I, Moffatt CJ. Wounds in chronic leg oedema. *Int Wound J.* 2022 Feb;19(2):411-425. doi: 10.1111/iwj.13642.**
3. Anand NC, Campbell EH, Baum CL, Gibson LE, Todd A, Bradt JL, Alavi A. Association of Lower Extremity Lymphedema and Nonmelanoma Skin Cancers. *Mayo Clin Proc.* 2023 Nov;98(11):1653-1659. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.02.030.
4. Trinh XT, Chien PN, Long NV, Van Anh LT, Giang NN, Nam SY, Myung Y. Development of predictive models for lymphedema by using blood tests and therapy data. *Sci Rep.* 2023 Nov 13;13(1):19720. doi: 10.1038/s41598-023-46567-1.
5. Shen A, Wei X, Zhu F, Sun M, Ke S, Qiang W, Lu Q. Risk prediction models for breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Oncol Nurs.* 2023 Jun;64:102326. doi: 10.1016/j.ejon.2023.102326.
6. Nomura Y, Hoshiyama M, Akita S, Naganishi H, Zenbutsu S, Matsuoka A, Ohnishi T, Haneishi H, Mitsukawa N. Computer-aided diagnosis for screening of lower extremity lymphedema in pelvic computed tomography images using deep learning. *Sci Rep.* 2023 Sep 27;13(1):16214. doi: 10.1038/s41598-023-43503-1.
7. Shinaoka A, Kamiyama K, Yamada K, Kimata Y. A new severity classification of lower limb secondary lymphedema based on lymphatic pathway defects in an indocyanine green fluorescent lymphography study. *Sci Rep.* 2022 Jan 10;12(1):309. doi: 10.1038/s41598-021-03637-6.
8. **Webb E, Bissett B, Neeman T, Bowden F, Preston E, Mumford V. Compression Therapy Is Cost-Saving in the Prevention of Lower Limb Recurrent Cellulitis in Patients with Chronic Edema. *Lymphat Res Biol.* 2023 Apr;21(2):160-168. doi: 10.1089/lrb.2022.0029.**
9. Rockson SG, Whitworth PW, Cooper A, Kania S, Karnofel H, Nguyen M, Shadduck K, Gingerich P, Armer J. Safety and effectiveness of a novel nonpneumatic active compression device for treating breast cancer-related lymphedema: A multicenter randomized, crossover trial (NILE). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Nov;10(6):1359-1366.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2022.06.016.
10. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, Carpentier PH, Gaillard S, Jünger M, Urbanek T, Hafner J, Patel M, Wu S, Caprini J, Lurie F, Hirsch T. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology.* 2020 Aug;35(7):447-460. doi: 10.1177/0268355520909066.
11. **Rabe E, Földi E, Gerlach H, Jünger M, Lulay G, Miller A, Protz K, Reich-Schupke S, Schwarz T, Stücker M, Valesky E, Pannier F. Medical compression therapy of the extremities with medical compression stockings (MCS), phlebological compression bandages (PCB), and medical adaptive compression systems (MAC) : S2k guideline of the German Phlebology Society (DGP) in cooperation with the following professional associations: DDG, DGA, DGG, GDL, DGL, BVP. *Hautarzt.* 2021 Dec;72(Suppl 2):37-50. doi: 10.1007/s00105-020-04706-z.**
12. Nightingale R, Yadav K, Hamill L, Glasziou P, Scott AM, Clark J, Keijzers G. Misdiagnosis of Uncomplicated Cellulitis: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2023 Aug;38(10):2396-2404. doi: 10.1007/s11606-023-08229-w.
13. Neill BC, Stoecker WV, Hassouneh R, Rajpara A, Aires DJ. CELLULITIS: A mnemonic to increase accuracy of cellulitis diagnosis. *Dermatol Online J.* 2019 Jan 15;25(1):13030/qt9mt4b2kc.
14. Lee K, Chang SJ, Won JH, Kwon Y, Kim SH, Kim JE, Kim J. Intranodal Lymphangiography and Embolization for the Treatment of Early Postoperative Lymphatic Leaks after Pelvic Surgery. *J Vasc Interv Radiol.* 2023 Apr;34(4):591-599.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2022.
15. Barbieux R, Roman MM, Penafuerte DRY, Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Provyn S. Manual Lymphatic Drainage Increases the Number of Opened Lymphatic Pathways in Patients with Lower Limb Lymphedemas: A Sequential Research on 80 Patients. *Lymphology.* 2022;55(4):155-166. PMID: 37553004.
16. Varaliová Z, Vlasák R, Čížková T, Gojda J, Potočková J, Šiklová M, Krauzová E, Štěpán M, Bülow J, Štich V, Rossmeislová L. Lymphatic drainage affects lipolytic activity of femoral adipose tissue in women. *Int J Obes (Lond).* 2020 Sep;44(9):1974-1978. doi: 10.1038/s41366-020-0559-x.
17. **S2K-Lipödem, 5.0, 2024, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/037-012> (abgerufen am: 02.02.2024)**

18. Funke S, Kuhlmann C, Taha S, Fuchs B, Wiggerhauser PS, Giunta RE. Auf der Suche nach der Evidenz: Eine systematische Übersichtsarbeit zur Pathologie des Lipödems [Searching for Evidence: A Systematic Review of the Pathology of Lipoedema]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2023 Dec;55(6):411-426. German. doi: 10.1055/a-2183-7414. Epub 2023 Nov 20.
19. Klimentidis YC, Chen Z, Gonzalez-Garay ML, Grigoriadis D, Sackey E, Pittman A, Ostergaard P, Herbst KL. Genome-wide association study of a lipedema phenotype among women in the UK Biobank identifies multiple genetic risk factors. *Eur J Hum Genet.* 2023 Mar;31(3):338-344. doi: 10.1038/s41431-022-01231-6. Epub 2022 Nov 16.
20. Hansdorfer-Korzon R, Czerwińska M, Teodorczyk J, Szamotulska J. Assessment of lipoedema awareness among polish women- online survey study. *BMC Womens Health.* 2023 Aug 29;23(1):457. doi: 10.1186/s12905-023-02614-7.
21. Aday AW, Donahue PM, Garza M, Crain VN, Patel NJ, Beasley JA, Herbst KL, Beckman JA, Taylor SL, Pridmore M, Chen SC, Donahue MJ, Crescenzi R. National survey of patient symptoms and therapies among 707 women with a lipedema phenotype in the United States. *Vasc Med.* 2023 Oct 16:1358863X231202769. doi: 10.1177/1358863X231202769.
22. Fink JM, Schreiner L, Marjanovic G, Erbacher G, Seifert GJ, Foeldi M, Bertsch T. Leg Volume in Patients with Lipoedema following Bariatric Surgery. *Visc Med.* 2021 Jun;37(3):206-211. doi: 10.1159/000511044.
23. Cornely ME, Hasenberg T, Cornely OA, Ure C, Hettenhausen C, Schmidt J. Persistent lipedema pain in patients after bariatric surgery: a case series of 13 patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2022 May;18(5):628-633. doi: 10.1016/j.soard.2021.12.027.
24. Seefeldt T, Aitzetmüller-Klietz ML, Kückelhaus M, Wiebringhaus P, Hirsch T, Harati K, Aitzetmüller-Klietz MM. Breaking the circle-effectiveness of liposuction in lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023 Jun;21(6):601-609. doi: 10.1111/ddg.15064.
25. Kao YM, Chen KT, Lee KC, Hsu CC, Chien YC. Pulmonary Fat Embolism Following Liposuction and Fat Grafting: A Review of Published Cases. *Healthcare (Basel).* 2023 May 11;11(10):1391. doi: 10.3390/healthcare11101391.
26. Jeziorek M, Szuba A, Kujawa K, Regulska-Ilow B. The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Aug 22;15:2545-2561. doi: 10.2147/DMSO.S377720.
27. Atan T, Bahar-Özdemir Y. The Effects of Complete Decongestive Therapy or Intermittent Pneumatic Compression Therapy or Exercise Only in the Treatment of Severe Lipedema: A Randomized Controlled Trial. *Lymphat Res Biol.* 2021 Feb;19(1):86-95. doi: 10.1089/lrb.2020.0019.

6 DIALYSEZUGÄNGE

6.1 Einleitung

- 6.1.1 Allgemeines zum Dialysezugang
- 6.1.2 Qualitätsverbesserung durch Video-Training

6.2 Vorbereitung zur Shunt-Anlage

- 6.2.1 Timing zur Shunt-Anlage
- 6.2.2 Wahl des Dialysezuganges
- 6.2.3 Ultraschall vor AVF-Anlage

6.3 Shunt-Anlagen

- 6.3.1 Endovaskuläre AVF-Anlagen (endoAVF)
- 6.3.2 AV-Anastomosen-Supportdevice

6.4 Maturation von AVF

- 6.4.1 Pathophysiologie der AVF-Non-Maturation
- 6.4.2 Beeinflussung der AVF-Maturation

6.5 Shunt-Komplikationen

- 6.5.1 Shuntstenosen
 - 6.5.1.1 Cutting-balloon (CB) vs. Standard-PTA
 - 6.5.1.2 Medikamenten-freisetzende Ballons (*drug eluting balloon*, DEB)
 - 6.5.1.3 Stents und Stentgrafts
- 6.5.2 Shunt-induzierte/-assoziierte Handischämie (SIHI)
- 6.5.3 AV-Shunts und kardiale Implikationen
 - 6.5.3.1 Herzinsuffizienz und Shunt-Outcome
 - 6.5.3.2 *High flow* Shunt
 - 6.5.3.3 *Coronary steal syndrome* (CSS)

6.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: W.L. Gore; BD Becton Dickenson.

6.1 Einleitung

6.1.1 Allgemeines zum Dialysezugang

Die Hämodialyse (HD) ist seit Jahrzehnten die wichtigste lebenserhaltende Maßnahme von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease*, CKD). Man nimmt an, dass weltweit momentan ca. vier Millionen Menschen von der HD abhängig sind. Die höchste Inzidenz für die HD haben Mexico, Taiwan, Ungarn und die Vereinigten Staaten (USA) (1). Im Zeitraum von 2000 bis 2018 hat sich die Anzahl der HD-Patienten in den USA nahezu verdoppelt (252.212 auf 485.052). Die HD benötigt eine Schnittstelle zum Patienten in Form eines Gefäßzuganges. Nach wie vor stehen hierfür die 3 bekannten Modalitäten, die arteriovenöse Fistel (AVF), der Prothesenshunt (*arteriovenous graft*, AVG) und der zentralvenöse Katheter (*central venous catheter*, CVC), zur Verfügung. Diese Zugänge sind allerdings nicht nur Schnittstellen, sondern auch „Achilles-Ferse“ des chronischen Nierenersatzes. In unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen sie durch Funktionsverluste oder Infektionen die Lebensqualität und das Überleben der Patienten mit CKD. Insbesondere die USA, aber auch andere Länder haben deswegen in der Vergangenheit Qualitäts-Initiativen zur Verbesserung der Versorgung mit Dialysezugängen gegründet. Hierzu zählt z. B. die *Fistula First Initiative* (FFI). Im Jahre 2016 wurde ein *Nephrologists Transforming Dialysis Safety* (NTDS)-Programm inauguriert, das für eine bessere Infektionskontrolle des Dialysezuganges sorgen soll. Letztlich hat aber ironischerweise gerade die SARS-CoV-2-Pandemie weltweit zu einer verbesserten Infektionskontrolle in Dialysezentren geführt.

Erste Anstrengungen zur Surveillance von Infektionen in Zusammenhang mit Dialysezugängen in Deutschland gehen schon seit 2016 von den Beschlüssen des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) aus. Diesbezügliche spezifische Daten liegen jedoch noch nicht vor. Deswegen hat das nationale Referenzzentrum zur Surveillance von nosokomialen Infektionen ein online-basiertes Tool zur Überwachung von Dialysezugangs-assoziierten Infektionsereignisse (DAIE) entwickelt und an 43 deutschen Zentren eines einzigen Dialyseanbieters evaluiert (2). Diese Zentren sind im überwiegenden Teil im Westen des Landes lokalisiert. Während der 2-jährigen Überwachungsphase (2019–2021) wurden 1.413.457 Dialysen an 11.251 Patienten berichtet. 70,1 % dialysierten über eine AVF, 7 % über einen AVG und 22,6 % über einen CVC. Die Gesamtinzidenz von DAIE lag bei 0,51 pro 1.000 Dialysebehandlungen. AVF hatten dabei die niedrigste Inzidenz mit 0,13 DAIE pro 1.000 Dialysebehandlungen, AVG 0,41 und CVC 1,68. Dreiviertel der DAIE waren Blutstrominfektionen. 6,3 % davon fielen auf AVF, 3,2 % auf AVG und 85,7 auf CVC. Lokale Infektionen betrafen in 9,5 % der Fälle AVF, in 5 % AVG und in 79,2 % CVC. 9 Dialysezentren wurden als „Ausreißer“ identifiziert. Leider erlaubte die Art der Datenauswertung keinen statistischen Vergleich mit internationaler Infektionssurveillance. Die Autoren sehen aber auf der Basis ihrer Ergebnisse einen weiteren Bedarf, die Rate an Dialysen via CVC in Deutschland zu senken.

Kommentar: Obwohl in den letzten Jahren ein zunehmendes Interesse an Qualitätssicherung in der Dialyse u. a. durch die Vorgaben des GBA sichtbar wird, fehlen in Deutschland im internationalen Vergleich noch gute Qualitätsregister mit verwertbaren Daten. Auch das Deutsche Dialysezugangsregister der

zertifizierten Dialysezugangszentren hat noch keine Auswertung vorlegen können. Vorreiter sind dabei die USA, die seit vielen Jahren das *US Renal Data System* (USRDS) betreiben und umfangreiche Daten zu allen Aspekten der Dialyse, auch des Gefäßzuganges, liefern können. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Trends der Jahre 2000 bis 2020 findet sich auf über 400 Seiten in einer aktuellen Publikation, wobei eine wesentlicher Teil Analysen zum Dialysezugang beinhaltet (3).

6.1.2 Qualitätsverbesserung durch Video-Training

Strukturelle Initiativen zur Qualitätsverbesserung müssen nicht nur aus nationalen Kampagnen oder von Fachgesellschaften ausgehen. Ein Beispiel, dass auch einzelne Gruppen mit vermeintlich kleinen Maßnahmen Qualitätssteigerung erreichen können, zeigt eine kleine randomisierte Studie (RCT) aus der Türkei (4). In dieser wurden Patienten (n = 60) entweder direkt von einem Instruktor (*face-to-face* Kontrolle, n = 30) oder durch eine Video-basierte Aufklärung (n = 30) über ihren Dialysezugang und dessen Pflege aufgeklärt. Mittels eines Scores eines sogenannten „*self care behaviors*“ wurden 16 Items abgefragt. In der Phase vor der Schulung zeigten beide Gruppen keinen Unterschied im Gesamt-Score ($61,23 \pm 3,62$ vs. $61,70 \pm 2,43$; $p = 0,19$), jedoch ändert sich dies zugunsten der Video-Gruppe nach 2 Wochen ($71,4 \pm 1,06$ vs. $63,06 \pm 2,37$; $p < 0,01$) und 4 Wochen ($73,16 \pm 1,23$ vs. $63,63 \pm 1,93$; $p < 0,001$). Dies bedeutet, dass nach Video-training Patienten besser über ihre AVF und die dafür notwendigen Pflege-Maßnahmen in Kenntnis sind. Die Ergebnisse dieser sorgfältig gemachten Studie sollten nach Ansicht der Autoren letztlich zur langfristigen Outcome-Verbesserung des Dialysezugangs beitragen.

6.2 Vorbereitung zur Shunt-Anlage

6.2.1 Timing zur Shunt-Anlage

Das adäquate Timing zur Anlage eines Dialysezuganges unterliegt einem komplexen Entscheidungsprozess. Die drei Dialysezugangsmodalitäten haben dabei unterschiedliche Vorgaben. Ein CVC kann unmittelbar vor dem Dialysebeginn implantiert und sofort genutzt werden. Ein AVG benötigt in der Regel eine 2- bis 3-wöchige Einheilungsphase vor der ersten Punktion. Ausnahme sind sofort-punktierbare AVG. Bei AVF lässt sich jedoch der Zeitpunkt der Nutzbarkeit für die HD nicht sicher vorhersagen. Da nach wie vor für die meisten Patienten die AVF der Zugang der ersten Wahl sein sollte, stehen die Behandler (Chirurg, Nephrologe) sehr oft vor der Herausforderung eines optimalen Timings zur AVF-Anlage. Zu frühe Anlagen bedeuten eine Beeinträchtigung des Patienten u. a. durch eine unnötige kardiale Belastung oder negative psychologische Faktoren. Zu späte Anlagen machen zum Dialysebeginn die Verwendung eines CVC notwendig. Auf die Bedeutung der CVC-Dialyseinitiierung insbesondere auf die Letalität der Patienten wird weiter unten eingegangen. Bislang richtet man sich zur Bestimmung des Zeitpunktes zur Vorstellung beim Chirurgen nach der glomerulären Filtrationsrate (GFR). In den meisten Leitlinien liegen die Werte, die Anlass zur Planung einer AVF geben sollten, zwischen 25 bis 30 ml/min. Auf der alleinigen Grundlage der GFR ist

aber letztlich die Vorhersage des Dialysestarts unsicher. Hinzu kommt, dass die GFR zur Festlegung des Dialysebeginns allein nicht ausreichend erscheint (5). Kenntnis über den erwarteten Dialysebeginn sind aber für den Chirurgen bei der Planung des Gefäßzuganges relevant. Ein einfaches Tool, das Nierenversagen vorherzusagen mag dabei die *Kidney Failure Risk Equation* (KFRE) sein (6). Sie inkludiert Faktoren wie das Level der Proteinurie, das Geschlecht, das Alter, die GFR und Blutwerte wie Albumin, Bicarbonat und Calciumphosphat. Das errechnete Risiko gibt in Prozent an, wie wahrscheinlich das vollständige Nierenversagen in 2 oder 5 Jahren anzunehmen ist. Ab einer Wahrscheinlichkeit von 20–40 % in 2 Jahren (KFRE-2) sollte ein Patient zur Anlage eines Dialysezuganges vorgestellt werden (7). Eine retrospektive Analyse aus Portugal an 360 Patienten mit CKD konnte mit der KFRE mit einer *Receiver Operating Curve* (ROC) von 0,9 (95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,86–0,95; $p < 0,001$) mit einer Sensitivität von 91,3 % und einer Spezifität von 71,8 % die Progression zur Dialysepflichtigkeit vorhersagen (8). Die Autoren dieser Arbeit haben die Nutzung der KFRE zur Verbesserung des Timings zur Shunt-Anlage vorgeschlagen. Das *Ontario Renal Network* hat zum Beispiel eine KFRE von 10 % in 2 Jahren als Schwellenwert für das Funding einer multidisziplinären Prädialysebehandlung gewählt. Das *National Institut of Clinical Excellence* (NICE) in Großbritannien hat 2021 für die Empfehlung zur Anbindung an eine nephrologische Versorgung einen Schwellenwert von 5 % in 5 Jahren in ihren CKD-Leitlinien gewählt.

Zwei Publikationen haben sich nun mit der KFRE im Rahmen der Planung von Dialysezugangsanlagen befasst, um damit potentiell das Timing zu optimieren und letztendlich unnötige oder zu frühe Shunt-Anlagen zu vermeiden. In der ersten Studie wurden 203 Patienten (durchschnittliches Alter 62 ± 15 Jahre) analysiert, von denen bei 190 (94,6 %) ein vollständige Datensatz vorlag (9). Einen Gefäßzugang erhielten 156 Patienten (82,1 %), 153 (98,7 %) davon eine AVF. Nur 65,7 % begannen die HD innerhalb der Untersuchungsperiode (Mittleres Follow-up 636 ± 267 Tage). 23,7 % der Patienten, die eine AVF erhielten, erreichten im Follow-up nicht das Endstadium der CKD, also die Dialyse. Die ROC-Analyse für die eGFR, Albumin-zu-Kreatinin-Verhältnis (*Albumin-to-creatinine ratio*, ACR) und KFRE bezüglich der Vorhersage des Dialysebeginns ergab in der Reihenfolge eGFR, ACR und KFRE 0,68 (0,58–0,79), 0,75 (0,65–0,84) und 0,72 (0,62–0,81) nach 3 Monaten; 0,73 (0,65–0,81), 0,70 (0,62–0,78) und 0,75 (0,67–0,81) nach 6 Monaten und 0,65 (0,57–0,72); 0,67 (0,59–0,75) und 0,68 (0,61–0,77) nach 12 Monaten. Daraus schlossen die Autoren, dass der prädiktive Wert der drei Faktoren nur gering ist und die aktuellen Leitlinienempfehlungen zu viele unnötigen Shunt-Anlagen bedingen. Ältere Patienten haben durchschnittlich eine langsamere Progression der CKD. Die GFR trägt dieser Dynamik nicht Rechnung, während in der KFRE-2 das Alter des Patienten einen deutlichen Effekt auf das vorhergesagte Risiko des Nierenversagens hat. In dieser Studie lag die KFRE für > 80-jährige Patienten bei $43 \pm 26,1$ %, für < 44-jährige jedoch bei $76 \pm 19,3$ %. Dieser Unterschied erklärt, warum in den meisten Studien die hohe Anzahl an unnötigen AVF-Anlagen bei älteren Patienten zu sehen ist und die GFR als Schwellenwert für dieses Kollektiv weniger relevant ist.

In einer jüngsten kanadischen Publikation wurden 2.581 Patienten (medianes Alter 71 Jahre, 60 % männlich) retrospektiv analysiert, die eine eGFR < 20 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (KOF) (mediane eGFR 14 ml/min/1,73 m² KOF) aufwiesen und sich für eine HD entschieden haben (10). Innerhalb der Beobachtungsperiode von 2 Jahren haben 60,5 % der

Patienten die HD initiiert, 10,7 % starben und 28,8 % blieben am Leben ohne HD. Die Anwendung der KFRE mit Schwellenwert > 40 % hätte in dieser Evaluation zu einer höheren Rate an Dialysestarts mit Shunt geführt (49 % vs. 58 %; $p < 0,001$) und zu einem signifikant reduzierten Anteil an zu frühen Shunt-Anlagen (31 % vs. 18 %; $p < 0,001$). Diese Studie sieht also durchaus einen potentiellen Nutzen in der Anwendung der KFRE, interpretiert aber die Ergebnisse aufgrund des retrospektiven Ansatzes sehr vorsichtig. Auf jeden Fall rechtfertigt sie eine prospektive Evaluation der KFRE als Hilfestellung für ein optimiertes Timing zur Shunt-Anlage.

In einer jüngsten Studie der *University of Alabama* wurde 380 Patienten (mittleres Alter: 59 ± 14 Jahre, 51 % männlich) in der Prädialyse-Phase in drei Gruppen mit unterschiedlicher eGFR eingeteilt: < 10 , $10-14$ und ≥ 15 ml/min/1,73 m² KOF (11). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Evaluation ohne CVC. Die Chirurgen und Nephrologen entschieden über die Art des Dialysezuganges: AVF (n = 286) vs. AVG (n = 94). In der umfangreichen statistischen Analyse hatten zwei Faktoren die CVC-freie Dialyseinitiierung vorhergesagt: Die AVG-Anlage anstatt AVF (OR 7,68; CI 3,52–16,7) und die eGFR zum Zeitpunkt der Zugangsanlage (OR 1,69; CI 1,15–2,49 pro 5 ml/min/1,73 m² eGFR-Anstieg) ($p < 0,001$). Eine wesentliche Erkenntnis war auch, dass wenn eine KFRE von > 60 % innerhalb von 2 Jahren vorlag, es unwahrscheinlich war, dass diese Patienten ohne CVC die Dialyse beginnen konnten.

Kommentar: Ein Schwellenwert der KFRE zwischen 40 und 60 % innerhalb von 2 Jahren scheint ein sinnvoller Bereich für den Zeitpunkt der AVF-Anlage zu sein. Die KFRE wird aber allenfalls ein kleiner Baustein in den Bemühungen der Optimierung des adäquaten Timings zur Anlage eines Dialysezuganges sein. Der gesamte Entscheidungsprozess ist zu komplex, als dass nur wenige Parameter zusammengefasst in Scores die Frage, wann man einen Shunt anlegt, adäquat beantworten. Neben den Aspekten der Progression der CKD ist auch die Abschätzung der Erfolgchancen einer präemptiv angelegten AVF ein aktuell nicht gelöstes Problem, wie ein Editorial von Wasse und Hentschel nochmal eindrücklich beschreibt (12). Dies unterstreicht einmal mehr die Wichtigkeit einer guten interdisziplinären Absprache zwischen Chirurgen und Nephrologen, aber gleichzeitig auch die Notwendigkeit aller Beteiligten mit der Komplexität des Entscheidungsprozesses vertraut zu sein.

6.2.2 Wahl des Zuganges

Neben der Abschätzung des adäquaten Zeitpunkts für die Anlage eines Dialysezuganges ist auch der Entscheidungsprozess, welches Verfahren für welchen Patienten verwendet werden soll, nicht einfacher geworden. Bestimmte traditionell die Qualität der vorliegenden Gefäßsituation die Auswahl des Zuganges, so sind jetzt viele Aspekte eines individualisierten Auswahlprozesses hinzugekommen („*right access, for the right patient, at the right time*“). Neben einigen „biologischen“ Überlegungen der Zugangswahl spielt in letzter Zeit der Begriff des „*shared decision making*“ also die wesentliche Teilhabe des Patienten und seines Umfeldes an der Therapieentscheidung eine zunehmende Rolle (13). „*Nothing about me without me*“ ersetzt dabei zunehmend das „*doctor knows best*“. Dennoch ist es wichtig, dem Patienten für seine eigene Entscheidung unser Wissen zur Verfügung zu stellen.

Eine immer noch nicht endgültig geklärte Frage ist dabei, ob die Dialyse-Initiierung und auch -Fortsetzung über einen CVC tatsächlich mit einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten assoziiert ist. Hierzu sind in den vorangegangenen Angio Update-Beiträgen immer wieder verschiedenste Publikationen mit durchaus unterschiedlichen Ergebnissen besprochen worden, wobei jedoch die Mehrheit der Studien eine Assoziation zwischen CVC und erhöhter Sterblichkeit dokumentiert hat. Eine retrospektive Auswertung aus den Daten eines argentinischen Zentrums untersuchte den Zusammenhang zwischen CVC-Dialyseinitiierung und frühem (eGFR > 7 ml/min/1,73 m² KOF) oder spätem (eGFR < 7 ml/min/1,73 m² KOF) HD-Beginn (14). Laut argentinischem Dialyseregister initiieren 73,8 % der Patienten die Dialyse mit einem CVC. Die Patienten (n = 503) wurden in vier Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (25,2 %), früher Dialysebeginn mit CVC (ES + C). Gruppe 2 (25,2 %), früher Dialysebeginn mit AVF oder AVG (ES + F/G). Gruppe 3 (22,5 %), später Dialysebeginn mit CVC (LS + C). Gruppe 4 (27 %), später Dialysebeginn mit AVF oder AVG (LS + F/G). Es erfolgte dann ein *Propensity score matching* der Kohorten ES und LS mit jeweils 90 Patienten. Diese wurden dann wiederum aufgeteilt in Gruppen bezüglich ihres Dialysezuganges. Nach dieser statistischen Adjustierung der Gruppen zeigte sich schließlich, dass Patienten mit einem frühen Dialysebeginn mit CVC das größte Sterblichkeitsrisiko hatten. Separiert man allerdings die zwei Variablen (GFR, Gefäßzugang bei Dialysebeginn) bleibt nur die GFR als unabhängiger Prädiktor der Letalität (*Odds ratio* [OR] 1,098; CI 1,021–1,182; $p < 0,01$). Dennoch lässt die abgebildete Kaplan-Meier-Analyse vermuten, dass auch der CVC einen negativen Einfluss auf das Patientenüberleben bei Dialyseinitiierung zu haben scheint.

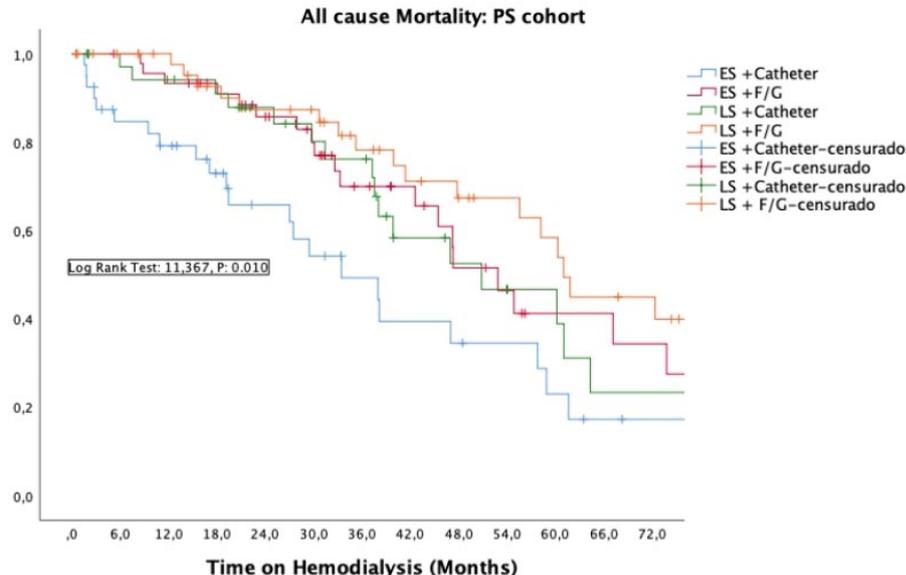


Abb. 1: Kaplan-Meier-Analyse der Gesamt-Sterblichkeit abhängig von der Art des HD-Beginns. Laham G et al., Semin Dial. 2023; 36:294–302. (14)

Warum in der o. g. Studie der Letalitätsunterschied weniger durch die Initiierung der HD mittels CVC bedingt war, mag daran liegen, dass die Patientenpopulation im Durchschnitt noch relativ jung (61 ± 17 Jahre) war. In einer italienischen Arbeit wurden retrospektiv 754 Patienten auf ihr Sterblichkeitsrisiko abhängig von der Art des vorhandenen Dialysezugangs zum Zeitpunkt des Dialysebeginns untersucht (15). In der Gesamtpopulation (Mittelwert des

Lebensalters \pm Standardabweichung [SD]: 68 ± 14 Jahre) war das Sterblichkeitsrisiko signifikant erhöht bei Patienten mit einem temporären CVC (*Hazard ratio* [HR] 1,614; CI 1,247–2,089; $p < 0,0001$), jedoch nicht bei solchen mit einem getunnelten CVC (HR 0,799; CI 0,454–1,407; $p = 0,438$) im Vergleich zur Gruppe mit Shunt (AVF oder AVG). Erstaunlicherweise hatte der getunnelte CVC in der Gruppe der älteren Patienten (> 75 Jahre; $n = 303$) sogar einen protektiven Effekt (OR 0,25; CI 0,1–0,6; $p = 0,021$) gegenüber solchen, die mit einem Shunt (AVF oder AVG) die Dialyse begannen. Hingegen vervielfachte das Vorhandensein einer vaskulären Vorerkrankung (radiologischer oder direkter klinischer Hinweis auf Arteriosklerose) das Letalitätsrisiko (OR 5,11; $p < 0,0001$). Die Autoren sehen also weniger den Gefäßzugang als vielmehr die Komorbiditäten, v. a. vaskuläre Vorerkrankungen, als die Sterblichkeit bestimmenden Faktoren an.

Der Bedeutung des CVC bei älteren Patienten ging eine Analyse des *Korean Renal Data System* (KRDS) an 22.024 HD-Patienten nach (16). Als ältere Patienten wurde solche mit einem Lebensalter > 75 Jahre bezeichnet (28,8 %). Immerhin initiierten nur 21,7 % dieser Patienten mit einem CVC die Dialyse. Der Anteil bei den jüngeren Patienten war jedoch nur 11 % ($p < 0,001$). Die multivariable Auswertung von Risikofaktoren für Versterben in der Patientengruppe > 75 Jahre identifizierte den CVC-Gebrauch als signifikant (HR 2,555; CI 2,02–3,232). Im Gegensatz dazu hatte das Vorliegen einer Krebserkrankung (HR 1,434; CI 1,003–2,052) und die Fähigkeit einer nur teilweisen Selbstversorgung (HR 1,244; CI 1,016–1,525) einen geringeren Effekt auf die Sterblichkeit. Die Studie nutzte den *new Comorbidity Index* (nCI), um die Assoziation zwischen Komorbiditäten und Sterblichkeit bei den älteren Patienten besser diskriminieren zu können. Ein Index von 1–3 hatte ein 22,5 % erhöhtes Sterblichkeitsrisiko zur Folge verglichen mit Patienten, die einen nCI von 0 (= keine relevanten Vorerkrankung) hatten, (HR 1,225; CI 1,022–1,467). Ein nCI > 3 bedingte eine 58,2 % höhere Letalität (HR 1,582; CI 1,213–2,064). Die Studie schlussfolgert sehr vorsichtig, dass das hohe Alter kein Hinderungsgrund zur Dialyseeinleitung sein sollte, vorausgesetzt eine geringe Komorbidität liegt vor. In diesen Fällen sollte möglichst die Anlage eines Shunts (AVF oder AVG) zum Dialysestart erwogen werden.

Kommentar: Die genannten Studien machen deutlich, wie schwierig und heterogen letztlich die Einschätzung der prognostischen Bedeutung des Dialysezuganges zum Zeitpunkt der Dialyseinitiierung ist. Eine wichtige Bedeutung haben dabei sicher auch die Bedingungen und Strukturen der einzelnen Gesundheitssysteme, aus denen die Studien generiert werden. Deswegen ist eine Übertragbarkeit der Daten auf unser System zusätzlich erschwert.

Die langfristigen Vorteile einer AVF gegenüber einem AVG (geringere Infektrate, höhere Offenheitsrate) hatte 2006 in den USA zur *Fistula first*-Initiative (FFI) geführt. Die Datengrundlage für diese Empfehlung basierte auf Studien mit relativ jungen Patientenkollektiven. Mit den Jahren realisierte man jedoch, dass die Patienten mit CKD immer älter wurden und die Nachteile einer AVF (unsichere Maturation, verlängerter CVC-Gebrauch, höhere Interventionsraten) gerade bei den älteren Patienten in den Vordergrund gerieten. Dies hat zu einem selektiveren Vorgehen der Zugangswahl insbesondere der Patienten geführt, die bereits über einen CVC die Dialyse begonnen haben und jetzt vor der Entscheidung einer AVF oder AVG-Anlage stehen. Eine weitere umfangreiche Auswertung der prospektiv erhobenen Daten der *University of Alabama* hat

erstmalig solche Patienten in zwei Zeitabschnitte aufgeteilt (**17**): Periode 1 von 2004–2012 repräsentiert die *Fistula first*-Era (n = 408), Periode 2 von 2013–2019 steht für eine Era des selektiveren Vorgehens mit Vermeiden einer AVF, wenn ein AVF-Versagen wahrscheinlich ist (n = 284). Formale Vorgaben/Kriterien für die Wahl des Dialysezuganges gab es in der Periode 2 nicht. Die Entscheidung, ob eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein AVF-Versagen vorliegt, beruhte auf der Expertise des Klinikers. Patienten in der Periode 2 waren signifikant älter (55 ± 15 Jahre vs. 52 ± 14 Jahre, $p < 0,02$). Die Anlage eines AVG war in der Periode 2 signifikant häufiger als in der Periode 1 (41 % vs. 28 %; $p < 0,001$). In der Periode 1 gab es keinen Unterschied im Alter der Patienten abhängig von der Art der Shunt-Anlage, in der Periode 2 hingegen waren die AVG-Patienten durchschnittlich 10 Jahre älter (61 ± 15 Jahre vs. 51 ± 14 Jahre; $p < 0,001$). Die Frequenz aller Zugangs-bezogenen Prozeduren war signifikant höher bei Patienten mit initialer AVF in Periode 1, aber niedriger in Periode 2. Die Jahre der CVC-Abhängigkeit pro 100 Patientenjahre waren bei Patienten mit AVF in der Periode 1 dreimal höher (23,3 vs. 8,1; $p < 0,001$), jedoch nur noch 30 % höher in der Periode 2 (20,8 vs. 16,0, $p < 0,001$). Von Periode 1 auf Periode 2 ging die CVC-Abhängigkeit bei AVF-Patienten um 11 % zurück, sie verdoppelte sich jedoch für die AVG-Patienten. Die jährlichen Kosten für das Zugangsmanagement gingen im Median von 9.781 \$ in der Periode 1 auf 6.757 \$ in der nachfolgenden Era zurück ($p < 0,001$). Die Arbeitsgruppe aus Birmingham/Alabama sieht in ihren Ergebnissen ein starkes Argument für die selektivere Wahl des Dialysezuganges (AVF vs. AVG) mit größerer Aufmerksamkeit für die Vorteile eines AVG.

Eine Analyse von Daten aus dem französischen *Renal Epidemiology and Information Network* (REIN)-Register schaute ebenfalls auf Patienten, die ihre HD bereits mit einem CVC begonnen haben und anschließend eine AVF oder einen AVG erhielten (**18**). Outcome-Parameter waren die Zeit von der ersten Shunt-Anlage zum Versterben oder einer Hospitalisierung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten. 18.800 Patientendatensätze standen für die Auswertung zur Verfügung. 17.846 Patienten erhielten eine AVF, nur 954 einen AVG. AVG hatten nach *Propensity score matching* ein höheres Risiko für zugangsbedingte Hospitalisierungen (HR 1,39; CI 1,16–1,67), aber nicht für kardiovaskulär-bezogene (HR 1,08; CI 0,88–1,33) oder infektionsbedingte Krankenhausaufnahmen (HR 1,02; CI 0,72–1,45). Das erhöhte Risiko für zugangsbedingte Hospitalisierungen war unabhängig von Risiko-Subgruppen für ein AVF-Versagen. Die Autoren sahen folglich ihre ursprüngliche Hypothese, dass die AVG-Verwendung bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein AVF-Versagen (hohes Alter, weibliches Geschlecht, vaskuläre Komorbiditäten) vorteilhaft sei, nicht bestätigt. Keinen Einfluss hatte die Zugangsart auf die Gesamtletalität der Kollektive.

Welche ungünstigen Auswirkungen die FFI in den USA zeigte, hat nochmals eine retrospektive unizentrische Untersuchung an 401 Patienten mit AVF-Anlage aus den Jahren 2011 bis 2021 dargelegt (19). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 69 ± 15 Jahren. 74 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der AVF-Anlage bereits an der HD. Letztendlich erwies sich bei 52 % der Patienten die AVF-Anlage als sinnlos: 40 % hatten trotz Intervention zur Maturationsunterstützung ein AVF-Versagen, 19 % hatten ihre sekundäre Offenheitsrate nach 6 Monaten verloren und 13 % haben nie die Dialyse begonnen. Insbesondere die Population der > 80-jährigen Patienten war von Komplikationen und einer höheren Sterblichkeit in der FFI-Era betroffen (OR 1,88; CI 1,04–3,39; $p = 0,036$). Insofern hat auch diese Arbeitsgruppe aufgrund

ihrer eigenen Daten eine selektivere Auswahl des Dialysezugangs vor allem bei älteren Patienten vorgeschlagen.

Gerade in der Population der älteren CKD-Patienten wird die Wahl des adäquaten Dialysezuganges in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Eine Meta-Analyse von Studien RCT und non-RCT zum Vergleich des AVF- und AVG-Outcome bei älteren Patienten hat 12 Studien (n = 95.449) zu dieser Frage identifiziert (20). Nur 2 Studien waren prospektiv. Die Mehrzahl der Publikationen benutzte einen *Cut-off* von > 65 Jahren. Ältere Patienten hatten eine signifikant höhere Sterblichkeit (7 Studien; OR 1,23; CI 1,09–1,04; p = 0,001), wenn sie einen AVG erhielten. AVG hatten zusätzlich ein geringeres Zugangsüberleben (2 Studien; HR 1,6; CI 1,54–1,66), aber eine gleiche primäre Offenheitsrate (2 Studien; OR 1,81; CI 0,73–4,49; p = 0,028). Das Maturationsversagen (4 Studien, OR 0,33; CI 0,12–0,91; p = 0,018) und die Infektionsraten (3 Studien; OR 9,74; CI 2,6–36,49; p = 0,012) waren nach AVG-Anlage bei den älteren Patienten erniedrigt. 9 der 12 Studien hatten ein hohes Risiko für einen Bias. Insgesamt schränken die Autoren die Aussagefähigkeit ihrer Analyse selbst sehr stark ein.

Eine jüngste Veröffentlichung von *Medicare*-Patienten durch das *Surveillance and Interventional Network* (VISION) an 13.945 Datensätzen hat das Überleben der Patienten abhängig vom Dialysezugang ausgewertet (21). 80 % aller terminal niereninsuffizienten Patienten werden in den USA durch *Medicare* abgesichert. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren, 56 % waren männlich. Die multivariable Analyse der 5-Jahres-Mortalität identifizierte als Risikofaktoren für ein schlechtes Überleben u. a. den nicht gehfähigen Status (HR 1,67; CI 1,53–1,83; p < 0,001), das kongestive Herzversagen (HR 1,33; CI 1,26–1,41; p < 0,001), die COPD (HR 1,23; CI 1,15–1,31; p < 0,001) und die Anlage eines AVG (HR 1,12; CI 1,02–1,23; p = 0,016). Knapp 63 % (2/3) aller Patienten verstarben innerhalb des 5-Jahres-Beobachtungszeitraums.

Kommentar: Die im Vergleich zu vergangenen Jahren relative hohe Anzahl an Arbeiten zum Thema der Prognoseabschätzung von Patienten in der Prädialysephase und damit zur Wahl des adäquaten Gefäßzuganges spiegelt die als Paradigma-Wechsel bezeichnete Verschiebung von „*Fistula first*“ auf einen individualisierten Prozess der Zugangswahl („*right access for the right patient*“) wider (22,23). Insbesondere die älteren Patienten, die eine immer größere Population bilden, haben dabei ihre eigenen Aspekte des Dialysezuganges, bei denen Lebenserwartung und Lebensqualität eine dominantere Rolle spielen. Bislang wurde diese Thematik nicht in RCTs abgebildet, das sollte sich jedoch in Kürze ändern (NCT04646226).

Obwohl in den meisten neueren Publikationen das Lebensalter der Patienten als wesentlicher Faktor für die Prognoseeinschätzung und damit auch für die Wahl des Dialysezugangs verwendet wird, erscheint dieses Kriterium für den individuellen Patienten zu unpräzise. Für eine genauere Abschätzung der Lebenserwartung bieten Scores, die die Gebrechlichkeit der Patienten („*frailty*“) bestimmen. Möglicherweise lässt sich durch solche Scores eine adäquatere Zugangswahl für den individuelle Patienten treffen. Ein prospektive Kohortenstudie benutzte den PRISMA-7-Gebrechlichkeitsfragebogen um eine Assoziation zwischen Gebrechlichkeit und dem Outcome von AVG und AVF zu überprüfen (24). Ein Patient galt als „*frail*“, wenn er einen Score ≥ 3 erreichte. Abbildung 2 gibt den Index, wie er in der Publikation angewandt wurde, wider. 53 % der Patienten wurden als gebrechlich eingestuft. Im Vergleich von

gebrechlichen zu nicht-gebrechlichen Patienten versagten signifikant mehr AV-Shunts in der „frail“-Gruppe (48 % vs. 5 %; $p = 0,012$). Wenn man nur die AVF miteinander verglichen hat, war auch hier das Maturationsversagen signifikant häufiger bei den gebrechlichen Patienten (60 % vs. 0 %; $p = 0,049$). Für AVG ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied, allerdings waren hier die Zahlen sehr gering („frail“ 1 von 6 vs. „non-frail“ 1 von 4, $p = 0,792$). Die multivariate Analyse ergab eine signifikante Assoziation der Gebrechlichkeit (OR 10,19; CI 1,2–82,25; $p = 0,033$) und des jüngeren Alters (OR 0,953; CI 0,923–0,983; $p = 0,002$) mit dem fehlenden Ausreifen des Dialysezugangs (*Non-Maturation*). Die Daten zeigen neben der Bedeutung des Gebrechlichkeitsscores auch, dass das Alter dennoch der wesentliche Prognosefaktor ist. Das Lebensalter der gebrechlichen Patienten lag im Durchschnitt 16 Jahre höher ($p = 0,001$). Die Autoren folgern aus ihren Daten nicht nur, dass PRISMA-7 ein wichtiges Werkzeug zur Prognosebestimmung von verschiedenen Dialysezugangsoptionen sein kann, sondern auch dass das Thema „Prähabilitation“, das aktuell ein hohes Interesse in chirurgischen Fachgebieten findet, relevant für Patienten vor Dialysebeginn sein sollte.

Question
1. Are you 85 years old or older?
2. Are you male?
3. In general, do you have any health problems that require you to limit your activities ?
4. Do you need someone to help you on a regular basis ?
5. In general, do you have any health problems that require you to stay at home ?
6. In case of need, can you count on someone close to you ?
7. Do you regularly use a cane, a walker or a wheelchair to move about ?

Abb. 2: Evaluation der Patienten-Gebrechlichkeit („*frailty*“) anhand des PRISMA-7-Scores. McDonnell SM et al., J Vasc Surg. 2023. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.022. Epub ahead of print. (24)

Eine weitere, allerdings retrospektive Studie hat Faktoren identifiziert, die das Risiko einer fehlenden AVF-Maturation und das Sterblichkeitsrisiko innerhalb von 2 Jahren nach der Shunt-Anlage vorhersagen sollen (25). Insgesamt wurden 250 AVF angelegt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: REVDEAD (Revision der AVF und/oder Versterben innerhalb von 2 Jahren; $n = 91$) oder NOREVDEAD (keines der Ereignisse; $n = 159$). Zwischen beiden Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Alter, KHK, COPD, Diabetes, Dialysestatus oder pAVK. Unterarm-AVF hatten eine höhere Rate an Revisionen als solche lokalisiert am Oberarm ($p = 0,05$). Die „*frailty*“ wurde anhand des modifizierten „*Risk Analysis Index*“ (RAI: Geschlecht, Komorbiditäten, Residenz-Typ, funktioneller Status) bestimmt. Die Patienten wurden entsprechend dem RAI in nicht gebrechlich (< 30), gebrechlich (30–34) und sehr gebrechlich (≥ 35) kategorisiert. In der REVDEAD-Gruppe waren mehr Patienten gebrechlich (60 % vs. 48 %; $p = 0,05$). Die Gebrechlichkeit (RAI < 30 vs. RAI ≥ 30) hatte keinen Einfluss auf die Notwendigkeit von Revisionen vor der

AVF-Maturation ($p = 0,83$). Adjustiert man jedoch die Daten für die Position der AVF (Unterarm vs. Oberarm) und den präoperativen Venendurchmesser, so findet man bei hoher Gebrechlichkeit ein erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt REVDEAD (OR 1,9; CI 1,1–3,3). Folglich empfehlen die Autoren, wenn man sich bei einem gebrechlichen Patienten für eine AVF entscheidet, diese am Oberarm anzulegen oder eben gleich einen AVG zu wählen.

Kommentar: Die Abschätzung der Gebrechlichkeit ist vermutlich ein wesentlicher Schlüssel für eine gezieltere und damit adäquatere Dialysezugangswahl. Sicher wird es in den nächsten Jahren hierzu mehr Daten geben. Tatsächlich interessant ist in diesem Zusammenhang der Gedanke einer Prähabilitation von gebrechlichen Patienten vor dem Dialysebeginn.

6.2.3 Ultraschall vor AVF-Anlage

Die Bedeutung des präoperativen Ultraschalls (US) wird in Leitlinien unterschiedlich bewertet. Die spanischen Leitlinien zum Dialysegefäßzugang z. B. empfehlen den routinemäßigen US vor einer Shuntanlage, während die aktuelleren Leitlinien der *Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative* (KDOQI)-Leitlinien nur zu einem selektiven Ultraschall bei Patienten mit einem Risiko für ein AVF-Versagen raten. Der Evidenzlage zu diesen unterschiedlichen Empfehlungen ist aktuell eine Meta-Analyse nachgegangen (26). 18 Studien mit 3.655 Patienten konnten hierfür herangezogen werden. Immerhin 6 dieser Studien waren RCTs. Das primäre AVF-Versagen war signifikant seltener nach routinemäßigem US (*Risk reduction* [RR] 0,56; CI 0,37–0,84; $p = 0,002$). Dieser Effekt war in den RCTs noch deutlicher nachweisbar (RR 0,37; CI 0,25–0,54). Eine Steigerung der primären Offenheitsrate der AVF nach einem Jahr war assoziiert mit einem Routine-US (RR 1,33; CI 1,19–1,47; $p = 0,008$; 8 Studien). Zuvor waren 3 weitere Meta-Analysen erfolgt, die jedoch sehr heterogene Ergebnisse, zwei mit fehlendem Effekt des Routine-US, ergaben.

Kommentar: Außer einem vielleicht gering höheren Zeitaufwand kann man eigentlich keinen möglichen Schaden durch einen Routine-US als Gefäßmapping erkennen. Die aktuelle Meta-Analyse lässt aber einen viel größeren Nutzen für den Patienten erkennen. Die KDOQI-Empfehlung ist also aus der Praxis heraus gesehen schwer nachvollziehbar, hängt aber vermutlich auch mit der in Nordamerika immer noch sehr üblichen Praxis des Delegierens dieser Untersuchung zusammen.

Eine zunehmende Bedeutung bekommt neben dem präoperativen US-Mapping die nochmalige Untersuchung nach Einleitung der Narkose/Betäubung unmittelbar vor Operationsbeginn. Eine retrospektive Studie verglich nun diese Art der Untersuchung, die durch den Operateur durchgeführt wird, mit einem präoperativen US, der an eine andere Person delegiert wurde (27). Zielparameter war, ob der intraoperative US den ursprünglichen Operationsplan beeinflussen konnte. Als Nebenkriterium wurde noch geschaut, ob die Art der Betäubung einen Einfluss auf die Venendurchmesser hatte. 222 AVF wurden in die Analyse inkludiert. Zur Maturation der AVF kam es in 83 % der Fälle, allerdings benötigten 64 % des Gesamtkollektivs eine Intervention zur Maturationsunterstützung. Die mittlere Venendurchmesser war im intraoperativen Ultraschall signifikant größer ($3,6 \pm 0,8$ mm vs. $2,5 \pm 0,9$ mm; $p < 0,001$). Der durchschnittliche intraoperative Venendurchmesser gemessen an der gleichen anatomischen Lokalisation war nach Plexusanästhesie im

Vergleich zur Lokalanästhesie nur tendentiell höher ($3,6 \pm 0,8$ mm vs. $3,3 \pm 1,0$ mm; $p = 0,09$). Basierend auf dem präoperativen US hätte 72 % der Patienten an der gleichen anatomischen Stelle ihre AVF erhalten. Hingegen hätten 10 % eine ipsilaterale/kontralaterale Brachio-cephalica AVF anstatt einer distalen Radio-cephalica AVF erhalten. 14 % hätten eine Brachio-basilica AVF anstatt einer AVF mit einer oberflächlichen Vene und 5 % hätten einen AVG angelegt bekommen. Der Unterschied aller Lokalisationsänderungen war hochsignifikant ($p < 0,0001$). Die Maturationsraten zwischen den Kohorten mit AVF in geplanter verglichen mit intraoperativ geänderter Lokalisation waren nicht unterschiedlich (84 % vs. 79 %; $p = 0,2$).

Kommentar: Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals das, was sich in den letzten Jahren in der Literatur abzeichnet, dass man kaum auf einen intraoperativen US nach Einleitung der Betäubung verzichten kann. Drei weitere Publikationen der jüngsten Zeit unterstützen diese Annahme (28–30). Dabei wird zusätzlich auf die positiven Effekte einer Regionalanästhesie in Bezug auf die Zunahme der Venendurchmesser aufmerksam gemacht.

6.3 Shunt-Anlagen

6.3.1 Endovaskuläre AVF-Anlagen (endoAVF)

Zwei aktuelle Übersichtsarbeiten beschreiben nochmal alle gängigen Möglichkeiten einer Shunt-Anlage und ihre wesentlichen Aspekte (1,31). Beide Übersichten gehen dabei auch auf die Möglichkeit einer endoAVF ein. Der Stellenwert der endoAVF wird in diesen Übersichten jedoch durchaus unterschiedlich bewertet. Eine Übersichtsarbeit, die sich mit der Selektion der Patienten für die zwei zur Verfügung stehenden Verfahren der endo AVF befasst und dabei insbesondere die US-Kriterien im Detail beschreibt, spricht sogar von einer „*noninvasive technique*“, was man allerdings in dieser Weise nicht formulieren kann (32). Diskutiert man vielleicht momentan noch über die Notwendigkeit eines präoperativen Ultraschalls bei chirurgischer AVF (Routine vs. selektiv), so ist bei der endoAVF die umfassende sonographische Untersuchung vor einer erfolgreichen Anlage absolute Voraussetzung. Diese Arbeit beschreibt sehr ausführlich und detailliert die einzelnen Schritte und Kriterien, die für die beiden aktuell etablierten endoAVF-Verfahren erforderlich sind.

Zwei weitere Übersichtsarbeit beschreiben die technischen Vorgehensweisen der endoAVF-Verfahren und analysieren die aktuelle Datenlage (33,34). Es wird dabei deutlich gemacht, dass z. Zt. noch kein RCT zum Vergleich mit einer chirurgischen AVF existiert. Die Datenlage wird als inkomplett, und widersprüchlich bezeichnet, sodass keine definitive Empfehlung gegeben werden kann. Insbesondere wird auf die Schwierigkeiten der Shunt-Punktion hingewiesen, die für den Patienten dauerhafte Implikationen hat. Das Dialysepersonal benötigt eine besondere Schulung. Außerdem sollte die Punktion durch US unterstützt werden. Betont wird die Wichtigkeit einer Teamleistung um die endoAVF herum. Was in diesem Zusammenhang eine Teamleistung ausmacht, beschreibt eine zusätzliche Übersicht (35). In dieser wird nochmals auf die Notwendigkeit der durch das Dialysepersonal ausgeführten US-gesteuerten Punktion der endoAVF hingewiesen.

Trotz nicht ausreichender Datenlage und -qualität wurde erneut eine Metaanalyse zur endoAVF erstellt (36). Das „neue“ an dieser Arbeit ist, dass die Auswertung auf Basis der individuellen Patientendaten erfolgte. 18 Studien (6 prospektiv, 12 retrospektiv) konnten 1.863 Patienten auswerten. 5 Studien verglichen die chirurgische AVF mit der endoAVF. Die primäre Offenheitsrate (mittleres Follow-up 10,6 Monate) der endoAVF lag bei 54,01 % (CI 40,69–66,79), die sekundäre bei 87,27 % (CI 81,53–91,42). Die funktionelle Offenheit wurde mit 79,94 % (CI 65,94–89,13) und die Rate an aufgegebenen AVF mit 15,58 % (CI 7,77–28,79) angegeben. Im Vergleich der beiden endoAVF-Verfahren war lediglich die sekundäre Offenheitsrate höher für die unter US mit thermischer Ablation erstellte endoAVF (81,36 %; CI 76,15–85,65 vs. 92,12 % CI 87,94–94,93). Diese hatte auch eine signifikant geringere Rate an aufgegebenen AVF (11,13 %; CI 4,82–23,65 vs. 32,54 %; CI 22,23–44,87). Der Vergleich der chirurgischen AVF mit der endoAVF erbrachte zwar für die primäre (HR 1,27; CI 0,61–2,67) und sekundäre Offenheitsrate (HR 1,25; CI 0,87–1,80) Vorteile des chirurgischen Vorgehens, allerdings erreichte der Effekt keine statistische Signifikanz. Signifikante Vorteile hatte jedoch die endoAVF in Bezug auf das Vorkommen eines Steal-Syndroms (RR 5,91; CI 1,12–31,12) oder einer Wundinfektion (RR 4,19; CI 1,04–16,88). Bedenken muss man dabei jedoch, dass in der Gruppe der chirurgischen AVF hauptsächlich Brachio-cephalica AVF angelegt wurden, während die endoAVF proximale Unterarmfistel repräsentieren, die per se ein geringeres Risiko für ein sog. Steal-Syndrom haben. Exkludiert man die Brachio-cephalica AVF von der Analyse, so bleibt zwar ein relatives Risiko (RR) von 3,1 (CI 0,35–25,69) bestehen, jedoch wird keine statistische Signifikanz des Unterschieds mehr erreicht. Möglicherweise erklärt auch der standardisierte Durchmesser der Anastomose bei der endoAVF einen gewissen Vorteil. Trotz aller statistischen Bemühungen gelingt es auch in dieser Arbeit nicht, den Stellenwert der endoAVF in der Hierarchie der Dialysezugänge zu definieren. Den Autoren bleibt letztendlich auch nur der Aufruf zu weiteren, möglichst randomisierten Studien.

Nicht in der oben genannten Metaanalyse enthalten ist eine retrospektive Untersuchung von 51 endoAVF-Patienten einer einzelnen Institution, die mit 51 zur gleichen Zeit angelegten, zufällig ausgesuchten, chirurgischen AVF verglichen wurden (37). Patienten mit endoAVF hatten eine signifikant geringere Rate eines kongestiven Herzversagens, eine signifikant geringere Häufigkeit einer koronaren Herzerkrankung und waren häufiger von männlichem Geschlecht. Die chirurgische Gruppe hatte eine höhere Rate an geplanten Transpositionen (39 % vs. 6 %; $p < 0,001$). Wenn man alle Maturationsunterstützende Prozeduren zusammengefasst hat, hatten die endoAVF eine höhere Rate an solchen Eingriffen, ohne jedoch ein Signifikanz-Niveau zu erreichen (76 % vs. 53 %; $p = 0,692$). Exkludiert man geplante sekundäre Transpositionen, benötigten die endoAVF signifikant mehr solcher Prozeduren (74 % vs. 24 %; $p < 0,001$): Angioplastien (60 % vs. 29 %; $p = 0,002$), Seitenast-Ligaturen (24 % vs. 2 %; $p = 0,001$) oder Embolisierungen von venösen Seitenästen (22 % vs. 2 %; $p < 0,002$). Die Zeitspanne bis der CVC der HD-Patienten entfernt werden konnte, war nicht unterschiedlich (log rank $p = 0,46$). Man schloss aus den Daten eine gleichwertige Nutzbarkeit der endoAVF im Vergleich zu ihrem chirurgischen Pendant, jedoch dies nur unter einem höheren Aufwand durch Maturationsunterstützende Prozeduren. Aus diesem Grunde kann man nicht erkennen, dass die endoAVF die chirurgische AVF ersetzt. Auch durch diese Studie lässt sich der Stellenwert der endoAVF nicht besser definieren (Kommentar in (38)).

In einer retrospektiven Untersuchung wurde die endoAVF (beide aktuell erhältlichen Verfahren) mit der chirurgischen AVF aus der Perspektive des Patienten verglichen (39). Benutzt wurde ein Fragebogen (*Vascular Access Questionnaire*) mit 17 Parametern zum Dialysezugang. Dem Vergleich dienten 13 endoAVF und 331 chirurgische AVF. Lediglich bezüglich des Parameters „Schmerz“ in Zusammenhang mit dem Gefäßzugang ergaben sich für die chirurgischen AVF signifikante Vorteile im Scoring (0,46 vs. 0,28; $p = 0,04$). Auch bezüglich der Fragen: „Ist Ihr Zugang einfach zu benutzen?“, „Sind Sie zufrieden mit Ihrem Zugang?“, „Würden Sie Ihren Zugang weiterempfehlen?“ verhielten sich beide AVF-Modalitäten gleich. Die Autoren schließen mit dem Satz aus der Patientensicht: „*A fistula is a fistula and cannulation is cannulation.*“

Kommentar: Alle aktuellen Studien zeichnen sich dadurch aus, dass die initiale Euphorie in den Publikationen der ersten Jahre einem mehr realistischen Bild der endoAVF gewichen ist. Eine Bestimmung des Stellenwertes dieser Verfahren ist nach wie vor kaum möglich. Eine Ankündigung für eine Debatte über diese Verfahren benutzt sogar die Frage, ob es sich um ein gescheitertes Experiment handelt. In der sachlichen Bewertung würde man sicher momentan nicht so weit gehen, aber definitiv sind die Ergebnisse von RCTs (NCT 04404985 und NCT05654103) unbedingt von Nöten.

6.3.2 AV-Anastomosen-Supportdevice

Seit mehreren Jahren gibt es eine europäische Zulassung für ein AV-Anastomosen-Supportdevice, das zunächst für Brachio-cephalica, später auch für Radio-cephalica AVF erhältlich wurde. In vergangenen Angio Update-Beiträgen wurde regelmäßig auf die Datenlage zu diesem System, das die Maturation der AVF durch eine günstigere Hämodynamik an der Anastomose verbessern soll, eingegangen. Jetzt ist die Studie für den Zulassungsprozess zum US-amerikanischen Markt erschienen (40). In dieser wurden an 16 Zentren insgesamt 144 Patienten eingeschlossen. Es wurden 129 Brachio-cephalica AVF und nur 15 Radio-cephalica AVF angelegt und prospektiv verfolgt. Der primäre Endpunkt war die primäre Offenheitsrate nach 6 Monaten. Patienten > 80 Jahre wurden ausgeschlossen. Man verglich die Daten gegen ein sogenanntes „*performance goal*“ (PG) von 55 %. Diese wurde von der Herstellerfirma aus Daten der Literatur errechnet. 5 Studien mit 966 Patienten blieben für das PG übrig. Die größte dieser Studien, die aus dem Jahre 2008 stammt, hat immerhin zu 50,8 % zum PG beigetragen. In dieser Arbeit besteht das Kollektiv jedoch zu 59,2 % aus Patienten mit Unterarm-AVF. In einem sehr komplex beschriebenen Verfahren wurde dann das PG von 54,7 % (CI 49,5–59,7 %) errechnet. Die primäre Offenheitsrate nach 6 Monaten lag bei allen Patienten mit dem Anastomosensupport bei 66 % ($p < 0,021$ im Vergleich zum PG). Die kumulative Offenheitsrate lag nach 2 Jahren bei 76,6 % (CI 67,9–83,4 %). Eine physiologische Maturation (Flussvolumen 500 ml/min, Durchmesser 5 mm) wurde bei 92,4 % der AVF erreicht. Der Ausgangsvenendurchmesser vor AVF-Anlage wurde mit 3,95 mm (2,3–7,8) gemessen. Die Interventionsrate im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren war 1,07 (CI 0,93–1,21)/Patientenjahr. Die Schlussfolgerung in der Studie ist sehr euphorisch und spricht von sehr vielversprechenden Aussichten, die Funktion der AVF zu verbessern und begründet dies u. a. mit einem verbesserten Outcome im Vergleich zu traditionellen AVF.

Kommentar: Die Daten dieser Publikation haben zur Zulassung des Anastomosen-Supportdevices in den USA beigetragen. In Bezug auf die Sicherheit der Anwendung kann man die Ergebnisse auch als nachvollziehbar bezeichnen. Die Schlussfolgerung einer Überlegenheit zur traditionellen AVF („*improved outcome*“) erscheint aber aufgrund des Studienaufbaus (PG als Vergleichsgruppe) sehr zweifelhaft. Hierfür bedarf es sicherlich besserer Vergleichskollektive z. B. in Form eines multizentrischen unabhängigen RCT.

6.4 Maturation von AVF

6.4.1 Pathophysiology der AVF-Non-Maturation

Der Mechanismus der AVF-Maturation ist bislang nicht vollständig verstanden. Klar ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, welches lokale und systemische Komponenten beinhaltet. Ein Editorial zu einer sehr komplexen Untersuchung mit Computersimulationen der Flussdynamiken an AVF-Anastomosen fasst die Faktoren, die zu einer Non-Maturation potentiell betragen können, zusammen (41,42). Im Vordergrund steht dabei die Assoziation zwischen Scherkräften an der Gefäßwand und dem Remodeling der AVF. Das Verständnis dieser Mechanismen mag weitere Aufschlüsse über die Zusammenhänge von verschiedenen Anastomosenkonfigurationen (inklusive Anastomosensupport) und der Maturation von AVF geben. Ein Beispiel für eine besondere Anastomosenkonfiguration ist die sogenannte RADAR-Anastomose, bei der nicht die Vena cephalica, wie sonst üblich, seitlich an die Arteria radialis anastomosiert wird, sondern die A. radialis seitlich an die V. cephalica (43). Günstige klinische Ergebnisse mit dieser Anastomose wurden im Angio Update 2017 gezeigt. In einer experimentellen, hauptsächlich mathematischen Simulation wurden nun die hämodynamischen Grundlagen und die mögliche Beeinflussung auf die Scherkräfte an der Gefäßwand und das Remodelling der AVF erforscht. In diesem Model wurden ebenfalls systemische Faktoren wie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer Anämie und eines arteriellen Hypertonus eingebracht. Die RADAR-Technik zeigte eine überlegene Performance verglichen mit der Standard-AVF-Anastomose, indem sie adäquate Scherkräfte in kritischen Regionen ausübt und damit das Risiko einer Wandschädigung minimiert. Weitere klinische Studien zur RADAR-Anastomose fehlen allerdings aktuell.

6.4.2 Beeinflussung der AVF-Maturation

Non-Maturationen betreffen in einzelnen Studien über die Hälfte von neu angelegten AVF. Unterschiedliche Angaben über Non-Maturationsraten sind u. a. durch die sehr variabel angewandten Definitionen einer Shunt-Ausreifung begründet. Eine aktuelle Übersichtsarbeit fasst die verschiedenen, in der Literatur aufgeführten Maturationskriterien zusammen (44). Ferner beschreibt die Arbeit unterschiedliche endovaskuläre Methoden, die die zugrundeliegenden Mechanismen der Non-Maturation adressiert. Umschriebene Shuntstenosen werden durch Ultraschall detektiert und durch PTA behandelt. Venenseitenäste, die das Flussvolumen der eigentlichen Shuntvene reduzieren, werden durch Embolisation mit Spiralen (*Coils*) okkludiert. Schmal-kalibrige Shuntvenen können durch repetitive langstreckige Ballondilatationen zur Ausreifung

gebracht werden (*balloon assisted maturation*, BAM). Eine kleine retrospektive Studie an 38 Patienten, die eine BAM bei kleinem Kaliber der Shuntvene (< 3 mm) erhielten, zeigte eine erfolgreiche Ausreifung bei 36 AVF (45). Die wiederholte Anwendung der BAM führte jedoch zu einem signifikanten höheren Verlust der primären Offenheit (HR 2,88; CI 1,09–7,63; $p = 0,033$). Während die Autoren dieser kleinen Studie BAM als „relativ“ effektiv und sicher ansehen, wird diese Methode in der Übersichtsarbeit allenfalls als letzte Möglichkeit zur Erweiterung von ansonsten nicht ausreifenden Shuntvenen angesehen.

Patienten, die nicht frühzeitig für eine HD vorbereitet wurden, benötigen zur Dialyseinitiierung einen CVC und erhalten oft gleichzeitig oder zeitnah eine AVF. Dabei stellt sich immer wieder die Frage, ob ein CVC ipsilateral zur AVF die Maturation der AVF negativ beeinflusst. Eine Meta-Analyse hat nun die verfügbaren Daten aus 4 Studien zu diesem Thema ausgewertet (46). Insgesamt 763 Patienten wurden inkludiert. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die funktionelle AVF-Maturation (OR 1,49; CI 0,64–3,47), die assistierte Maturation (OR 0,59; CI 0,29–1,58) oder das AVF-Versagen (OR 0,67; CI 0,29–1,58).

Kommentar: Ein CVC ipsilateral zur AVF-Anlage lässt sich sicher nicht immer vermeiden. Dennoch würde man aber eher auf die kontralaterale Seite ausweichen. Es bleibt aber auch bei dieser Frage eine sehr individuelle Entscheidung, die verschiedene Faktoren (Gefäßsituation, Präferenz des Patienten, erwartete Dauer der Maturation etc.) berücksichtigen sollte.

6.5 Shuntkomplikationen

Die meisten Shuntkomplikationen wie Stenosen, Thrombosen oder Aneurysmen stellen keine Besonderheit in der vaskulären Medizin dar. Dennoch weist der Dialysezugang spezifische Problemkonstellationen wie z. B. einen zu hohen Shuntfluss (*high low access*), eine Shuntinduzierte/-assoziierte Handischämie (SIHI) oder ein sogenanntes *coronary steal syndrome* (CSS) auf (47). Die Behandlung solcher Komplikationen kommt in der Praxis um ein Vielfaches häufiger vor als primäre Shunt-Anlagen und erfordert sowohl konventionell chirurgische als auch endovaskuläre Fähigkeiten.

6.5.1 Shuntstenosen

Stenosen von AVF als häufigste Shuntkomplikation werden in der Regel durch eine Flussdysfunktion des Gefäßzuganges während der Dialyse auffällig. Nicht immer gelingt es jedoch diese frühzeitig zu detektieren, sodass letztlich eine AVF-Thrombose resultiert. Eine prospektive Beobachtungsstudie (SHUNT-Studie) an 101 HD-Patienten versuchte durch regelmäßiges Monitoring von Routine-Dialyseparametern (Rezirkulationsmessung durch Bluttemperaturbestimmung, Kt/v Onlinemessung) ein drohendes AVF-Versagen vorherzusagen (48). Hiermit gelang es jedoch nicht, eine akzeptable Sensitivität oder Spezifität zu erreichen, was die Schwierigkeit des frühzeitigen Erkennens einer Flussdysfunktion und damit einer Shuntstenose unterstreicht. Bei Verdacht auf eine Flussdysfunktion sollte eine Duplex-Sonographie erfolgen. Zwei Übersichtsarbeiten beschreiben die Techniken und Kriterien für eine solche funktionelle Bildgebung (49,50).

Die überwiegende Zahl an Shuntstenosen werden endovaskulär behandelt. Eine eigene Übersichtsarbeit hat kürzlich den aktuellen Stand der Ergebnisse der endoluminalen Möglichkeiten der Shuntintervention dargestellt (51).

6.5.1.1 *Cutting-balloon* (CB) vs. Standard-PTA

Cutting balloons (CB) werden schon seit fast 30 Jahren am Dialysezugang eingesetzt (51,52). Sie sollen durch ein gezieltes Einschneiden der Stenose das Barotrauma der Aufdehnung reduzieren und damit den Stimulus für die Entwicklung der intimalen Hyperplasie absenken. In der Vergangenheit wurden im *Angio Update* bereits (2014, 2015 und 2026) entsprechende Vergleiche des CB zur konventionellen PTA mehrfach dargestellt. Konklusive Ergebnisse bezüglich ihrer Effektivität gab es jedoch noch nicht (51). Ein aktueller RCT hat nun nochmal einen Vergleich der Methoden an 122 Patienten mit Rezidiv-Stenosen von AVF durchgeführt (53). Alle Patienten mussten in den letzten 6 Monaten bereits eine Standard-PTA ihrer Stenose erhalten haben. Der CB (n = 60) wurde ohne zusätzliche Anwendung eines konventionellen oder Hochdruck-Ballons benutzt. 66 % der Stenosen lagen in der Anastomosenregion. Anatomischer Erfolg (< 30 % residuale Stenose) bestand für den CB bei 65 % der Interventionen gegenüber 56 % in der Kontrollgruppe. Der Inflationsdruck war $7,0 \pm 1,9$ ATM für den CB und $12,6 \pm 2,6$ ATM für den Standard-Ballon ($p < 0,0001$). Die mittlere Schmerzangabe war ebenfalls signifikant niedriger mit dem CB (40 ± 25 vs. 59 ± 29 ; $p = 0,0002$). Die primäre Offenheitsrate der behandelten Läsion lag nach 6 Monaten für den CB bei 33,3 % vs. 16,1 % in der Kontrollgruppe (HR 0,5; CI 0,33–0,77; $p = 0,00171$). Ähnlich sieht es für die Offenheitsrate des gesamten Dialysezuganges (HR 0,51; CI 0,33–0,78; $p = 0,002$) aus. Komplikationsraten unterschieden sich nicht ($p = 0,97$). Die Diskussion dieser Arbeit macht richtigerweise darauf aufmerksam, dass es sich um Stenosen mit hoher Neigung zum erneuten Rezidiv handelt, was die Daten auch belegen. Auch sind relativ kleinere Gefäßdurchmesser behandelt worden (45 bzw. 48 % der Ballons hatten einen Durchmesser von 5 mm), was am hohen Anteil an distalen AVF in der ausschließlich japanischen Population liegen mag. Dennoch bestätigt sich in dieser Arbeit der Mechanismus des CB: Geringeres Dilatations-/Barotrauma → geringere Rezidivneigung.

6.5.1.2 Medikamenten-freisetzende Ballons (*drug eluting balloon*, DEB)

Einfache PTA mit Standard-Ballons an Dialysehunts haben eine ausgeprägte Neigung zu Rezidivstenosen mit einer primären Offenheitsrate nach 1 Jahr zwischen 20–50 % (54). Medikamenten-freisetzende Ballons (*drug eluting balloon*, DEB) sollen durch topische antiproliferative Effekte auf die Gefäßwand die Neu-Bildung einer intimalen Hyperplasie und damit einer Rezidiv-Stenose verhindern (55). Dieses Konzept wird bei der Behandlung von Shuntstenosen seit Jahren in zahlreichen Studien untersucht (56). Mittlerweile ist hierzu die 11. Meta-Analyse publiziert worden (57). Diese analysierte 15 RCTs mit 1.525 Patienten mit Stenosen von hauptsächlich AVF. Im Vergleich zur PTA mit einem Standard-Ballon hatte der DEB eine signifikant höhere primäre Offenheit nach 6 Monaten (OR 2,31; CI 1,69–3,15; $p < 0,01$) und nach 12 Monaten (OR 2,09; CI 1,5–2,91; $p < 0,01$). Diese Arbeit hatte auch den Ansatz, Unterschiede abhängig von der geographischen Lage der Studiendurchführung herauszufinden, ohne jedoch zu bedenken, dass einige Studien international multizentrisch stattfanden. Ein individuelle Datenbetrachtung stand jedoch nicht zur Verfügung.

Die Autoren berichten ferner von AVF-Stenosen, haben jedoch auch Studien mit Stenosen von AVG eingeschlossen, ohne dies genau zu differenzieren.

Kommentar: Diese Meta-Analyse aus China trägt nichts zu dem bei, was wir nicht ohnehin schon wissen: Der DEB verzögert das Auftreten von AVF-Rezidivstenosen, verhindert sie aber nicht. Unterstützt wird diese Aussage auch durch einen weiteren, kürzlich erschienenen RCT mit 244 Patienten, sowie die jetzt auch publizierten 3-Jahres-Daten des bislang größten RCT (58,59). Der tatsächliche klinische Nutzen des DEB (u. a. Kosteneffektivität, Einfluss auf Lebensqualität und Sterblichkeit) ist aber weiterhin unklar. Die aktuelle Meta-Analyse scheint wegen ihrer fachlichen Ungenauigkeit hauptsächlich von Statistikern angefertigt worden zu sein und man fragt sich, ob mittlerweile künstliche Intelligenz vermehrt bei der Publikationserstellung Anwendung findet. Der Name „Meta-Analyse“ garantiert offensichtlich eine Veröffentlichung.

DEB finden routinemäßige Anwendung bei Instent-Stenosen in der pAVK- und KHK-Behandlung. Die Datenlage zum DEB bei Stenosen von Stentgrafts in einem Dialysezugang ist jedoch sehr limitiert, insbesondere existiert bislang diesbezüglich kein RCT. Ein kleiner RCT mit 40 Patienten hat nun den Effekt des DEB bei Instent-Stenosen von Stentgrafts in dysfunktionellen Dialysezugängen (AVF: n = 13; AVG: n = 27) evaluiert (**60**). Angiographisches Einschlusskriterium waren dabei > 50 % Stenosen im Stentgraft oder an den Stentgraftkanten. Darüber hinaus musste zunächst eine erfolgreiche Standard-PTA erfolgt sein (residuale Stenose < 30 %), bevor man den DEB oder den Kontroll-Ballon applizierte. Die Patienten erhielten eine Monotherapie mit ASS als Antikoagulation. Primärer Endpunkt war die angiographische Bestimmung des Verlustes des späten minimalen Lumen-Diameters (*minimal lumen diameter*, MLD) nach 6 Monaten. Dieser war signifikant geringer unter Verwendung des DEB ($1,82 \pm 1,83$ mm vs. $3,63 \pm 1,08$ mm; $p = 0,001$). Die primäre Offenheit als einer der sekundären Endpunkte lag bei 159 ± 49 Tage für den DEB im Vergleich zu 93 ± 67 Tage ($p = 0,008$). Die primäre Offenheit des Dialysezuganges unterschied sich nicht signifikant innerhalb der 6 Monate nach Intervention (DEB: 110 ± 64 Tage vs. Kontrolle: 76 ± 60 Tage, $p = 0,13$). Nach Adjustierung für das Dialysealter, Zugangstyp und Lokalisation der Läsion blieb der DEB ein negativer Prädiktor für den Verlust der primären Offenheit (HR 0,19; CI 0,05–0,81; $p = 0,025$). Die sekundäre Offenheit unterschied sich nicht. Kritikpunkt an dieser Studie ist das heterogene Kollektiv aus unterschiedlichen Stentgrafts, Stenoselokalisationen und Zugangstypen, die bei der geringen Teilnehmerzahl ein nicht unerhebliches Risiko für einen Bias beinhaltet. Die statistischen Unterschiede lassen jedoch die Aussage zu, dass der DEB auch in dieser Indikation einen biologischen Effekt zu haben scheint, dessen wirklicher klinischer Nutzen jedoch noch zu bestimmen ist.

6.5.1.3 Stents und Stentgrafts

Stents und Stentgrafts stellen eine wichtige Ergänzung des endovaskulären Armentariums bei der Behandlung von Shuntstenosen dar. Für „*bare metal stents*“, also Stents ohne Umhüllung ist die Datenlage trotz ihres vielfachen Einsatzes sehr gering (51,61,62).

Die Langzeit-Ergebnisse mit einem sehr flexiblen Nitinol-Stent mit hoher Radialkraft („*Interwoven stent*“, IW-Stent oder auch Biomimetic-Stent genannt), der v. a. für Bewegungssegmente bei der pAVK-Behandlung verwendet wird,

liegen nun für die Anwendung bei anastomosennahen Stenosen (sogenannte Typ 1 Stenosen) bei Radio-cephalica AVF vor (63). In dieser Fallserie von 59 Patienten wurde eine primäre Offenheitsrate der Zielläsion von immerhin 46,2 % nach 3 Jahren gesehen. Eine weitere Fallserie an 20 Patienten nutzte den IW-Stent zur Behandlung von Rezidivstenosen in Prothesenshunts (Typ 2 Stenosen) und sahen dabei interessanterweise keine Stentfrakturen/-läsionen in den Punktionssegmenten der Prothese (64). Die sekundäre Offenheitsrate der Prothese nach 18 Monaten lag bei 89 %.

Besonders interessant erschien auch ein Studien-Ansatz, der die Behandlung an der Cephalica-Bogenstenose, also einer rigiden Einengung im Bewegungssegment, evaluiert (NCT03891693). Erste Ergebnisse dieser einarmigen Studie an 20 Patienten mit gleichzeitiger DEB-Applikation und IW-Stent sind jetzt veröffentlicht worden (65). Hauptindikation für die Intervention waren Re-Stenosen (100 %) die hohe venöse Druckwerte verursachten (45 %). Der technische Erfolg der Intervention lag bei 100 %. Die primäre Offenheit der Ziel-Läsion nach 6 Monaten wurde mit 55 % und nach 12 Monaten nur mit 31 % angegeben. Die durchschnittliche Zeit bis zur nächsten Re-Intervention war 170 ± 82 Tage. Die Autoren bezeichnen ihre Ergebnisse selbst als suboptimal und machen eine heftige entzündliche Reaktion, induziert durch das duale endovaskuläre Vorgehen, dafür verantwortlich.

Kommentar: Bedenkt man die Rigidität und auch die Lokalisation mancher Shuntstenosen, ist die Anwendung des IW-Stents, der nicht für den Dialysezugang zugelassen ist, sicherlich ein interessanter Ansatz. Bislang sind die wenigen Outcome-Daten jedoch kontrovers, sodass weitere Studien, auch in Form von RCTs, erforderlich sind.

Ebenfalls in einer ersten Evaluation an der AVF befinden sich Medikamenten-freisetzende Stents (*drug eluting stent*, DES). Eine multizentrische Beobachtungsstudie (ELUDIA-Studie) hat 23 Patienten nachverfolgt, die in eine dysfunktionelle AVF mit singulärer, > 50%iger Residual-Stenose nach Standard-PTA einen DES erhielten (66). 12 Stenosen waren anastomosennah, 9 befanden sich in der Ausflussvene und 2 waren im Cephalica-Bogen lokalisiert. Kein Stent befand sich also in der aktiven Punktionszone. Die errechnete primäre Offenheitsrate nach 1 Jahr lag für den Stent bei 91,3 % und nach 2 Jahren bei 80,6 %. Für den gesamten Zugang war diese nach 2 Jahren 65,1 %. Diese Ergebnisse kann man dann wirklich als vielversprechend bezeichnen.

Für die Verwendung von Stentgrafts am Dialysezugang existiert eine deutlich bessere Datenlage als für *bare metal stents*. Etablierte Indikationen sind Stenosen von protheto-venösen Anastomosen, Instent-Rezidivstenosen, Cephalica-Bogen-Stenosen und Perforationen nach PTA. Die Ergebnisse der größeren RCTs aus den vergangenen Jahren fassen nochmal eine kompetente Übersichtsarbeit zusammen (67). Hierin reiht sich nun ein weiterer RCT ein (AVeNEW-Studie) (68). Ähnlich wie in der zuvor besprochenen ELUDIA-Studie wurden Patienten (n = 142) mit > 50%igen AVF-Stenosen und konsekutiver Dysfunktion eingeschlossen. Die Stenosen mussten allerdings nicht singulär sein. Das stenotische Areal durfte nicht ≥ 9 cm sein und nicht in der Ellenbeuge, im Punktionssegment oder in den zentralen Venenabschnitten liegen. Als primärer Endpunkt galt die primäre Offenheit der Zielläsion nach 6 Monaten. Definiert wurde die Offenheit als Intervall von der primären Intervention bis zur klinisch begründeten Re-Intervention an der Zielläsion oder ≤ 5 mm davon entfernt. Als Kontroll-Gruppe zum Stentgraft diente eine Standard-PTA (auch mit

Hochdruck-Ballon, aber kein DEB, Cutting- oder Scoring-Ballon). Nach 6 Monaten ergab sich ein signifikanter Vorteil in der primären Offenheitsrate für den Stentgraft (78,7 % vs. 47,9 %; $p < 0,001$) bezogen auf die Zielläsion. Keinen signifikanten Unterschied konnte man in der primären Offenheitsrate des gesamten Gefäßzuganges nach 6 Monaten feststellen (Stentgraft: 50,7 % vs. Kontrolle: 43,8 %; $p = 0,085$). Es wurden 2 Stentgraft-bezogene Komplikationen nach 6 Monaten dokumentiert. Bei beiden handelte es sich um Stent-kompressionen am Cephalica-Bogen oder der Einmündung der V. cephalica in die V. axillaris. Die kumulative Offenheit des Dialysezuganges nach 2 Jahren war bei beiden Gruppen hoch (Stentgraft: 91,3 % vs. Kontrolle: 92,7 %). Von den Autoren wurde die Anwendung des Stentgrafts als überlegen der alleinigen PTA in Bezug auf die Zielläsion angesehen, aber der Benefit für den Patienten nur als mäßig bezeichnet.

Kommentar: Stentgrafts haben bei der Behandlung von Shuntstenosen eine herausragende Bedeutung erlangt. Dies äußert sich auch darin, dass im Gegensatz zu *bare metal stents* Stentgrafts speziell für die Anwendung am Dialysezugang entwickelt wurden. Die aktuelle Evidenzlage erlaubt sicher den primären Einsatz von Stentgrafts bei der Behandlung von Stenosen an prothetischen Anastomosen. Zu welchem Zeitpunkt (primär vs. sekundär nach vorangegangenen Interventionen) ein Stentgraft z. B. bei der Behandlung in der Cephalica-Bogen-Stenose oder auch in der zentralvenösen Stenose angewandt werden soll, ist aktuell noch nicht genau definiert. Zu bedenken ist dabei, dass der Stentgraft erhebliche Kosten verursacht und in manchen Applikationen, wie in der AVeNEW-Studie gezeigt, der eigentliche Benefit für den Patienten möglicherweise eher bescheiden ausfällt. Für einen weiteren neueren Stentgraft mit impermeabler Membran (erstmalig vorgestellt im Angio Update 2022), der insbesondere für die Anwendung am Dialysezugang zugelassen wurde, wurde nun ein Register aufgelegt (WRAP-Register), das Daten von 500 Patienten beinhalten soll (68). Ferner läuft zu diesem Stentgraft ein RCT (WAVE-Studie, NCT04540302).

6.5.2 Shunt-induzierte/-assoziierte Handischämie (SIHI)

Die Shunt-induzierte/-assoziierte Handischämie (SIHI) ist eine schwerwiegende, aber eher seltene Komplikation eines Dialysezuganges. Aus diesem Grunde ist die Literatur zu diesem Thema weniger umfangreich. Eine aktuelle Übersichtsarbeit hat nochmals sehr illustrativ die Pathophysiologie, die Diagnostik aber auch die verschiedenen Therapieverfahren aufgearbeitet und zu einem Behandlungsalgorithmus zusammengestellt (69). Auch das wichtige Thema der SIHI-Prävention wurde in dieser Arbeit aufgegriffen. Als Fazit aus dieser Übersichtsarbeit kann man entnehmen, dass die Behandlung der SIHI sehr individuell an die Pathophysiologie und den Patientenstatus angepasst werden muss und nicht ein bestimmtes Verfahren den Therapiestandard darstellt. Ferner wurde auf die Assoziation der SIHI mit einer deutlich erhöhten Mortalität der Patienten aufmerksam gemacht. So sterben bis zu 79 % aller Patienten nach Diagnosestellung einer SIHI innerhalb von 5 Jahren.

Die *University of Alabama* hat eine retrospektive Untersuchung von 1.516 Patienten nach Anlage einer AVF oder eines AVG im Zeitraum von 2011–2020 bezüglich der Inzidenz der SIHI durchgeführt (70). 1,9 % der Patienten entwickelten im Untersuchungszeitraum eine SIHI, die einer chirurgischen Intervention bedurfte. Milde Formen der SIHI, die konservativ behandelt wurden,

wurden nicht erfasst. Es entwickelten 0,2 % der Patienten mit Unterarm-AVF, 0,9 % mit Oberarm-AVF, 2,4 % mit Unterarm-AVG, 2,2 % mit Oberarm-AVG und 2,8 % mit AVG an der unteren Extremität eine SIHI. Die multivariate Analyse identifizierte 3 Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation: Das weibliche Geschlecht (OR 3,64; CI 1,52–8,72), die pAVK (OR 6,28; CI 2,84–13,87) und die KHK (OR 2,37; CI 1,08–5,23, jeweils $p < 0,001$). Die Zeit von der AV-Zugangsanlage bis zum Auftreten der SIHI war im Median signifikant kürzer nach AVG im Vergleich zur AVF (19 Tage vs. 383 Tage; $p = 0,02$). Diese Arbeit analysiert in der Diskussion noch die Literatur zur SIHI anhand von 8 weiteren Arbeiten. Nur eine dieser Arbeiten ist jedoch prospektiv.

Kommentar: Auch diese retrospektive Studie geht in keiner Weise auf den bereits erwähnten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer SIHI und einer hohen Mortalität der Patienten ein. Diese Komplikation ist aber durchaus als „*Malum signum*“ zu werten. Es erscheint ausgesprochen wichtig, die Anwendung von komplexen operativen Korrekturverfahren auch von der Gesamtprognose des Patienten abhängig zu machen, ebenso wie wir es ja bei der Wahl des adäquaten Dialysezugangs (so oben) anstreben. Auch das dazugehörige Editorial kommentiert diesen wichtigen Zusammenhang nicht (71).

6.5.3 AV-Shunts und kardiale Implikationen

6.5.3.1 Herzinsuffizienz und Shunt-Outcome

Eine retrospektive Untersuchung befasste sich mit dem Einfluss einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (CHF) auf die Offenheitsraten von AVF und AVG (72). Es wurde eine Gruppe mit Herzinsuffizienz basierend auf der klinischen Diagnose und einer Echokardiographie gebildet, sowie eine Gruppe ohne CHF (non-CHF). Die CHF-Gruppe wurde noch in eine Subgruppe mit Ejektionsfraktion $< 50\%$ (HFrEF) und eine mit $> 50\%$ (HFpEF) aufgeteilt. Es wurden alle HFrEF-Patienten eingeschlossen ($n = 67$) und mit einem zufällig gebildeten Kollektiv von HFpEF ($n = 89$) und non-CHF ($n = 83$) verglichen. Dabei unterschieden sich zwischen den CHF und non-CHF weder die primäre noch die sekundäre Offenheitsrate der AV-Shunts nach 1 Jahr (primäre Offenheit: 46 % vs. 52 %; sekundäre Offenheit: 92 % vs. 89 %). Nach Stratifizierung in die Subgruppen zeigte sich für die primäre Offenheit zwar ein Unterschied zu Ungunsten der HFrEF-Patienten (38 % vs. 51 %), dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Anders stellte sich dies für die sekundäre Offenheitsrate dar, die signifikant niedriger in der HFrEF-Subgruppe (86 % vs. 93 %; $p = 0,029$) war. Ferner wurde die Offenheit der Shunts in der CHF-Gruppe bezüglich einer AVF vs. einem AVG verglichen. Nur 14 Patienten in der CHF-Gruppe erhielten einen AVG. Sowohl die primäre (AVG: 23 % vs. AVF: 49 %; $p < 0,0001$), als auch die sekundäre Offenheitsrate (AVG: 62 % vs. AVF: 95 %; $p < 0,0001$) waren signifikant niedriger mit einem AVG. Die Autoren schlossen aus ihren Zahlen, dass das Vorhandensein einer CHF nicht notwendigerweise die Offenheitsrate des Dialysezugang beeinflusst. Liegt aber zusätzlich eine echokardiographische EF von $< 50\%$ vor, wirkt sich dieses dann doch negativ aus. Herzinsuffiziente Patienten scheinen generell mit AVG schlechtere Offenheitsraten zu haben.

Kommentar: Die Bedeutung einer Herzinsuffizienz für den Erfolg der Anlage eines AV-Shunts ist wenig untersucht, obwohl die CKD-Patienten häufig davon

betroffen sind. So gehört eine präoperative Echokardiographie nicht notwendigerweise zum Untersuchungsstandard. Der Shunt scheint also nicht nur kardiale Funktionen des Patienten zu beeinträchtigen, sondern auch *vice versa* die Herzfunktion die Funktion des Dialysezuganges.

6.5.3.2 High flow Shunt

Die Bedeutung eines hohen Flussvolumens eines Dialyseshunt hat in den letzten Jahren zunehmende Beachtung erlangt. Dennoch sieht man vielfach in der Praxis Patienten, die mit Flussvolumina weit größer als 2 l/min in einem HD-Programm sind. Tatsächlich sind für eine effektive Dialyse Flussvolumina < 1.000 ml/min ausreichend. Ein *high flow* Shunt hat eine kardiale Belastung zur Folge, die bis zum hyperdynamen Herzversagen führen kann.

Hohe Shuntflüsse lassen sich durch verschiedene chirurgische Verfahren reduzieren. Eine chinesische Arbeitsgruppe hat ihre Erfahrungen mit einem proximalen Banding (Einengung) der A. radialis und gleichzeitiger distaler Ligatur der Arterie (n = 31) bei Patienten mit *high flow* Radio-cephalica AVF ($2.047,21 \pm 389,08$ ml/min) berichtet (73). Durch dieses etwas außergewöhnliche operative Vorgehen konnte das Shuntflussvolumen auf $1.001,36 \pm 240,42$ ml/min gesenkt werden. Diese Flussreduktion hatte nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der sogenannten *Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup* Herzfunktionsklasse zur Folge ($p < 0,001$). In der Echokardiographie zeigte sich u. a. eine signifikante Verringerung des linksatrialen Volumenindex, des links-ventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameters, der linksventrikulären Masse und weiterer kardialer Parameter. Der systolische Pulmonalarteriendruck reduzierte sich von $32,36 \pm 8,56$ mmHg auf $27,57 \pm 8,98$ mmHg ($p < 0,05$) als Ausdruck einer verbesserten Rechtsherzfunktion. Die primäre Offenheitsrate des Dialysezuganges lag nach 6 Monaten bei 96,8 % und nach 24 Monaten bei 75,2 %.

Kommentar: Die positiven Effekte der Senkung des Shuntflussvolumens sind uns vor allem bei den Patienten bekannt, bei denen nach erfolgreicher Nierentransplantation der Shunt verschlossen/ligiert wird. Mit den positiven kardialen Auswirkungen haben sich in den vergangenen Jahren mehrere Studien befasst, die auch im Angio Update mehrfach vorgestellt wurden. Zwei aktuelle Untersuchung bestätigt nochmals den positiven Einfluss einer Shuntligatur in dieser Situation (74,75). Bei jedem nierentransplantierten Patienten sollte man also bei erhaltenem AV-Shunt immer wieder Flussvolumenbestimmungen durchführen und bei Werten > 2.000 ml/min auch eine Intervention (Ligatur, Flussreduktion) erwägen. In der oben dargestellten Untersuchung wurde eine Flussreduktion bei noch für die HD genutzter AVF durchgeführt. In dieser Konstellation ist es natürlich wichtig, neben einer ausreichenden Flussreduktion noch einen Shuntfluss für eine effektive Dialyse zu erhalten. Durch das genannte Verfahren (Kombination aus distaler A. radialis-Ligatur und Banding der proximalen Arterie) ist dies offensichtlich zielsicher gelungen, was auch aus der relativ geringen Standardabweichung des postoperativ gemessenen Flussvolumens zu entnehmen ist.

6.5.3.3 Coronary steal syndrome (CSS)

Patienten mit CKD leiden häufig auch an einer KHK. Bei diesen Patienten haben sich koronare Bypassverfahren der endovaskulären Intervention überlegen gezeigt. Als geeignetes Konduit für die koronare Revaskularisation wird sehr häufig die A. mammaria interna (auch A. thoracica interna genannt) verwendet. Haben Patienten ipsilateral zum Mammaria-Bypass allerdings einen AV-Shunt, insbesondere eine AVF, so hat diese einen geringeren peripheren Widerstand als das durch Gefäßverkalkungen geschädigte Herz. Entsprechend sinkt der Perfusionsdruck für das Myokard. Der AV-Shunt entzieht also dem Herzen seine Blutversorgung. Entsprechend können Symptome einer KHK auftreten. Eine Meta-Analyse hat alle Daten zu diesem Phänomen/Problem des CSS zusammengetragen (76). 10 Studien mit 433 ipsilateralen Mammaria interna-Bypasses und 210 kontralateral zu einer AVF wurden gefunden. Die gepoolte Ereignisrate für ein CSS war 6,46 % (CI 2,10–18,15). Die Ereignisrate von symptomatischen CSS lag dagegen nur noch bei 3,99 % (CI 0,95–15,25). Vergleicht man ipsilaterale mit kontralateralen Konstellationen, so ergibt sich kein Unterschied im 30-Tages-Sterblichkeitsrisiko (OR 1,03; CI 0,47–2,26) und auch nicht in der späten kardialen Mortalität (OR 1,36; CI 0,78–2,37). CSS-Episoden waren allerdings bei ipsilateralen Konstellationen mit proximaler AVF signifikant häufiger ($p = 0,0443$). Proximale AVF waren auch mit einer höheren späten Sterblichkeit assoziiert ($p = 0,0052$).

Kommentar: Man kann davon ausgehen, dass die Konstellation AVF mit ipsilateralem Mammaria interna-Bypass häufig nicht beachtet wird. Die geringe Ereignisrate macht es in der klinischen Praxis auch schwierig, einen Zusammenhang herzustellen. Dennoch sollte man sicherheitshalber die ipsilaterale Konstellation vermeiden oder, wenn keine Alternative besteht, auf eine distale AVF ausweichen. Mehr Erfahrungsberichte mit diesem Syndrom sind aber definitiv noch erforderlich.

6.6 Literatur

1. Neyra NR, Wazir S. The evolving panorama of vascular access in the 21st century. *Front Nephrol* 2022;2:917265.
2. Weikert B, Kramer TS, Schwab F, Graf-Allgeier C, Clausmeyer JO, Wolke SI, Gastmeier P, et al. Implementation of a new surveillance system for dialysis-associated infection events in outpatient dialysis facilities in Germany. *J Hosp Infect* 2023;142:67-73.
3. US Renal Data System 2022 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2023;81 (Supplement 1):S1-S674.
4. Sahan S, Yildiz A, Ozdemir C, Gunay Ismailoglu E. The effect of video-based fistula care education on hemodialysis patients' self-care behaviors: A randomized controlled study. *Ther Apher Dial* 2023;27:1095-1102.
5. Jia X, Tang X, Li Y, Xu D, Moreira P. Update of dialysis initiation timing in end stage kidney disease patients: is it a resolved question? A systematic literature review. *BMC Nephrol* 2023;24:162.
6. **Tangri N, Ferguson TW. Practical Utilization of Prediction Equations in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2023; Online ahead of print. doi: 10.1159/000530380.**
7. Sparkes D, Lee L, Rutter B, Harasemiw O, Thorsteinsdottir B, Tangri N. Patient Perspectives on Integrating Risk Prediction Into Kidney Care: Opinion Piece. *Can J Kidney Health Dis* 2022;9:20543581221084522.
8. da Silva BM, Charreu J, Duarte I, Outerelo C, Gameiro J. Validation of the kidney failure risk equation in a Portuguese cohort. *Nefrologia (Engl Ed)* 2023;43:467-473.
9. Kuningas K, Stringer S, Cockwell P, Khawaja A, Inston N. Is there a role of the kidney failure risk equation in optimizing timing of vascular access creation in pre-dialysis patients? *J Vasc Access* 2023;24:1305-1313.
10. Atiqzaman M, Zhu B, Romann A, Er L, Djurdjev O, Bevilacqua M, Wong MMY, et al. Kidney Failure Risk Equation in vascular access planning: a population-based study supporting value in decision making. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae008.
11. Allon M, Al-Balas A, Young CJ, Cutter GR, Lee T. Predialysis Vascular Access Placement and Catheter Use at Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;19:67-75.
12. Wasse H, Hentschel DM. Keep Seeking the Holy Grail: Predictive Modeling of Arteriovenous Fistula Maturation and Survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1257-1259.
13. Lupu DE, Sanchez MM, Gedney N. It Shouldn't Be a Battle: Customizing Shared Decision Making to Meet Patients' Preferences. *Am J Kidney Dis* 2023;82:650-652.
14. Laham G, Pujol GS, Guzman J, Boccia N, Abib A, Diaz CH. Early start hemodialysis with a catheter may be associated with greater mortality: A propensity score analysis. *Semin Dial* 2023;36:294-302.
15. Paparella M, Cassia M, De Leonardis R, Cozzolino M. The impact of vascular access type on survival in haemodialysis: time for a paradigm shift? A prospective cohort study. *J Nephrol* 2023;36:1975-1981.
16. Park JH, Park HC, Kim DH, Lee YK, Cho A. Mortality and Risk Factors in Very Elderly Patients Who Start Hemodialysis: Korean Renal Data System, 2016-2020. *Am J Nephrol* 2023;54:175-183.
17. **Allon M, Al-Balas A, Young CJ, Cutter GR, Lee T. Effects of a More Selective Arteriovenous Fistula Strategy on Vascular Access Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:1589-1600.**
18. **Alencar de Pinho N, Prezelin-Reydit M, Harambat J, Couchoud C, Glaudet F, Combe C, Rondeau V, et al. Arteriovenous access creation and hazards of hospitalization and death in patients starting hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2023. doi: 10.1093/ndt/gfad251.**
19. Ghandour H, Cataneo JL, Asha A, Jaeger JK, Jacobs CE, Schwartz LB, El Khoury R. Slowly moving the needle away from Fistula First. *J Vasc Surg* 2024;79:382-387.
20. **Li J, Lu H, Xie Z, Li Q, Shi H. Outcomes of arteriovenous graft vs. fistula for haemodialysis access in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2023;26:399.**
21. **Smeds MR, Cheng TW, King E, Williams M, Farber A, Chitalia VC, Siracuse JJ, et al. Characterization of Long-term Survival in Medicare Patients Undergoing Arteriovenous Hemodialysis Access. *J Vasc Surg* 2024. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.031.**
22. Murea M, Allon M. The reasons for comparative effectiveness clinical trials of arteriovenous fistula versus graft strategy in older adults on hemodialysis with a catheter. *Clin Nephrol* 2023;100:243-248.

23. Nath KA. Does the Primacy of the Fistula Still Prevail in an Aging Hemodialysis Population? *J Am Soc Nephrol* 2023;34:1478-1479.
24. **McDonnell SM, Nikfar S, Blecha M, Halandras PM. Frailty screening for determination of hemodialysis access placement. *J Vasc Surg* 2023. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.022. Epub ahead of print.**
25. Wang KM, Gelabert H, Jimenez JC, Rigberg D, Woo K. Short-term mortality and revisions to promote maturation after arteriovenous fistula creation. *J Vasc Surg* 2023. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.006.
26. Chlorogiannis DD, Bousi SE, Zachiotis M, Chlorogiannis A, Kyriakoulis I, Bellos I. Pre-operative ultrasound mapping before arteriovenous fistula formation: an updated systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2023. doi: 10.1007/s40620-023-01814-6.
27. **Taubenfeld E, Minjoo Kim YH, Hoffstaetter T, Silpe J, Landis G, Etkin Y. Intraoperative vascular mapping improves patient eligibility for arteriovenous fistula creation. *Am J Surg* 2023;225:103-106.**
28. Troupes C, Png CYM, Bhattarai P, Finlay DJ. Small Caliber Distal Cephalic Veins Undergo Significant Dilatation under Anesthesia and Can Successfully Be Used for Arteriovenous Fistula Creation. *Ann Vasc Surg* 2023;96:316-321.
29. Wolf H, Hillenbrand CJ, Warren AS, Tang GL. Association of Pre and Perioperative Vein Mapping with Hemodialysis Access Characteristics and Outcomes. *Ann Vasc Surg* 2023;95:188-196.
30. Grieff AN, Lee K, Beckerman MA, Akinsanya J, Rosen SF, Curtiss SI, Rahimi SA, et al. The Role of Physician-Directed Duplex after Brachial Plexus Block in Arteriovenous Fistula Creation. *Ann Vasc Surg* 2023;89:135-141.
31. Montelongo S, Brooks DE, Klopfenstein J, Peden EK. Surgical creation of upper extremity arteriovenous fistula and grafts: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:147-155.
32. Sharbidre KG, Alexander LF, Al-Balas A, Robbin ML. Percutaneous Creation of Dialysis Arteriovenous Fistula: Patient Selection and Ultrasound Mapping. *Semin Intervent Radiol* 2023;40:87-99.
33. Rajan DK. Percutaneous Creation of Hemodialysis Fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:1117-1124.
34. Li X, Reddy SN, Clark TWI, Vance AZ. Endovascular creation of hemodialysis arteriovenous fistulae: the current status and future perspective-a literature review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:173-189.
35. Fanelli F, Falcone G, Gabbani G, Annese AL, Gianassi I, Cutruzzulla R, Dervishi E, et al. Multidisciplinary working group: key role for percutaneous endovascular AV fistula program. Point of view. *J Nephrol* 2023. doi: 10.1007/s40620-023-01778-7.
36. **Bontinis A, Bontinis V, Koutsoumpelis A, Wilmink T, Giannopoulos A, Rafailidis V, Chorti A, et al. A systematic review aggregated data and individual participant data meta-analysis of percutaneous endovascular arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 2023;77:1252-1261 e1253.**
37. **Habib SG, Jano A, Ali AA, Phillips A, Pinter J, Yuo TH. Early clinical experience and comparison between percutaneous and surgical arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 2023;78:766-773.**
38. Hart JP. Percutaneous arteriovenous fistula: Which patient subsets might benefit most and how can we best avoid the potential pitfalls of surgical innovation? *J Vasc Surg* 2023;77:1262-1263.
39. Field M, Khawaja AZ, Ellis J, Jones RG, Inston NG. Evaluating patient perspectives of endovascular created arteriovenous fistulas for dialysis access (EndoAVF). *BMC Nephrol* 2024;25:38.
40. **Dillavou ED, Lucas JF, Woodside K, Burgess J, Farber A, Hentschel D, Ozaki CK. VasQ U.S. pivotal study demonstrates the safety and effectiveness of an external vascular support for arteriovenous fistula creation. *J Vasc Surg* 2023;78:1302-1312 e1303.**
41. Sabiu G, Gallieni M. Pathophysiology of Arteriovenous Fistula Maturation and Nonmaturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:8-10.
42. He Y, Shiu YT, Imrey PB, Radeva MK, Beck GJ, Gassman JJ, Northrup HM, et al. Association of Shear Stress with Subsequent Lumen Remodeling in Hemodialysis Arteriovenous Fistulas. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:72-83.
43. Wongchadaku P, Lohasammakul S, Rattanadecho P. Comparative analysis of RADAR vs. conventional techniques for AVF maturation in patients with blood viscosity and vessel elasticity-related diseases through fluid-structure interaction modeling: Anemia, hypertension, and diabetes. *PLoS One* 2024;19:e0296631.
44. Kim J, Kwon Y, Choi TW, Won JH. Management of Immature Arteriovenous Fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:1125-1135.

45. Kao TC, Hsieh HC, Yu SY, Su TW, Ko PJ. Long-term efficacy and risk factors of balloon-assisted maturation for radial-cephalic arteriovenous fistula with small-caliber veins. *Hemodial Int* 2023;27:241-248.
46. Koudounas G, Giannopoulos S, Volteas P, Aljobeh A, Karkos C, Virvilis D. Arteriovenous Fistula Maturation in Patients with Ipsilateral versus Contralateral Tunneled Dialysis Catheter: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2024. doi: 10.1016/j.avsg.2023.11.048.
47. Franchin M, Tadiello M, Guzzetti L, Gattuso A, Mauri F, Cervarolo MC, D'Oria MGG, et al. Acute problems of hemodialysis access: Thrombosis, aneurysms, symptomatic high-flow fistulas, and complications related to central lines. *Semin Vasc Surg* 2023;36:300-306.
48. Bodington R, Hazara AM, Lamplugh A, Syed A, Bhandari S. Reassessing the utility of access recirculation and Kt/V for the prediction of arteriovenous fistula failure using online clearance monitoring: the SHUNT STUDY. *J Nephrol* 2023;36:677-686.
49. Michas V, Taghipour M, Papachristodoulou A, Sidiropoulou M, Partovi S, Cokkinos D, Rafailidis V, et al. Multiparametric ultrasound for upper extremity dialysis access evaluation. *Ultrasonography* 2023;42:490-507.
50. Pichot O, Diard A, Bosc JY, Abbadie F, Franco G, Mahe G, Sadaghianloo N, et al. Standardized Methodology for Duplex Ultrasound Examination of Arteriovenous Access for Hemodialysis: A Proposal of the French Society of Vascular Medicine and the French-Speaking Society of Vascular Access. *Ultrasound Med Biol* 2023;49:2213-2220.
51. Kellersmann R, Manke C. Aktueller Stand der endovaskulären Behandlung von Shunt dysfunktionen. *Gefäßchirurgie* 2023;28:564-573.
52. DePietro DM, Trerotola SO. Choosing the right treatment for the right lesion, part I: a narrative review of the role of plain balloon angioplasty in dialysis access maintenance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:212-232.
53. Murakami M, Furushima D, Hamamoto S, Yamada H, Okawa T, Tanaka S, Nagai K. Comparison of peripheral cutting balloon angioplasty with conventional balloon angioplasty for recurrent hemodialysis vascular access stenosis: A prospective randomized controlled trial. *J Vasc Access* 2023:11297298231209489.
54. Ratnam L, Karunanithy N, Mailli L, Diamantopoulos A, Morgan RA. Dialysis Access Maintenance: Plain Balloon Angioplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:1136-1143.
55. Da Zhuang K, Irani FG, Gogna A, Too CW, Tan BS, Tay KH. The Role of Drug-Coated Balloon in Haemodialysis Arteriovenous Fistula Stenosis Management. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:1144-1153.
56. DePietro DM, Trerotola SO. Choosing the right treatment for the right lesion, Part II: a narrative review of drug-coated balloon angioplasty and its evolving role in dialysis access maintenance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:233-259.
57. Zhang Y, Yuan FL, Hu XY, Wang QB, Zou ZW, Li ZG. Comparison of drug-coated balloon angioplasty versus common balloon angioplasty for arteriovenous fistula stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2023;46:877-885.
58. Zhao Y, Wang P, Wang Y, Zhang L, Zhao Y, Li H, He Q, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty for Dysfunctional Arteriovenous Hemodialysis Fistulae: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023. doi: 10.2215/CJN.0000000000000359.
59. Lookstein R, Haruguchi H, Suemitsu K, Isogai N, Gallo V, Madassery S, Misra S, et al. IN.PACT AV Access Randomized Trial of Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Arteriovenous Fistulae: Clinical Outcomes through 36 Months. *J Vasc Interv Radiol* 2023;34:2093-2102 e2097.
60. **Hsieh MY, Lin PS, Liao MT, Lin L, Chen TY, Boon JC, Yang TF, et al. A Randomised Trial Comparing Drug Coated Balloons and Conventional Balloons for the Treatment of Stent Graft Stenosis in Dialysis Vascular Access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66:253-260.**
61. Shaikh A, Albalas A, Desiraju B, Dwyer A, Haddad N, Almeahmi A. The role of stents in hemodialysis vascular access. *J Vasc Access* 2023;24:107-116.
62. McLennan G. Role of stenting for maintenance of the extremity fistula/graft overview. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:260-264.
63. **Thomas SD, Peden S, Katib N, Crowe P, Barber T, Varcoe RL. Long-term Results of Interwoven Nitinol Stents to Treat the Radiocephalic Anastomotic Arteriovenous Fistula Stenosis. *J Endovasc Ther* 2023;30:176-184.**
64. Chua CH, Lu MJ, Chao HH. Treatment of in-graft stenosis in hemodialysis grafts with Supera stents: A retrospective study. *J Vasc Access* 2024;25:125-131.
65. **Tang TY, Soon SXY, Yap CJQ, Chan SL, Tan RY, Pang SC, Choke ETC, et al. Use of the helical SUPERA stent and Passeo-18 Lux drug-coated balloon to treat recurrent cephalic arch stenosis for dysfunctional brachiocephalic fistulas: 1 year results of the Arch V SUPERA-LUX study. *J Vasc Access* 2023;24:591-598.**

66. **Katsanos K, Ho P, Tang TY, Vlachou E, Yap CJQ, Kitrou PM, Karnabatidis D. Polymer-coated paclitaxel-eluting stents for the treatment of stenosed native arteriovenous fistulas: Long-term results from the ELUDIA study. J Vasc Access 2023; online ahead of print doi: 10.1177/11297298231174263.**
67. Haskal ZJ, Dolmatch BL. Hemodialysis Access Stent Graft Trials: Past, Present, and Future. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:1154-1161.
68. **Dolmatch B, Cabrera T, Pergola P, Balamuthusamy S, Makris A, Cooper R, Moore E, et al. Prospective, randomized, multicenter clinical study comparing a self-expanding covered stent to percutaneous transluminal angioplasty for treatment of upper extremity hemodialysis arteriovenous fistula stenosis. Kidney Int 2023;104:189-200.**
69. Stoecker JB, Li X, Clark TWI, Mantell MP, Trerotola SO, Vance AZ. Dialysis Access-Associated Steal Syndrome and Management. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:1168-1181.
70. Allon M, Cutter GR, Young CJ. Vascular Access-Related Distal Ischemia Requiring Intervention: Frequency, Risk Factors, and Consequences. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1592-1598.
71. Vachharajani TJ, Tan TW. Dialysis Vascular Access and Critical Distal Ischemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1530-1532.
72. Fisher AT, Mulaney-Topkar B, Sheehan BM, Garcia-Toca M, Sorial E, Sgroi MD. Association between heart failure and arteriovenous access patency in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Vasc Surg* 2023. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.039.
73. **Huang XM, Yu F, Wang Y, Gu LQ, Xu L, Fu HL, Zhang Y, et al. Effect of proximal artery restriction on flow reduction and cardiac function in hemodialysis patients with high-flow arteriovenous fistulas. J Vasc Surg 2023;78:526-533.**
74. Dubin AH, Martin-Velez J, Shenkute NT, Toledo AH. Long-Term Safety, Efficacy, Indications, and Criteria of Arteriovenous Fistula Ligation Following Kidney Transplant: A Patient-Driven Approach. *Exp Clin Transplant* 2023;21:487-492.
75. Masson G, Viva T, Huart J, Weekers L, Bonvoisin C, Bouquegneau A, Maweja S, et al. The Effect of Elective Ligation of the Arteriovenous Fistula on Cardiac and Renal Functions in Kidney Transplant Recipients. *Kidney360* 2023;4:1130-1138.
76. **Baudo M, Torregrossa G, Dokollari A, Bisleri G, Bacco LD, Benussi S, Muneretto C, et al. Impact of coronary-subclavian steal after surgical myocardial revascularization with internal thoracic artery in chronic hemodialysis patients: A meta-analysis. Trends Cardiovasc Med 2023; online ahead of print. doi: 10.1016/j.tcm.2022.12.008.**

7 OBERFLÄCHENTHROMBOSE, VARIKOSE, CVI

7.1 Oberflächenthrombose

- 7.1.1 State of the Art in Diagnostik und Therapie der Oberflächenthrombose
- 7.1.2 Besondere Sonomorphologie oberflächlicher Thromben

7.2 Varikose

- 7.2.1 State of the Art
- 7.2.2 Beeinträchtigung durch Varizen durch eine verzögerte Varizenbehandlung
- 7.2.3 Komplikationen durch Varizen
- 7.2.4 Varizenchirurgie mit und ohne Oberflächenthrombose am Unterschenkel
- 7.2.5 Risikofaktoren für venöse Ulzerationen bei Patienten mit Varizen der unteren Extremität
- 7.2.6 Varizenblutung
- 7.2.7 Laserablation versus konventionelle Chirurgie (Crossektomie und Stripping) zur Behandlung der V. saphena magna-Insuffizienz: Systematisches Review und Meta-Analyse
- 7.2.8 Vergleich verschiedener endovenöser Ablationstechniken für die Behandlung der V. saphena parva.
- 7.2.9 Cochrane-Analyse: endovenöse Ablation bei venösen Unterschenkelulzerationen
- 7.2.10 Sicherheit und Effektivität endovenöser thermischer Ablationen einer symptomatischen Varikose während der Sommerzeit
- 7.2.11 Einfluss des Körpergewichts auf die endovenöse thermische Ablation symptomatischer Saphenavenen
- 7.2.12 Welche Faktoren gehen mit häufigeren Rezidiven nach Radiofrequenzablation einher?
- 7.2.13 Laserablation von Seitenästen mit einer Radialfaser vom Slim-Typ
- 7.2.14 Vermischtes zur endovenösen thermischen Ablation
- 7.2.15 Sklerosierungstherapie
- 7.2.16 Retikuläre Venen und Besenreiser
- 7.2.17 Mechanochemische Ablation (MOCA)
- 7.2.18 Cyanoacrylatkleber zur Behandlung insuffizienter Saphenavenen

7.3 Chronische Veneninsuffizienz (CVI)

- 7.3.1 State of the Art
- 7.3.2 Evidenz in der Kompressionstherapie
- 7.3.3 Postthrombotisches Syndrom (PTS)
- 7.3.4 Ulcus cruris venosum
- 7.3.5 Kompressionstherapie beim Ulcus cruris venosum
- 7.3.6 Allogene Stammzellen bei therapieresistentem Ulcus cruris venosum

7.4 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Beratertätigkeit: Bauerfeind, URGO

Vortragshonorar: Julius Zorn GmbH

Studiensponsoring: Mölnlycke Health Care AB, medi GmbH & Co KG, Coloplast A/S, Huntleigh Healthcare Ltd.

7.1 Oberflächenthrombose

7.1.1 State of the Art in Diagnostik und Therapie der Oberflächenthrombose

Die Oberflächenthrombose betrifft überwiegend Venen der unteren Extremität, hier insbesondere die V. saphena magna, weniger die V. saphena parva. Aufgrund der hohen Koinzidenz mit tiefen Beinvenenthrombosen und des erhöhten Risikos, rezidivierende venöse thromboembolische Ereignisse zu erleiden, handelt es sich nicht um eine Befindlichkeitsstörung, sondern um ein ernstzunehmendes Krankheitsbild (1) (Daten aus diesem gesamten Unterkapitel wurden dieser Publikation entnommen). Zu 75–88 % der Fälle treten Oberflächenthrombosen in vorbestehenden Varizen auf. Ansonsten hat die Oberflächenthrombose ein ähnliches Risikoprofil wie die tiefe Beinvenenthrombose. Zu nennen sind prolongierte Immobilisation, verschiedene Faktoren der Thrombophilie, Gefäßwandtraumata, Schwangerschaft und Postpartalperiode, fortgeschrittenes Alter, exogene Östrogene, Autoimmunerkrankungen, infektiöse Erkrankungen, Adipositas, vor kurzem erlittene Traumata oder Chirurgie, maligne Erkrankungen, thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte.

Während die 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie bei 5 % liegt, liegt diese bei Patienten mit Oberflächenthrombose lediglich bei 1 %, wahrscheinlich wegen des geringeren Lebensalters der Patienten mit Oberflächenthrombose und dadurch bedingt weniger assoziierten Komorbiditäten.

Das typische Bild der Oberflächenthrombose sind gerötete überwärmte schmerzende Areale häufig mit einem palpablen Strang. Umgebende Ödeme oder auch begleitender Pruritus sind möglich. Eine stärkere Schwellung der Gliedmaße ist hier mit einer tiefen Beinvenenthrombose verbunden und sollte nur dann einer Oberflächenthrombose zugeordnet werden, wenn eine tiefe Venenthrombose sicher ausgeschlossen werden kann. Zur Anamnese gehört immer auch die Prüfung von Risikofaktoren für venöse Thromboembolien. Bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind und keine anderen Risikofaktoren aufweisen, sollte bei einer Oberflächenthrombose eine begleitende Malignität ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für Patienten mit dem Krankheitsbild der Thrombophlebitis saltans. Hier treten häufig maligne Erkrankungen des Pankreas oder anderer viszeraler Organe auf und wird häufig als Trousseau-Syndrom bezeichnet.

Zur Diagnostik ist die klinische Untersuchung alleine nicht ausreichend. Insbesondere die Ausdehnung der Erkrankung kann hierdurch nicht adäquat diagnostiziert werden. Daher ist die Kompressions-Sonographie zur Bestimmung der Oberflächenthrombose und zur Identifikation einer begleitenden tiefen Beinvenenthrombose unverzichtbar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass beispielsweise in der POST-Studie 23,5 % der Patienten eine begleitende tiefe Beinvenenthrombose hatten. Bei über der Hälfte der Patienten gab es keine direkte kontinuierliche Verbindung zwischen den oberflächlichen und den tiefen Thromben. Immerhin bei 17 % der Patienten lag die tiefe Beinvenenthrombose an der kontralateralen unteren Extremität und nicht an der gleichen Extremität. Die D-Dimer-Testung ist bei der Frage einer

begleitenden tiefen Beinvenenthrombose bei bestehender Oberflächenthrombose von untergeordnetem Wert, da die D-Dimere auch bei isolierter Beinvenenthrombose erhöht sein können und somit keine sichere Unterscheidung anhand der D-Dimere zwischen isolierter Oberflächenthrombose und begleitender tiefer Beinvenenthrombose möglich ist. Die Thrombophilie-Diagnostik ist immer noch umstritten und muss individuell entschieden werden. Bei einer Oberflächenthrombose der unteren Extremität mit einer Thrombuslänge von mindestens 5 cm sollte die Behandlung mit Fondaparinux 2,5 mg/Tag subkutan über 45 Tage erfolgen. Dies gilt insbesondere für Oberflächenthrombosen proximal des Knies, innerhalb von 10 cm Abstand zur saphenofemorale Junction, bei Bestehen stärkerer Symptome, Involvierung der V. saphena magna, vorherigen Oberflächenthrombosen oder thromboembolischen Ereignissen, aktiver Malignität und vorbestehendem chirurgischem Eingriff. Rivaroxaban 10 mg täglich über 45 Tage ist eine orale Alternative zu Fondaparinux, die allerdings **off-label** ist.

Zur Sinnhaftigkeit des Einsatzes topischen Heparinergels bei der Oberflächenthrombose gibt es keinen Konsens. Zumindest konnte ein aktuelles Review zu diesem Thema keine negativen Effekte nachweisen (2).

Daten aus Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass intermediäre Dosen von Tinzaparin über 30 Tage eine effektive und sichere Behandlung einer Oberflächenthrombose sein könnten. Prospektierte randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Frage liegen jedoch nicht vor (3).

Kommentar: Die Oberflächenthrombose der unteren Extremität bedarf stets einer Kompressionssonographie. Bei Thrombuslängen über 5 cm wird Fondaparinux 2,5 mg/Tag über 45 Tage empfohlen. Zu beachten ist die lange Applikationszeit, die eingehalten werden muss, um einen Effekt zu erzielen. Eine Alternative zu Fondaparinux ist das off-label eingesetzte Rivaroxaban 10 mg. Bei niedermolekularen Heparinen ist die Prophylaxedosierung nach den bisher vorliegenden Studiendaten in der Regel nicht ausreichend, hier gibt es Daten zu intermediären Dosierungen, die jedoch in den gängigen Leitlinien in der Regel nicht näher ausgeführt werden. Für den Einsatz topischen Heparinergels gibt es keine eindeutige Evidenz, allerdings ist für die tägliche Praxis die gute Verträglichkeit relevant.

7.1.2 Besondere Sonomorphologie oberflächlicher Thromben



Abb. 1: Eine Patientin beklagte Schmerzen, Schwellungen und Rötung im Bereich einer zuvor angelegten Verweilkanüle. Das Ultraschallbild zeigte in der rechten V. cephalica eine teilweise komprimierbare echogene Struktur, die primär als intravenöser Fremdkörper fehlinterpretiert wurde als möglicher Rest eines Venenkatheters. Unter nicht steroidalen Antiphlogistika kam es rasch zu einer Abheilung des Befundes, ein Fremdkörper lag nicht vor. Georgiades F et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 Jun;65(6):849. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.03.031. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36958481. (4)

Kommentar: Oberflächenthrombosen können sonographisch als partiell komprimierbare echoarme Strukturen mit echoreichem Rand imponieren.

Morbus Mondor

Der Morbus Mondor ist eine Oberflächenthrombose an der Brust oder auch bei Männern im Bereich der dorsalen Penisvene. In einer aktuellen Kasuistik trat ein Morbus Mondor bei einer Patientin mit einer Colitis ulzerosa an der Flanke auf, nachdem die Cyclosporin-Therapie unterbrochen worden war. Offenbar kann der Morbus Mondor im Rahmen der Colitis ulzerosa auftreten (5).

Das sonographische Bild des Morbus Mondor im Bereich der V. dorsalis penis unterscheidet sich nicht von anderen Oberflächenthrombosen (Abb. 2).

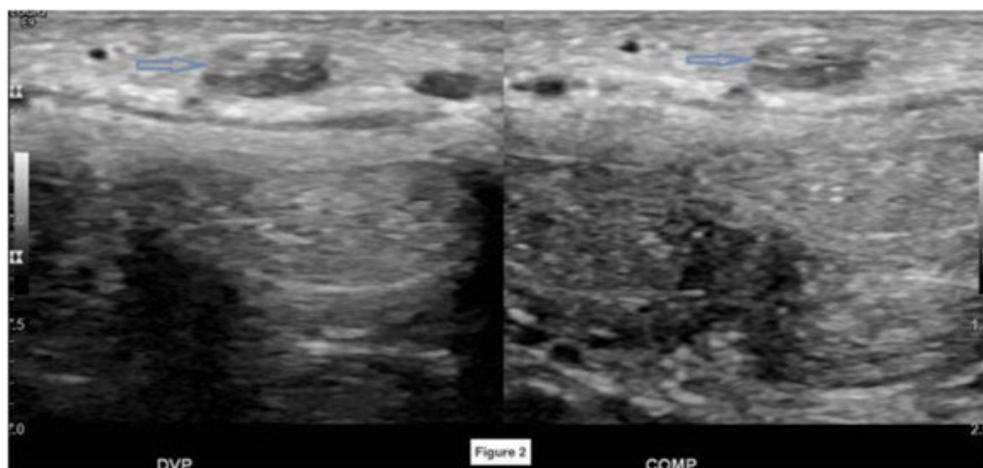


Abb. 2: Nicht komprimierbare dilatierte V. dorsalis penis. Binjawhar AS et al., Case Rep. 2023 Aug 2;50:102518. doi: 10.1016/j.eucr.2023.102518. PMID: 37583645; PMCID: PMC10423878. (5)

In der vorliegenden Kasuistik wurde eine Kernspintomographie durchgeführt (Abb. 3).

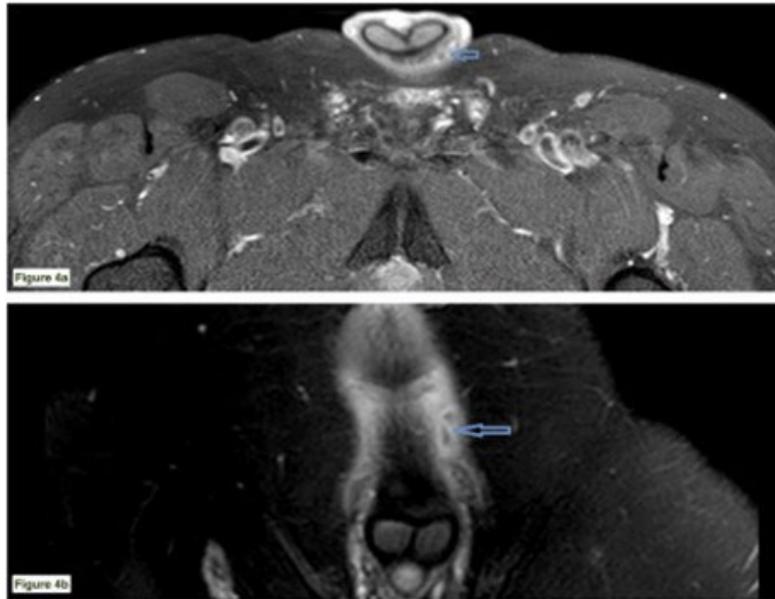


Abb. 3: Kernspintomographie der thrombosierte V. dorsalis penis. Binjawhar AS et al., Urol Case Rep. 2023 Aug 2;50:102518. doi: 10.1016/j.eucr.2023.102518. PMID: 37583645; PMCID: PMC10423878. (5)

Im vorliegenden Fall stellte sich ein 50-jähriger adipöser Patient vor, der innerhalb eines Tages Beschwerden entwickelt hatte. Er berichtete über intensiven Sexualverkehr in der vorherliegenden Nacht. Etwa 6 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr habe er eine schmerzlose Schwellung bemerkt. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich ein strangartiger Befund von 5 x 1,5 cm am Penisrücken, der nicht schmerzhaft war und auch keine Zeichen einer Rötung, Schwellung oder sonstigen Infektionszeichen aufwies.

Kommentar: Der Morbus Mondor des Penis kann 24 bis 48 Stunden nach Geschlechtsverkehr als schmerzloser tastbarer Strang im Bereich der V. dorsalis penis auftreten. Die Behandlung kann mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, aber auch Antikoagulantien erfolgen. Mit einer Abheilung ist unter Therapie nach 4 Wochen, ohne Therapie nach 6 bis 8 Wochen zu rechnen.

Assoziation zwischen der Dauer der Antikoagulation und dem Risiko venöser Thromboembolien bei Patienten mit Oberflächenthrombosen der unteren Extremität.

In einem systematischen Review und einer Meta-Analyse wurde untersucht, welcher Zusammenhang zwischen der Dauer der Antikoagulation und thromboembolischen Komplikationen besteht **(6)**. Hierzu wurden die Patienten in 5 Untergruppen unterteilt:

1. Keine Antikoagulation (0 Tage)
2. Antikoagulation \leq 4 Tage
3. Antikoagulation 15–30 Tage
4. Antikoagulation 31–45 Tage
5. Antikoagulation > 45 Tage

Die Nachbeobachtungszeit lag bei mindestens 45 Tagen. Das primäre Untersuchungsziel war die Kombination der Progression oder eines Rezidivs der Oberflächenthrombose mit dem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie.

24 Studien (10 randomisierte kontrollierte Studien und 14 Kohortenstudien) mit 12.341 Patienten konnten eingeschlossen werden. Kombinierte Ereignisse (Tiefenthrombose und Progredienz der Oberflächenthrombose) traten bei einer Antikoagulationsdauer von 33–45 Tagen mit 16,2 % und 8,2 % auf. Die höchsten Raten traten unter einer kurzzeitigen Behandlung mit einer Rate von 59,7 % kombinierter Ereignisse, tiefer Beinvenenthrombose von 13,7 % und Lungenembolie von 3,1 % auf (Abb. 4).

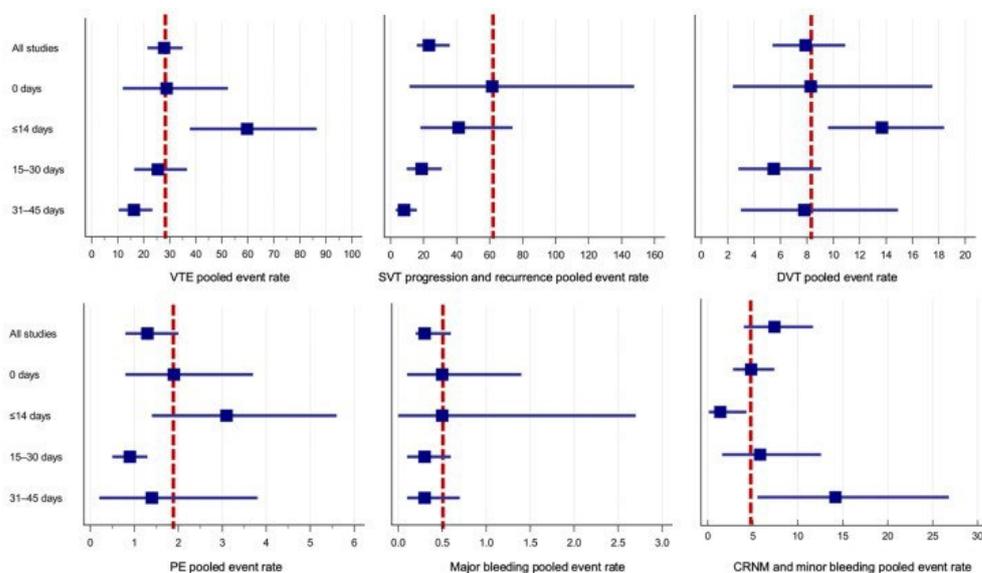


Abb. 4: Gepoolte Ereignisraten primärer und sekundärer Zielparame- ter. Die Daten sind pro 100 Patientenjahre aufgeführt. Die vertikale gestrichelte Linie stellt die gepoolten Ereignisdaten der Patienten ohne Antikoagulation dar. DVT: tiefe Venenthrombose, PE: Lungenembolie, SVT: Oberflächenthrombose, VTE: venöse Thromboembolie. Lobastov K et al., J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2023 Nov 24:101726. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101726. Epub ahead of print. PMID: 38008180. (6)

Majorblutungsereignisse zeigten keinen Bezug zur Dauer der Antikoagulation und überschritten nicht 0,5 pro 100 Patientenjahre. Die Hauptrisikofaktoren für eine venöse Thromboembolie waren männliches Geschlecht, Krebs, individuelle Anamnese einer tiefen Venenthrombose, einer Lungenembolie oder einer Oberflächenthrombose und eine Thrombose nicht variköser Venen.

Kommentar: Nur durch eine ausreichend lange Antikoagulation kann das Risiko einer Progression oder eines Rezidivs einer Oberflächenthrombose gegenüber keiner Antikoagulation signifikant abgesenkt werden. Hierzu ist mindestens eine Antikoagulation von 15–30 Tagen erforderlich, bei der allgemeinen Betrachtung venöser thromboembolischer Komplikationen sogar eine Therapiedauer von 31–45 Tagen. Eine Therapiedauer unter 14 Tage ist nicht geeignet, venöse Thromboembolien als Komplikationen oberflächlicher Beinvenenthrombosen zu verhindern.

Determinanten später venöser thromboembolischer Ereignisse nach einer akuten isolierten Oberflächenthrombose (12-Monats-Ergebnisse der INSIGHTS-SVT-Studie)

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten mit akuter Oberflächenthrombose je nach Entscheidung des verantwortlichen Arztes behandelt. Der primäre Effektivitätsparameter war eine symptomatische venöse Thromboembolie inklusiv einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Lungenembolie oder einer rezidivierenden oder sich ausdehnenden Oberflächenthrombose (7). Der primäre Sicherheitsparameter waren klinisch relevante Blutungen innerhalb der klinischen Visiten über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Von den 842 Patienten erhielten 62,1 % Fondaparinux, 25,0 % niedermolekulares Heparin, 6,2 % andere Antikoagulantien und keine Antikoagulation 6,7 %. Bei 108 der Patienten (14,3 %) trat ein primäres Effektivitätsereignis ein. Am häufigsten waren rezidivierende oder sich ausdehnende Oberflächenthrombosen in 11 %, gefolgt von symptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen in 2,7 %, symptomatische Lungenembolien in 2,4 %, Hospitalisationen wegen venöser Thromboembolien in 1,8 % und Todesfälle in 1,1 %. Klinisch relevante Blutungen traten bei 2,1 % der Patienten auf, Majorblutungen in 0,3 %. Thromboembolische Ereignisse traten am häufigsten in der Gruppe der niedermolekularen Heparine auf (22,4 %), am seltensten in der Fondaparinux-Gruppe (10,4 %). Die Ereignisse traten bei höherem BMI, venösen Thromboembolien in der Vorgeschichte und schweren systemischen Infektionen signifikant häufiger auf.

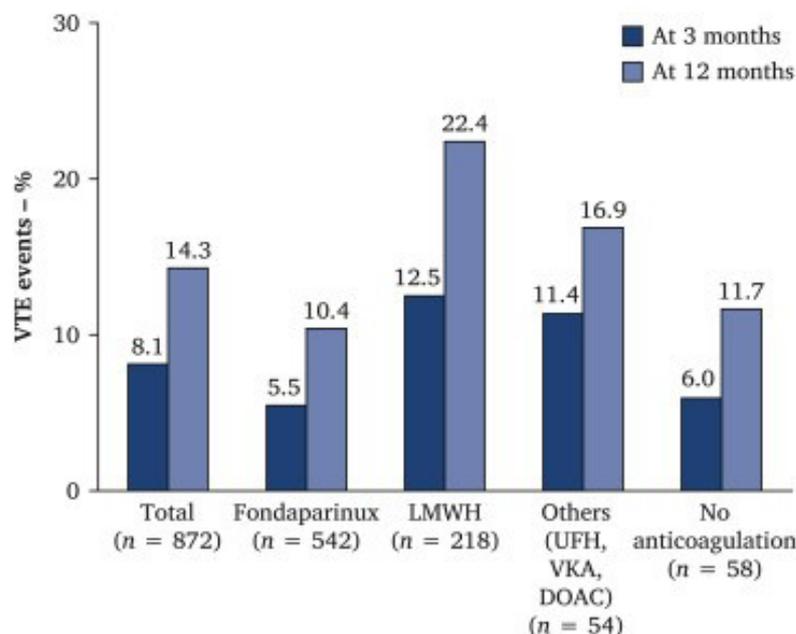


Abb. 5: Symptomatische venöse Thromboembolien nach 3 Monaten und nach 12 Monaten insgesamt und je nach Typ der Antikoagulation. LMWH: niedermolekulares Heparin, UFH: fraktioniertes Heparin, VKA: Vitamin K Antagonist, DOAC: direktes orales Antikoagulans. Rabe E et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 Nov;66(5):697–704. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.08.031. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37573936. (7)

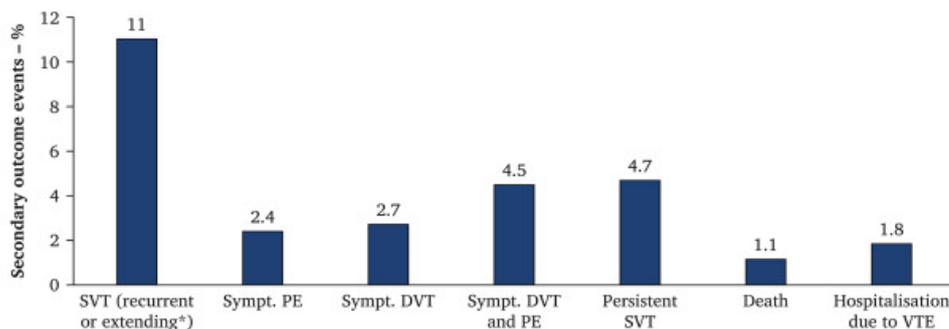


Abb. 6: Sekundäre Zielparameter nach 12 Monaten bei 872 Patienten mit akuter Oberflächenthrombose. SVT: Oberflächenthrombose, PE: Lungenembolie, DVT: Tiefe Venenthrombose, VTE: venöse Thromboembolie. Rabe E et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 Nov;66(5):697–704. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.08.031. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37573936. (7)

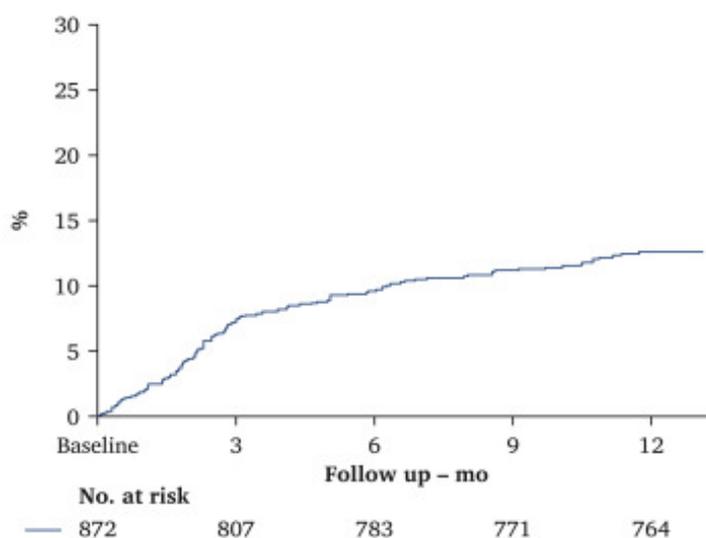


Abb. 7: Kumulative Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Wahrscheinlichkeit symptomatischer venöser thromboembolischer Ereignisse zwischen dem Studieneinschluss und nach 12 Monaten. Rabe E et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 Nov;66(5):697–704. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.08.031. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37573936. (7)

Kommentar: Die Beobachtungsstudie zeigt deutlich die Überlegenheit von Fondaparinux gegenüber niedermolekularen Heparinen in Prophylaxedosierung in der Verhinderung venöser thromboembolischer Ereignisse nach Oberflächenthrombosen. Das Risiko einer symptomatischen venösen Thromboembolie bleibt über 12 Monate nach einer akuten Oberflächenthrombose erhöht. Daher ist eine Antikoagulation über 45 Tage hinaus bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren in Betracht zu ziehen.

Besonderer Sorgfalt bedarf die Therapie Krebs-assoziiertes Oberflächenthrombosen, da hier die Wahrscheinlichkeit einer spät auftretenden venösen Thromboembolie signifikant erhöht ist (8).

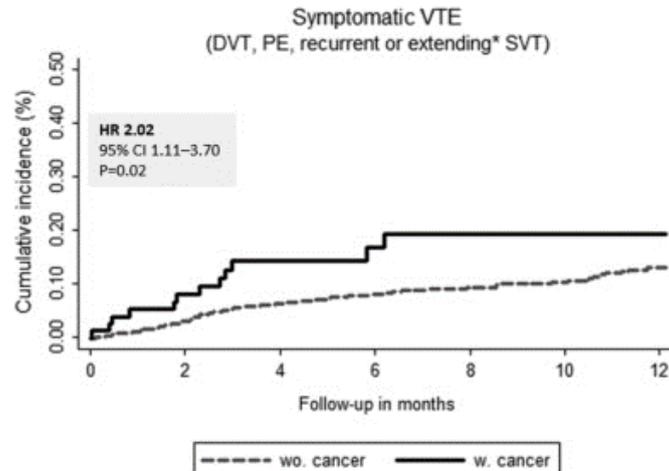


Abb. 8: Kumulative Inzidenz einer venösen Thromboembolie nach einer Oberflächenthrombose. Langer F et al., *Thromb Res.* 2022 Dec;220:145–152. doi: 10.1016/j.thromres.2022.10.022. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36370650. (8)

In die gleiche Richtung weist auch eine französische Registerstudie (9).

Inzidenz und Prognose von Oberflächenthrombosen während der Schwangerschaft und postpartal: eine dänische Kohortenstudie

Zur Untersuchung der Inzidenz der Oberflächenthrombose während der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode wurden Daten aller schwangeren Frauen analysiert, die zwischen dem 1. Januar 1997 und dem 31.12.2017 entbanden (10). Hierzu wurden Daten aus dem Danish Medical Birth Register, dem Danish National Patient Registry und dem Danish National Prescription Registry analysiert. Im Zusammenhang mit 1.276.046 Entbindungen wurden 710 Diagnosen einer Oberflächenthrombose der unteren Extremität von der Empfängnis bis 12 Wochen postpartal erfasst, entsprechend 0,6 auf 1.000 Personenjahre. Die Inzidenzrate der Oberflächenthrombose auf 1.000 Personenjahre lag bei 0,1 während des 1. Trimesters, 0,2 während des 2. Trimesters und 0,5 während des 3. Trimesters. Die Inzidenzrate der Postpartalperiode lag bei 1,6 auf 1.000 Patientenjahre. Von 211 Frauen mit einer Oberflächenthrombose vor der Geburt entwickelten 22 (10,4 %) eine venöse Thromboembolie im Vergleich zu 25 (0,1 %) Frauen ohne Oberflächenthrombose.

Kommentar: Die Inzidenz der Oberflächenthrombose während der Schwangerschaft und der Postpartalperiode war in einer dänischen Registerstudie niedrig. Allerdings war das Risiko, eine venöse Thromboembolie in derselben Schwangerschaft zu entwickeln hoch, wenn während der Schwangerschaft eine Oberflächenthrombose diagnostiziert werden konnte. Diese Ergebnisse könnten hilfreich sein in der Abwägung, ob eine Antikoagulation bei einer Oberflächenthrombose während der Schwangerschaft durchgeführt werden muss.

Therapie der Oberflächenthrombose im Bereich der saphenofemorale Junction: Ergebnisse einer nationalen Umfrage der italienischen Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin (SIAPAV)

Fondaparinux in Prophylaxedosis zeigt eine gute Effektivität und Sicherheit in der Behandlung der Oberflächenthrombose der unteren Extremität. Die Evidenz erstreckt sich jedoch nicht auf die Oberflächenthrombose in den letzten 3 cm der V. saphena magna vor der saphenofemorale Junction. Üblicherweise wird empfohlen, diese Patienten mit einer Vollantikoagulation zu behandeln, obwohl dieser Empfehlung keine Evidenz zugrunde liegt. Hier sollten noch entsprechende klinische Studien durchgeführt werden. Zur Vorbereitung einer derartigen Studie entschied die italienische Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin, die üblichen therapeutischen Vorgehensweisen bei dieser Konstellation in italienischen Gefäßzentren zu analysieren (11). Hierzu wurde ein standardisierter Fragebogen mit 10 Fragen an die SIAPAV-Mitglieder versandt. Vom 1. Dezember 2022 bis zum 20. Januar 2023 antworteten 191 Mitglieder (31,8 %). Ein relativ hoher Anteil behandelte Patienten mit Oberflächenthrombosen in den letzten 3 cm vor der saphenofemorale Junction analog einer tiefen Beinvenenthrombose (Abb. 9).

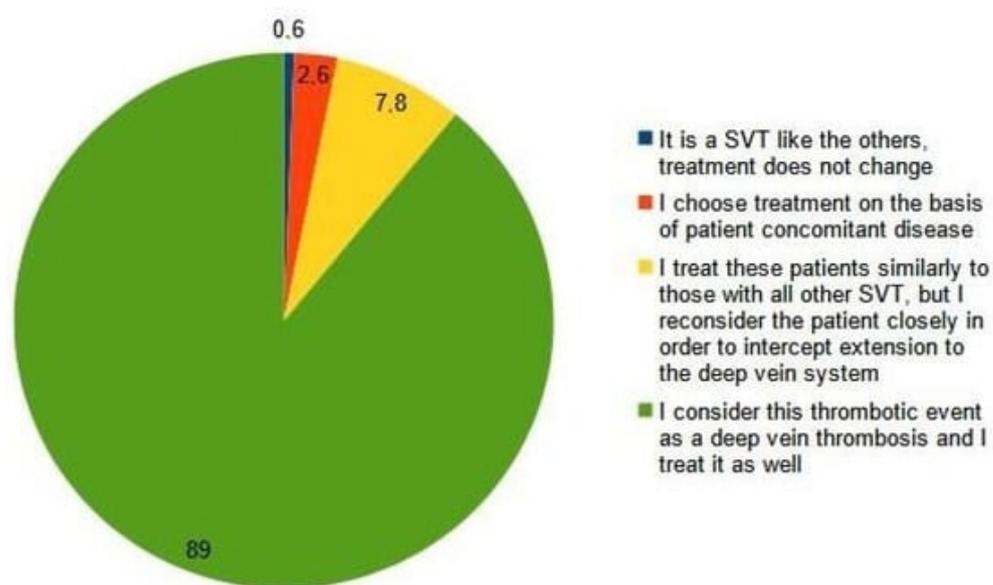


Abb. 9: Antworten auf die Frage: Was ist Ihre therapeutische Strategie für die Behandlung einer Oberflächenthrombose, welche die letzten 3 cm der V. saphena magna oder der V. saphena parva betrifft und nicht an der saphenofemorale oder saphenopopliteale Junction liegt? Camporese G et al., *Medicina* (Kaunas). 2023 Jun 1;59(6):1068. doi: 10.3390/medicina59061068. PMID: 37374272; PMCID: PMC10301079. (11)

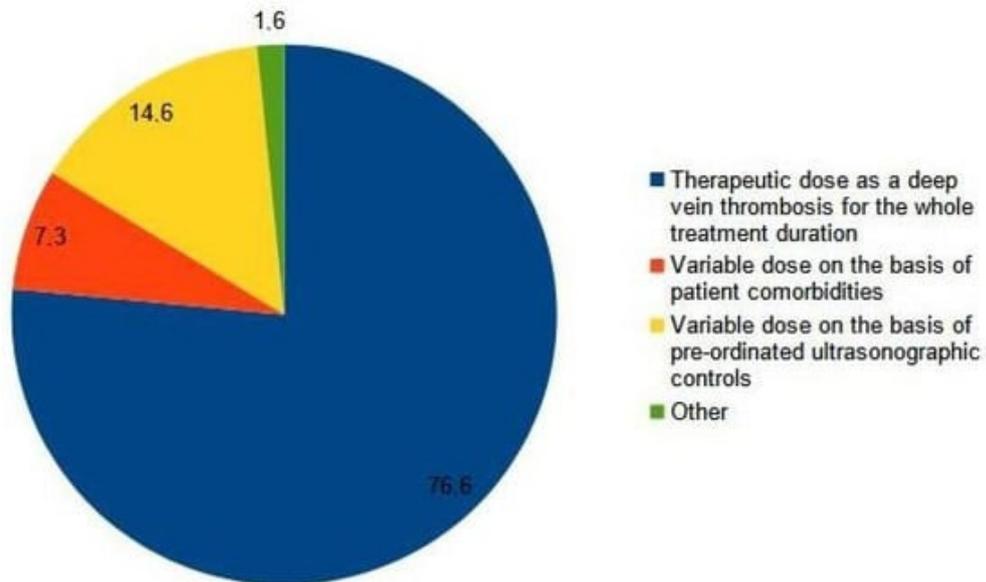


Abb. 10: Antworten auf die Frage: Beschreiben Sie die Medikation, die Sie für die Behandlung der iuxta-femorale oder iuxta-popliteale Oberflächenthrombose auswählen. Camporese G et al., Medicina (Kaunas). 2023 Jun 1;59(6):1068. doi: 10.3390/medicina59061068. PMID: 37374272; PMCID: PMC10301079. (11)

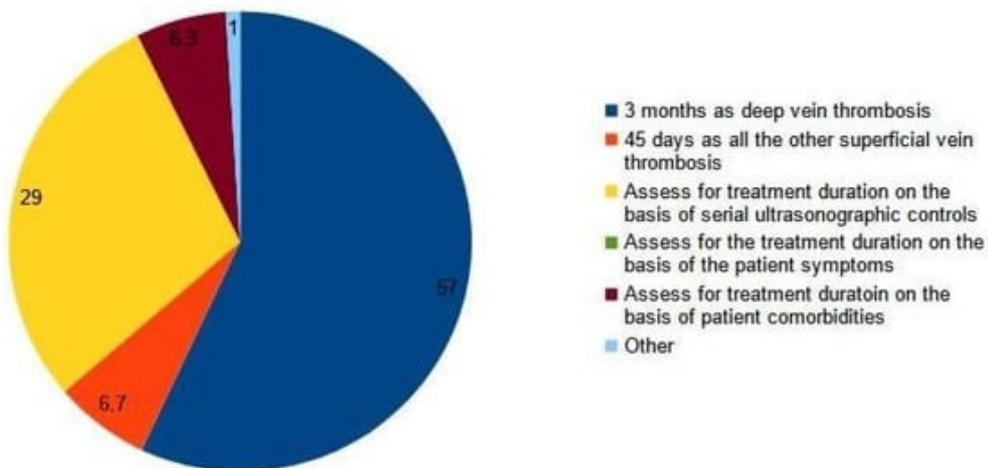


Abb. 11: Antworten auf die Frage: Entsprechend Ihrer Erfahrung, wie sollte die optimale Dauer der Behandlung der iuxta-junktionale Oberflächenthrombose sein? Camporese G et al., Medicina (Kaunas). 2023 Jun 1;59(6):1068. doi: 10.3390/medicina59061068. PMID: 37374272; PMCID: PMC10301079. (11)

Kommentar: In Italien wird die crossen-nahe Oberflächenthrombose von einer überwiegenden Anzahl der Gefäßmediziner analog einer tiefen Beinvenenthrombose eingeschätzt. 76,6 % der Gefäßmediziner dosieren das Antikoagulans wie bei einer tiefen Beinvenenthrombose, jedoch nur 57 % halten eine routinemäßige Dauer von 3 Monaten Vollantikoagulation für indiziert. In der deutschen AWMF-S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie (12) wird für diese Situation die Vollantikoagulation wie bei einer tiefen Venenthrombose empfohlen.

7.2 Varikose

7.2.1 State of the Art

Nachdem in 2022 die Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie zum Management der chronischen Venenerkrankungen des Beins publiziert worden sind (13), sind in 2023 die gemeinschaftliche Leitlinien der Society Vascular Surgery, des American Venous Forum und der American Vein and Lymphatic Society in Kooperation mit der Society of Interventional Radiology und der Society for Vascular Medicine erschienen (14) sowie die brasilianischen Leitlinien zu Venenerkrankungen der Brasilianischen Gesellschaft für Angiologie und Gefäßchirurgie (15). Diese weltweiten Leitlinienaktivitäten sind der hohen Prävalenz der Venenerkrankungen geschuldet (16). Bei Mitarbeitern des Gesundheitssystems liegt die mittlere Prävalenz chronischer Venenerkrankungen bei 58,4 %. Die mittlere Prävalenz der Varikose bei der klinischen Untersuchung bzw. bei der Doppler-Ultraschalluntersuchung liegt bei 18,81 % (Abb. 12)

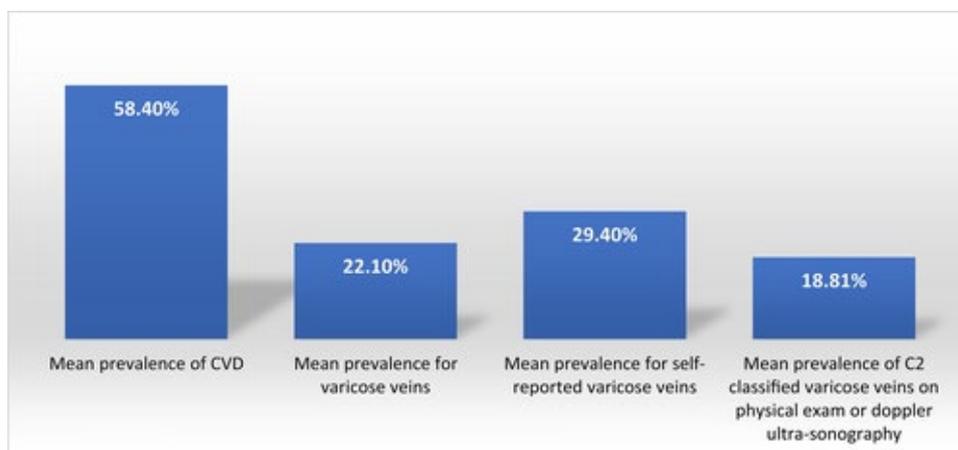


Abb. 12: Mittlere Prävalenz chronischer venöser Erkrankungen unter Mitarbeitern im Gesundheitssystem. Benn S et al., Int Wound J. 2023 Nov;20(9):3821–3839. doi: 10.1111/iwj.14222. Epub 2023 May 4. PMID: 37139850; PMCID: PMC10588334. (16)

Im Folgenden nun die wichtigsten Empfehlungen aus der aktuellen Leitlinie aus den USA (14).

Als diagnostische Methode der Wahl bei chronischen Venenerkrankungen der unteren Extremität wird die Duplexsonographie empfohlen. Als pathologischer Reflux gilt in den oberflächlichen Stammvenen ein Reflux von über 0,5 Sekunden, in den Leitvenen ein Reflux von über 1 Sekunde. Eine Duplexsonographie bei Patienten lediglich mit Besenreisern oder retikulären Venen ist eine Duplexsonographie nur bei Blutungen, starken Symptomen wie Schmerz oder Brennen oder bei besonders ausgedehnten Befunden erforderlich. Bei einer reinen C1-Erkrankung (nur Teleangiektasien oder retikuläre Venen) ohne Blutungen wird eine Ausschaltung der Saphenavenen für selten erforderlich gehalten. Bei Patienten mit Varikose des mittleren Oberschenkels oder mit Vulvavarikose ist eine Untersuchung der Beckenvenen mit Duplexultraschall oder anderen Techniken nicht erforderlich, wenn keine Symptome einer pelvinen Venenerkrankung nachweisbar sind.

Bezüglich der Therapie der symptomatischen Varikose empfiehlt die amerikanische Leitlinie bei axialen Refluxen der V. saphena magna oder parva primär eine Intervention anzustreben und nur als Mittel der 2. Wahl eine langfristige Therapie mit Kompressionsstrümpfen durchzuführen. Nach einer thermischen Ablation der Saphenavenen mit oder ohne begleitende Phlebektomie wird eine postprozedurale Kompressionstherapie für mindestens 1 Woche zur Schmerzreduktion empfohlen.

Für symptomatische Patienten mit Varizen, die keine Kandidaten für eine Intervention sind oder die auf eine Intervention warten oder die auch nach einer Intervention noch Symptome haben, werden Venenmedikamente wie Hydroxyethylrutoside, Roßkastaniensamenextrakt oder Extrakt aus rotem Weinlaub empfohlen.

Zur invasiven Behandlung der Stammvenen wird als Therapie der 1. Wahl die endovenöse Ablation empfohlen und erst als Therapie der 2. Wahl die Crossektomie und Stripping Operation. Dabei wird insbesondere empfohlen für Patienten, die Wert auf langfristige Ergebnisse legen, eher mittels thermisch ablativen Verfahren wie Laserablation und Radiofrequenzablation oder Crossektomie und Stripping zu behandeln als mit Schaumsklerosierung. Ansonsten wird die Wahl thermischer oder nicht-thermischer Ablationsverfahren der Expertise des Arztes und der Präferenz des Patienten anheimgestellt. Die Leitlinie betont, dass bei asymptomatischen Patienten eine prophylaktische Intervention die Progression der Venenerkrankung nicht aufhalten kann und dass es auch nicht sinnvoll ist, eine kompetente V. saphena magna zu abladieren. Für die distalen Unterschenkel-Saphenavenen sollten eher nicht-thermische Techniken als thermische Techniken verwendet werden, um thermische Nervenschäden zu vermeiden. Mit schwachem Empfehlungsgrad wird bei Patienten mit frühen Stadien einer symptomatischen Varikose empfohlen, die V. saphena magna durch eine selektive Behandlung der Seitenäste (ASVAL-Verfahren) oder aber durch das CHIVA-Verfahren zu behandeln.

Als Therapie der 1. Wahl für Teleangiektasien und retikuläre Venen wird die Sklerotherapie mit Flüssigkeit oder Schaum angesehen. Lediglich bei Patienten mit Teleangiektasien und retikulären Venen, die eine Allergie gegen das Sklerosierungsmittel haben, eine Nadelphobie, ein Therapieversagen der Sklerotherapie oder kleine Venen unter 1 mm mit einem sogenannten Metting sollten mit einem transkutanen Laser behandelt werden. Seitenastvarizen können gleichermaßen durch eine Miniphlebektomie als auch eine Schaumsklerosierung behandelt werden. Bei den Patienten, die eine Stammveneninsuffizienz und assoziierte Varizen haben, empfiehlt die amerikanische Leitlinie die Ablation der Stammvenen und die begleitende Phlebektomie oder Schaumsklerosierung. Bei gleichzeitiger Insuffizienz der Saphenavenen und inkompetenten Perforansvenen spricht sich die amerikanische Leitlinie gegen die gleichzeitige Perforansausschaltung und Saphenavenen-Ablation aus.

Oberflächliche Venenthrombosen in Saphenavenen und Seitenästen oberhalb des Knies bei einem Abstand von über 3 cm von der saphenofemorale Junction und über 5 cm in der Länge sollten mit Fondaparinux 2,5 mg subkutan täglich über 45 Tage behandelt werden. Alternativ kommt Rivaroxaban 10 mg/Tag über 45 Tage in Betracht, wenn der Patient unwillig oder unfähig ist, die subkutanen Injektionen vorzunehmen. Sollte die Oberflächenthrombose weniger als 3 cm

von der saphenofemorale Junction entfernt sein, empfiehlt die Leitlinie eine Vollantikoagulation für mindestens 6 Wochen. Die Leitlinie spricht sich gegen eine prophylaktische oder therapeutische Gabe von niedrigmolekularem Heparin oder nichtsteroidalen Antiphlogistika aus. Eine mögliche Alternative zur medikamentösen Thrombosebehandlung kann eine Phlebektomie sein. Ansonsten wird bei Patienten mit einer Oberflächenthrombose der Saphenavenen die Ablation nach Abklingen der Inflammation empfohlen.

In der brasilianischen Leitlinie zur Behandlung chronischer Venenerkrankungen (15) werden weitgehend deckungsgleiche Empfehlungen zu der amerikanischen Leitlinie gegeben. Ein gewisser Unterschied ist, dass die Priorisierung der Methoden zwar inhaltlich ähnlich wie in der amerikanischen Leitlinie geschieht, aber nicht durch die direkte Reihung der Methoden in den einzelnen Empfehlungen, sondern durch die Nebeneinanderstellung von Empfehlungen, bspw. zur Laserablation und Crossektomie, die eine unterschiedlich starke Empfehlungsstärke aufweisen.

Kommentar: Die amerikanischen und brasilianischen Leitlinien aus 2023 sind weitgehend deckungsgleich zu den Empfehlungen der European Society for Vascular Surgery aus dem Jahr 2022. Insbesondere die amerikanische Leitlinie nimmt eine starke Gewichtung der diagnostischen und therapeutischen Verfahren vor, die im Folgenden noch einmal kurz aufgeführt seien:

1. Goldstandard für die Diagnostik ist die Duplexsonographie
2. Bei einer symptomatischen Stammveneninsuffizienz ist die Elimination der Stammvenen gegenüber einer langfristigen Kompressionstherapie zu bevorzugen.
3. Die endovenöse Ablation der Stammvenen ist der Crossektomie und Stripping Operation vorzuziehen.
4. Endovenös thermische Verfahren sind bei Patienten, die Wert auf langfristige Ergebnisse legen, gegenüber der Schaumsklerosierung zu bevorzugen.
5. Die distalen Anteile der Saphenavenen des Unterschenkels sollten besser durch nicht-thermische als durch thermische Ablationsverfahren behandelt werden, um hitzebedingte Nervenschädigungen zu vermeiden.
6. Besenreiser und retikuläre Venen sollten in der Regel durch eine Sklerosierung (flüssig oder Schaum) behandelt werden, nur als Therapie 2. Wahl mittels transkutanem Laser.
7. Bei gleichzeitig bestehenden Insuffizienzen der Stammvenen und Seitenastvarizen sollte eine begleitende Behandlung der Seitenastvarizen mittels Phlebektomie oder Schaumsklerosierung erfolgen.

Die eindeutige Bevorzugung endovenöser thermischer Ablationsverfahren der Stammvenen gegenüber der Crossektomie und Stripping Operation in der europäischen, amerikanischen und brasilianischen Leitlinie zur Therapie der Venenerkrankungen steht in einem gewissen Widerspruch zur Erstattungssituation in Deutschland, bei der nicht alle Kostenträger, die primär empfohlenen endovenös thermischen Ablationsverfahren übernehmen.

7.2.2 Beeinträchtigung durch Varizen durch eine verzögerte Varizenbehandlung

Varizen können die Lebensqualität negativ beeinflussen und Komplikationen wie Blutungen, Ulzerationen und Oberflächenthrombosen nach sich ziehen (17). Während der Covid-19-Pandemie wurden in Großbritannien Varizen als niederste Priorität für eine Intervention klassifiziert. Hierdurch kam es zu Verzögerungen der Varizenbehandlungen. In einer prospektiven Studie wurde untersucht, wie sich eine Wartezeit von über einem Jahr bei Varizenpatienten auf eine Intervention auswirkte. Dabei wurden Patienten mit floriden Ulzerationen aus der Studie ausgeschlossen, weil hier das Risiko einer Verzögerung der Intervention als zu hoch erachtet wurde. 275 Patienten mit einer medianen Wartezeit von 60 Wochen wurden untersucht. Davon entwickelten 19 Patienten (6,9 %) schwere Komplikationen wie Oberflächenthrombosen (3,6 %), Varizenblutungen (1,8 %) und Ulzerationen (1,8 %). 18,9 % hatten geringere Komplikationen wie z. B. eine Verschlechterung der Schmerzen (12,7 %), Schwellungen (6,2 %) und psychologische Beeinträchtigungen (6,9 %).

Change in symptoms since added to waiting list

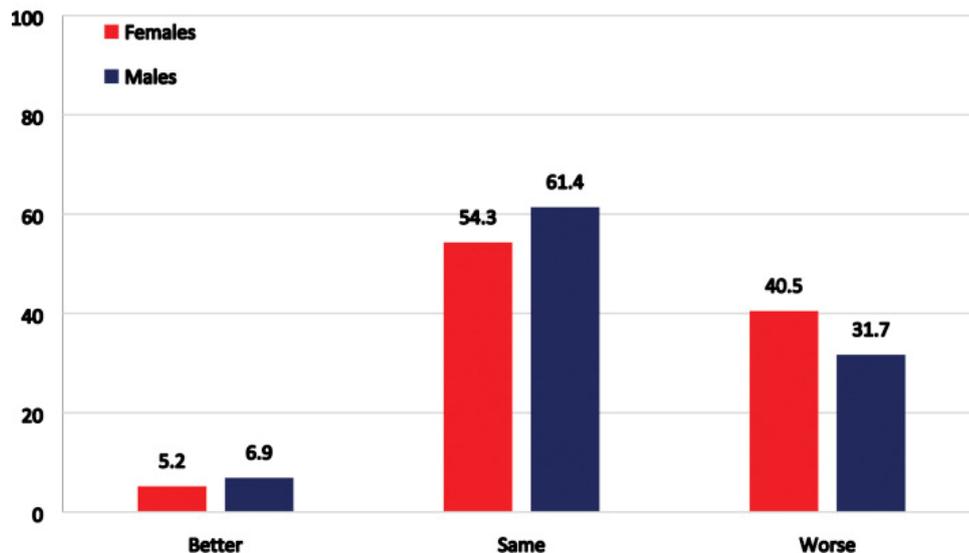


Abb. 13: Veränderung der Symptome der Patienten nach Aufnahme auf die Warteliste. Bootun R et al., *Phlebology*. 2023 Feb;38(1):22–27. doi: 10.1177/02683555221141824. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36441941; PMCID: PMC9713534. (17)

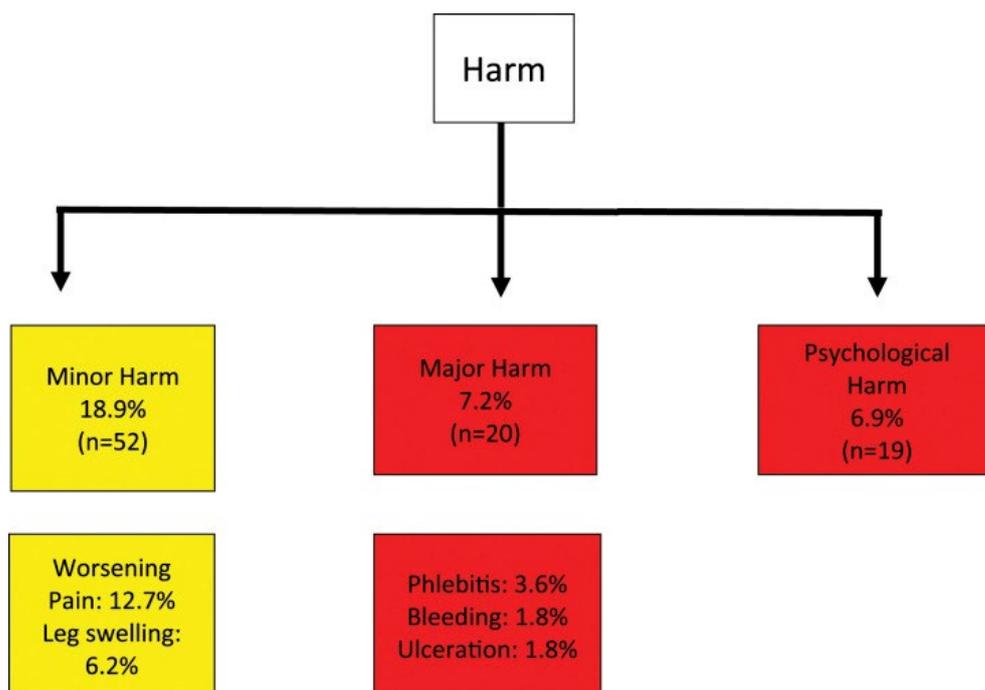


Abb. 14: Verschlechterung der Patienten nach Aufnahme auf die Warteliste. Bootun R et al., Phlebology. 2023 Feb;38(1):22–27. doi: 10.1177/02683555221141824. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36441941; PMCID: PMC9713534. (17)

Kommentar: Eine Wartezeit von über einem Jahr auf eine an sich indizierte Varizenbehandlung führt bei 6,9 % der Patienten zu starken Beeinträchtigungen wie Oberflächenthrombosen, Varizenblutungen und Ulcerationen sowie bei 18 % der Patienten zu kleineren Beeinträchtigungen wie einer Verschlechterung der Schmerzen, Schwellungen und psychologischen Belastungen.

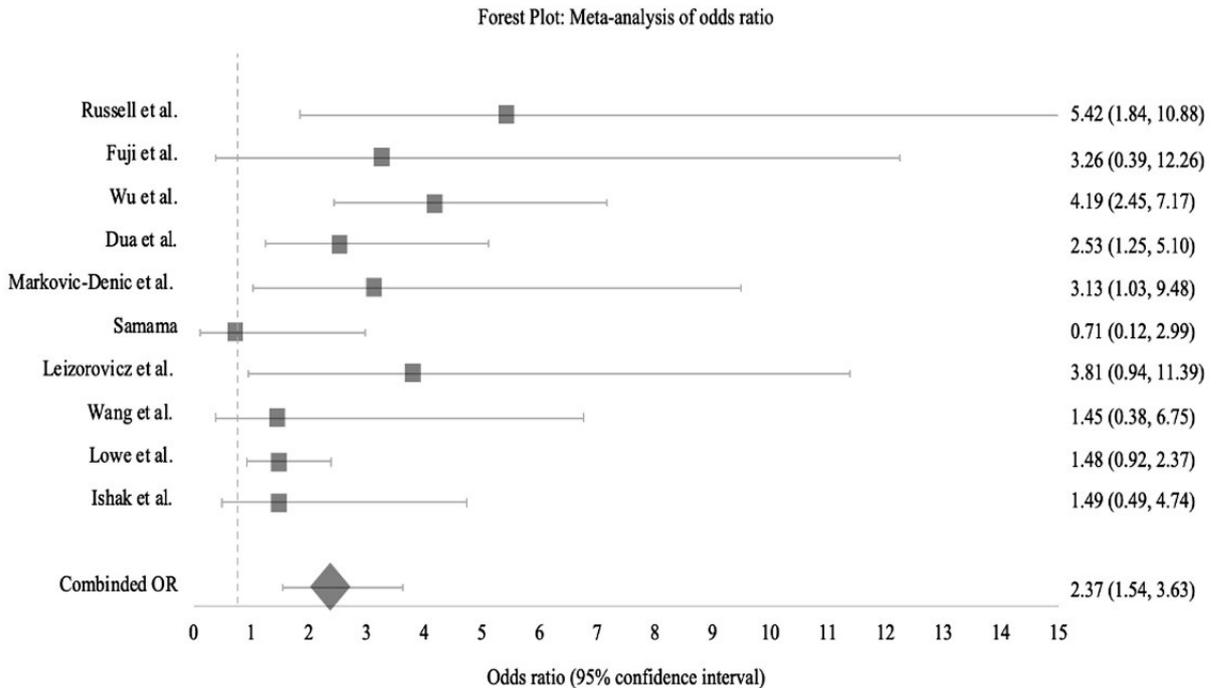
7.2.3 Komplikationen durch Varizen

Wesentliche Komplikationen von Varizen liegen in thromboembolischen Komplikationen, trophischen Störungen bis hin zur Ulzeration und Varizenblutungen.

Das Risiko, eine Komplikation im Zusammenhang mit Varizen zu entwickeln, steigt bei folgenden Konstellationen an: venöse Thromboembolien in der Eigenanamnese, maligne Grunderkrankungen, Östrogentherapie, Schwangerschaft und Postpartalphase, Hospitalisation in den letzten 6 Monaten, hohes Lebensalter und Adipositas sowie bei längeren Immobilisationen, langen Flugreisen oder Autofahrten (18).

Venöse Thromboembolien sind eine wichtige Komplikation von Gelenkeingriffen an Knie und Hüfte. Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage, ob eine begleitende Varikose das Risiko postoperativer venöser Thromboembolien bei Patienten mit großen Gelenkoperationen am Bein steigert (19). Diese Frage wurde in einer aktuellen Meta-Analyse untersucht, wo 129 Studien, darunter 11 Beobachtungsstudien ausgewertet werden konnten mit insgesamt 265.194 Patienten, die eine Gelenkoperation an der unteren Extremität hatten, wovon 2.188 eine vorbestehende Varikose aufwiesen. Bei 1.845 Patienten traten venöse Thromboembolien auf, davon hatten 122 Patienten zum Zeitpunkt der Gelenkoperation eine Varikose. Die Meta-Analyse zeigt, dass Patienten mit

Gelenkoperationen mit gleichzeitig bestehender Varikose ein erhöhtes Risiko einer venösen Thromboembolie mit einer Odds Ratio von 2,37 aufweisen (Abb. 15).



Random Effects Model

Pooled Odds Ratio = 2.37 (1.54-3.63)

CochranQ = 17.87; df = 8 (p = 0.02)

Inconsistency (I-squared) = 55.2%

Abb. 15: Forrest Plot der Odds Ratios: Dargestellt ist das Risiko venöser Thromboembolien bei präexistierenden Varizen bei Patienten, die eine Gelenkoperation am Bein bekommen. Mittleres erhöhtes Risiko von 2,37. Westby D et al., Phlebology. 2023 Apr;38(3):150-156. doi: 10.1177/02683555221150563. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36609190. (19)

Interessant ist, dass auch untersucht wurde, ob das Risiko durch eine Varizenoperation abgesenkt werden kann. Hierbei konnte gezeigt werden, dass venöse Thromboembolien bei 0,67 % der Patienten mit durchgeführter Varizenoperation auftreten im Vergleich zu 1,7 % der Patienten mit zum Zeitpunkt der Gelenkoperation noch bestehenden Varizen. Dabei können zwar Oberflächenthrombosen Aneurysmata auftreten (20). Dabei machen Aneurysmata innerhalb der Patienten, bei denen Venenoperationen durchgeführt werden, jedoch nur einen relativ kleinen Anteil aus (21).

Kommentar: Patienten mit einer Varikose haben bei Gelenkoperationen an Knie und Hüfte ein signifikant erhöhtes Risiko, eine venöse Thromboembolie zu erleiden. Dieses Risiko kann durch eine Varizenbehandlung im Vorfeld der Gelenkoperation auf das Niveau venengesunder Patienten reduziert werden.

7.2.4 Varizenchirurgie mit und ohne Oberflächenthrombose am Unterschenkel

In einer retrospektiven Studie wurde untersucht, ob eine Oberflächenthrombose am Unterschenkel Sicherheit und Effektivität der Varizenchirurgie bei Varizenpatienten verändert (22). 59 mit einer Oberflächenthrombose am

Unterschenkel wurden gematcht mit 116 Patienten mit Varizen ohne Oberflächenthrombose. Die peri- und postoperativen Ergebnisse waren in beiden Gruppen gleich, außer dass die Gruppe mit begleitender Oberflächenthrombose mehr Inzisionen (im Median 6 im Vergleich zu 4) aufwies.

Kommentar: Sicherheit und Effektivität der Varizenchirurgie bei Patienten mit und ohne begleitende Unterschenkelvenenthrombose unterschieden sich in der vorgelegten retrospektiven Studie nicht.

7.2.5 Risikofaktoren für venöse Ulzerationen bei Patienten mit Varizen der unteren Extremität

In einer Fallkontrollstudie wurden 70 Patienten mit Varizen der unteren Extremität und venöser Ulzeration mit 1.164 Kontrollpatienten mit Varizen ohne bestehende oder abgeheilte Ulzeration verglichen (23). In der Multivarianzanalyse erwiesen sich männliches Geschlecht, Übergewicht, Adipositas, längere Bestandsdauer der Varikose, tiefe Veneninsuffizienz, geringe Lymphozytenzahl und hohe Fibrinogenwerte als unabhängige Risikofaktoren für eine venöse Ulzeration.

Kommentar: Wichtige klinisch fassbare Risikofaktoren für venöse Ulzerationen bei Varizenpatienten sind nach der vorgelegten Fallkontrollstudie männliches Geschlecht, Übergewicht, lange Bestandsdauer der Varizen und begleitende tiefe Veneninsuffizienz.

7.2.6 Varizenblutung

Varizenblutungen sind eine wichtige Komplikation der Varikose, die möglicherweise tödlich enden können (24). Tatsächlich ist anzunehmen, dass 1 von 1.000 Autopsien wegen eines plötzlichen Todesfalls auf eine Blutung aus einer rupturierten Varize zurückzuführen ist (24). Dabei handelt es sich häufig um sehr ausgedehnte Varizenbefunde (25).



Abb. 16: Ausgedehnte Unterschenkelvarikose mit abgeheiltem Ulkus bei einer Patientin mit Varizenblutung. Chandran D et al., J Postgrad Med. 2023 Apr-Jun;69(2):120–121. doi: 10.4103/jpgm.jpgm_433_22. PMID: 36537397; PMCID: PMC10259428. (25)

Nicht selten führen auch relativ klein erscheinende Rupturen zu massiven Blutverlusten bis hin zum hypovolämischen Schock (26).



Abb. 17: Akute Varizenblutung aus einer Varize im Bereich des Knöchels. Takamatsu J et al., Clin Case Rep. 2023 Nov 12;11(11):e8139. doi: 10.1002/ccr3.8139. PMID: 37965180; PMCID: PMC10641293. (26)



Abb. 18: Kleine Kruste nach Sistieren der Blutung und nach Ausschalten der Varikose. Takamatsu J et al., Clin Case Rep. 2023 Nov 12;11(11):e8139. doi: 10.1002/ccr3.8139. PMID: 37965180; PMCID: PMC10641293. (26)

In einer größeren Fallserie wurde untersucht, welche Risikofaktoren für Varizenblutungen bei Patienten mit chronischer Venenerkrankung gibt **(24)**. Hierzu wurde aus einer Gesamtpopulation von 1.048 Patienten mit chronischer Venenerkrankung innerhalb einer 4-Jahres-Periode eine Gruppe von 33 Patienten (3,15 %) mit Varizenblutungen selektiert. Eine Vergleichsgruppe von 99 Patienten ohne Varizenblutungen wurde zufällig aus der Gesamtpopulation von 1.048 Patienten mit chronischen Venenerkrankungen ausgewählt. Als Risikofaktoren zeigten sich das fortgeschrittene klinische Stadium einer chronischen Veneninsuffizienz (insbesondere Stadium C4b), fortgeschrittenes Lebensalter, alleinlebende Patienten, begleitende kardiovaskuläre Komorbiditäten (insbesondere arterielle Hypertonie und chronische Herzinsuffizienz), Medikamenteneinnahme mit Beeinflussung der Koagulation (z. B. Aspirin, Antikoagulantien), psychotropische Medikamente, bestimmte Refluxmuster (insbesondere Reflux am Unterschenkel der V. saphena magna, Nicht-Saphenavenen-Refluxe, Reflux in den Cockett'schen Perforantis), keine vorherige Diagnostik und Behandlung einer Venenerkrankung.

Aufgrund der möglicherweise lebensbedrohlichen Komplikationen hat die International Union of Phlebology (UIP) ein einseitiges Merkblatt herausgebracht, das die wichtigsten Aspekte der Varizenblutung zusammenfasst **(27)**.



Management of Bleeding Varicose Veins

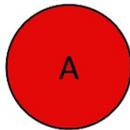
Campbell B, Tan KHM, Parsi K, Davies AH
on behalf of UIP

Summary

- Bleeding associated with varicose veins is not uncommon and can be a cause of sudden death
- Bleeding is a risk when overlying skin is atrophic and when phlebectatic blebs, erosions or ulcers or are present
- Risk of death is increased in frail, elderly people living alone, and with anticoagulant medication
- Bleeding is likely to recur unless the varicose veins are treated.
- While vascular specialists recognise the problem of bleeding from varicose veins, the literature is very sparse

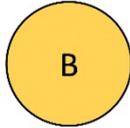
Patients who have bled or are at risk of bleeding should be educated on emergency management and have varicose veins treated without delay

First Aid



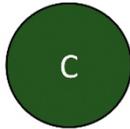
STOP the bleeding by applying pressure to the bleeding site:

- Initially with hand
- Then use a pad and a firm compressive bandage – **DO NOT** apply a tourniquet
- Do NOT remove the bandage until medical review



Elevate the leg:

- Lie or sit down – **DO NOT** remain standing or sitting with the foot dependent
- Place foot on support or have it elevated by someone else



Seek help: Contact your general practitioner or call for an emergency ambulance

Immediate Management

- Implement Basic Life Support if required
- Assess for circulatory collapse and give fluids if required
- Assess the effectiveness of compression and re-apply if ineffective
- Seek urgent surgical care if required

Medical Care

Vascular Specialist assessment

- Duplex ultrasound to assess the venous pathology
- Exclude arteriovenous (AV) malformations, traumatic AV fistulas, bleeding vascular tumours or bleeding arterial collaterals
- Consider endovenous interventions, sclerotherapy, compression bandaging or other appropriate venous interventions
- Offer early treatment of chronic venous disease

References:

Evans GA, Evans DM, Seal RM, Craven JL. Spontaneous fatal haemorrhage caused by varicose veins. *Lancet* 1973;15: 1359-61.
Serra R, Ielapi N, Bevacqua E, et al. Haemorrhage from varicose veins and varicose ulceration: a systematic review. *International Wound Journal* 2018; 15: 829-33.

Abb. 19: Die einseitige Guideline. Tan M et al., *Phlebology*. 2023 Dec 5:2683555231219548. doi: 10.1177/02683555231219548. Epub ahead of print. PMID: 38053359. (29)

Dieses Merkblatt beinhaltet sowohl Hinweise an den Patienten, welche durch den Arzt bei Patienten mit Risiken gegeben werden sollen (Stopp der Blutung durch Druck auf die Blutende Vene, z. B. mit der Hand, Hochlagerung des Beins, Aufsuchen eines Arztes) als auch für die Ärzteschaft. Hier werden sowohl für die Sofortversorgung als auch für die Versorgung durch den Spezialisten Hinweise gegeben. Gefäßspezialisten sollen insbesondere folgende Punkte beachten:

- Duplexsonographie der Venen
- Ausschluss arteriovenöser Malformationen, traumatische AV-Fisteln, blutende Gefäßtumore und blutende arterielle Kollateralen
- Planung einer endovenösen Intervention, Sklerotherapie, Kompressionsbandagierung oder anderer angemessener Interventionen
- Angebot einer kurzfristigen Behandlung der Venenerkrankung

Selbst bei starken Blutungen und ausgeprägten gilt die (Schaum-)Sklerosierung als geeignete Therapieform (25).

Kommentar: Varizenblutungen stellen ein hohes, möglicherweise tödliches Risiko für Patienten dar. Blutungen drohen insbesondere, wenn die Haut über den Varizen atrophisch ist oder wenn bereits Erosionen oder Ulzerationen im Bereich von Varizen sichtbar sind. Das Risiko einer tödlichen Varizenblutung ist erhöht bei gebrechlichen älteren alleinlebenden Menschen mit Antikoagulantien-Einnahme. Varizenblutungen haben ohne Behandlung der Varizen ein hohes Rezidivrisiko. Die angemessene Edukation gefährdeter Patienten ist eine wichtige Aufgabe der behandelnden Ärzte (Hinweis auf Beinhochlagerung, Kompression, dringende ärztliche Hilfe). Die Ausschaltung der zugrundeliegenden Varikose sollte kurzfristig erfolgen. Hierzu ist häufig eine einfach durchzuführende Sklerotherapie geeignet.

7.2.7 Laserablation versus konventionelle Chirurgie (Crossektomie und Stripping) zur Behandlung der V. saphena magna-Insuffizienz: Systematisches Review und Meta-Analyse

In der vorliegenden Analyse wurden die kurzfristigen und auch langfristigen Ergebnisse der endovenösen Laserablation und der Crossektomie und Stripping-Operation miteinander verglichen unter besonderer Berücksichtigung der Eingriffszeit, des technischen Erfolgs, der Erholungszeit des Patienten, der Rezidivrate, der Kosteneffektivität und der Komplikationen (28). Dabei wurden 18 Publikationen über 10 randomisierte kontrollierte Studien mit einer Gesamtzahl von 1.936 Patienten gefunden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Eingriffszeit, der Erholungszeit des Patienten, den gesamten gepoolten Rezidivraten nach 1, 2 und 5 Jahren und in dem klinischen Schweregrad. Die Chirurgiegruppe hatte eine 4,35 Mal höhere statistische Wahrscheinlichkeit, nach 2 Jahren erfolgreich zu sein, während die gepoolten Daten zu Ekchymosen, Hämatomen, Störungen der Sensibilität, Infektionen und Phlebitiden für die Lasergruppe eine geringere Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen aufwiesen.

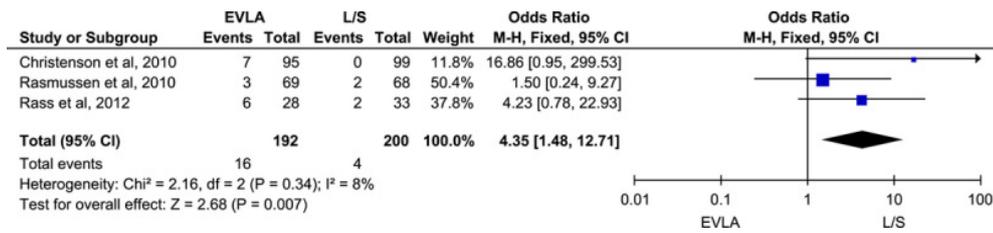


Abb. 20: Vergleich technischen Versagens 2 Jahre nach endovenöser Laserablation (EVLA) bzw. nach Crossektomie und Stripping (COS): signifikant weniger technisches Versagen nach COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Rezidivrate nach 1 Jahr

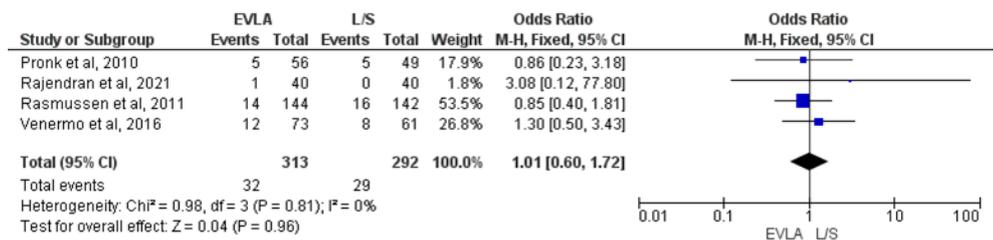


Abb. 21: Kein signifikanter Unterschied bezüglich der klinischen Rezidivrate 1 Jahr nach EVLA bzw. COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Rezidivrate nach 2 Jahren

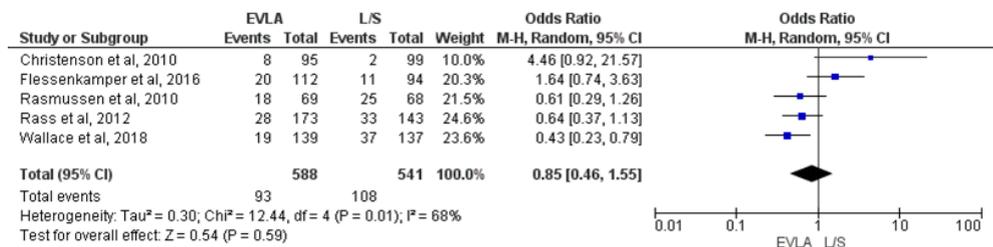


Abb. 22: Kein signifikanter Unterschied bezüglich der klinischen Rezidivrate 2 Jahre nach EVLA bzw. COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Rezidivrate nach 5 Jahren

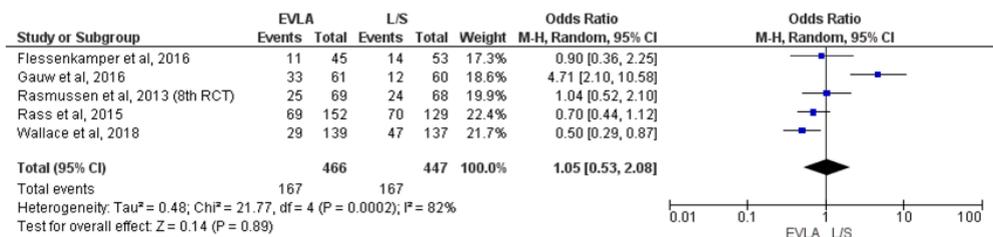


Abb. 23: Kein signifikanter Unterschied bezüglich der klinischen Rezidivrate 5 Jahre nach EVLA bzw. COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Eckchymosen

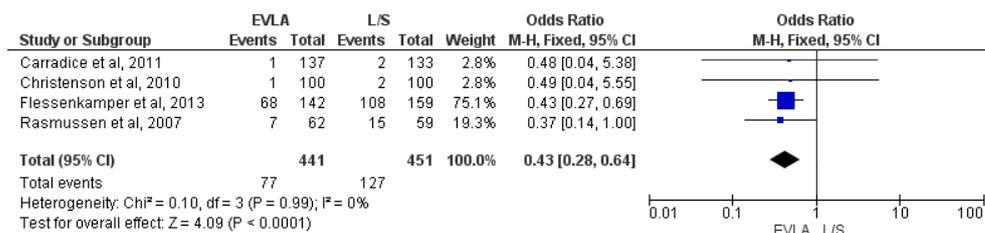


Abb. 24: Signifikant weniger Ekchymosen nach EVLA als nach COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Hämatome

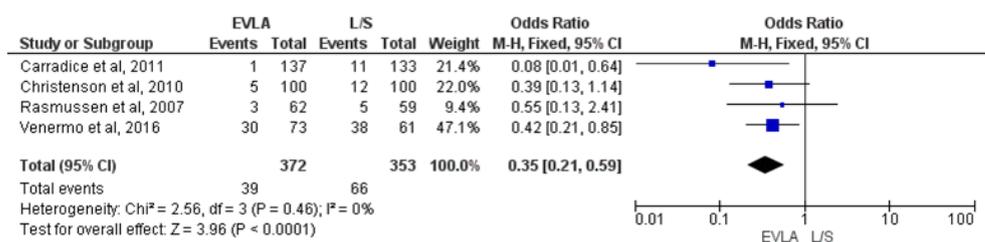


Abb. 25: Signifikant weniger Hämatome nach EVLA als nach COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Sensibilitätsstörungen

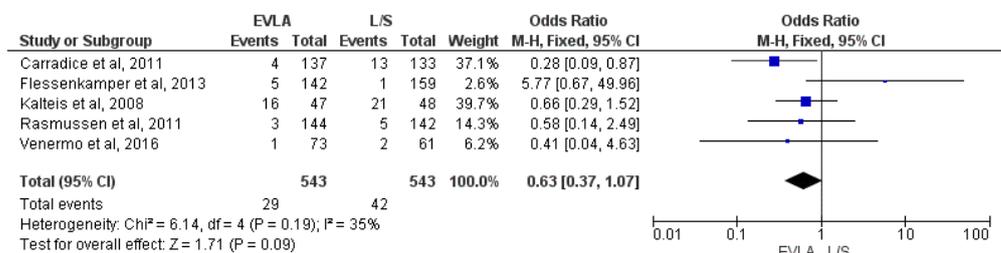


Abb. 26: Weniger Sensibilitätsstörungen nach EVLA als nach COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Infektionen

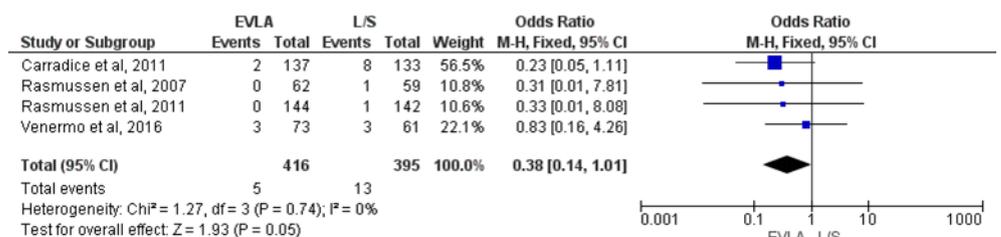


Abb. 27: Signifikant weniger Infektionen nach EVLA als nach COS. Shrestha O et al., Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509–4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384. (28)

Kommentar: Zwar zeigt sich nach Laserablationen häufiger als nach Crossektomie und Stripping ein technisches Versagen der Methode mit einer (partiellen) Rekanalisation der V. saphena magna nach 2 Jahren. Allerdings zeigen sich keine Unterschiede bezüglich der klinischen Rezidive 1, 2 und 5 Jahre postoperativ. Komplikationen hingegen treten signifikant häufiger nach Crossektomie und Stripping-Operationen als nach endoluminalen Laserablationen auf. Aufgrund der geringeren Komplikationsrate bei gleichen klinischen Effekten bevorzugen die aktuellen Leitlinien die endovenöse Laserablation gegenüber der Crossektomie und Stripping-Operation.

7.2.8 Vergleich verschiedener endovenöser Ablationstechniken für die Behandlung der V. saphena parva.

Die Varikose der unteren Extremität tritt häufig in Zusammenhang mit einer Insuffizienz der V. saphena magna auf. Etwa 15 % der Varikosen der unteren Extremität ist jedoch durch die Insuffizienz der V. saphena parva hervorgerufen (29). Auch für die Behandlung der V. saphena parva werden endovenöse Ablationstechniken empfohlen (13). In der vorliegenden Meta-Analyse wurden die endovenöse Laserablation, die Radiofrequenzablation und die mechanochemische Ablation der V. saphena parva miteinander verglichen. Hierzu wurden 19 Arbeiten zur endovenösen Laserablation, 5 zur mechanochemischen Ablation und 7 zur Radiofrequenzablation sowie 2, die sowohl die endovenöse Laserablation als auch die Radiofrequenzablation der V. saphena parva untersucht hatten, eingeschlossen. Bei der Beurteilung des anatomischen Erfolges ist zu berücksichtigen, dass die Nachbeobachtungszeit bei den Studien zur V. saphena parva bei maximal 13 Monaten liegt, zum Teil betrug sie nur wenige Tage oder Wochen.

Behandlung	Studienanzahl	Teilnehmer (Läsionen)	Mittlerer Follow-Up (Monate)	Anatomische Erfolgsrate	Komplikationen (%)		
					Verbrennung	Tiefe Beinvenenthrombose	Parästhesien
Endovenöse Laserablation	21	2.270	14,8	94,3 %	0	0,57 % (13/2270)	2,6 % (60/2270)
Radiofrequenzablation	9	796	9,9	96,0 %	0	0	0,75 % (6/796)
Mechanochemische Ablation	5	308	10,2	88,1 %	0	0	0

Tab. 1: Zusammenfassung zur endovenösen V. saphena parva-Insuffizienz. Tan J et al., Vasa. 2023 Nov;52(6):355–365. doi: 10.1024/0301–1526/a001091. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37779391. (29)

Kommentar: Die anatomische Erfolgsrate der endovenösen Laserablation, Radiofrequenzablation und mechanochemischen Ablation der V. saphena parva lag bei einer Nachbeobachtungszeit von maximal etwa 1 Jahr bei 94,3, 96,0 und 88,1 %. Die Autoren heben hervor, dass insbesondere die distalen 2/3 der V. saphena parva ein hohes Risiko einer Nervenschädigung bei thermisch

ablativen Verfahren aufweisen, während das proximale Drittel der V. saphena parva diesbezüglich eher unproblematisch zu sein scheint.

7.2.9 Cochrane-Analyse: endovenöse Ablation bei venösen Unterschenkelulzerationen

Das Ulcus cruris venosum ist eine schwere Manifestation der chronischen Veneninsuffizienz, die bis zu 3 % der erwachsenen Bevölkerung betrifft. Die Standardtherapie des Ulcus cruris ist die Kompressionstherapie. Durch die chirurgische Behandlung insuffizienter Venen kann das Risiko eines Ulkusrezidivs reduziert werden, jedoch ist die offene Chirurgie gerade bei Patienten mit Ulcus cruris venosum oft nicht erwünscht oder nicht möglich (30). Eine gewisse Alternative stellen hier die minimal invasiven endovenösen Techniken dar, die typischerweise in Ergänzung zur Kompressionstherapie genutzt werden, um die Ulkusheilung zu beschleunigen. In der nun durchgeführten Cochrane-Datenbank-Analyse konnten zwei randomisierte kontrollierte Studien gefunden werden und in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Untersucht wurden 506 Patienten mit einem floriden Ulcus cruris mit einer mittleren Bestandsdauer von $3,1 \pm 1,1$ Monaten in der EVRA-Studie und mit $60,5 \pm 96,4$ Monaten in der VUERT-Studie. Beide Studien randomisierten die Teilnehmer in eine Gruppe mit endovenöser Ablation plus Kompression und/oder Kompression alleine, wobei die Kompressionsgruppe in der EVRA-Studie eine verzögerte endovenöse Behandlung nach Abheilung der Ulzerationen oder nach 6 Monaten erhielt.

Die kombinierte Behandlung aus endovenöser Therapie und Kompressionstherapie reduzierte die Zeit bis zur Abheilung verglichen mit Kompression alleine signifikant. Die mediane Heilungszeit in der EVRA-Studie lag bei 56 Tagen in der Interventionsgruppe und bei 82 Tagen in der Kontrollgruppe, in der VUERT-Studie bei 68 Tagen in der Interventionsgruppe und 77 Tagen in der Kontrollgruppe (Abb. 28).

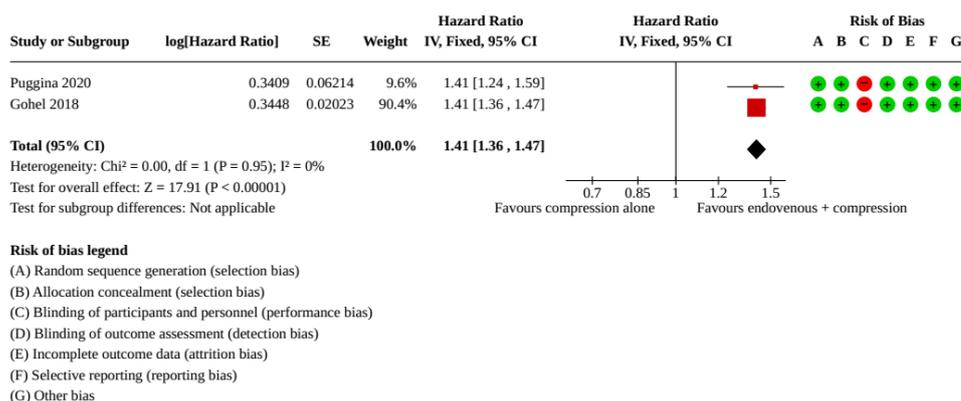


Abb. 28: Zeit bis zur Ulkusheilung signifikant verkürzt durch die Kombination aus endovenöser Ablation und Kompression im Vergleich zu Kompression alleine. Cai PL et al., Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 27;7(7):CD009494. doi: 10.1002/14651858.CD009494.pub3. PMID: 37497816; PMCID: PMC10373122. (30)

Dabei war der Anteil der Ulzerationen, die nach 90 Tagen abgeheilt waren in beiden Studien in der Interventionsgruppe höher als in der alleinigen Kompressionsgruppe (Abb. 29).

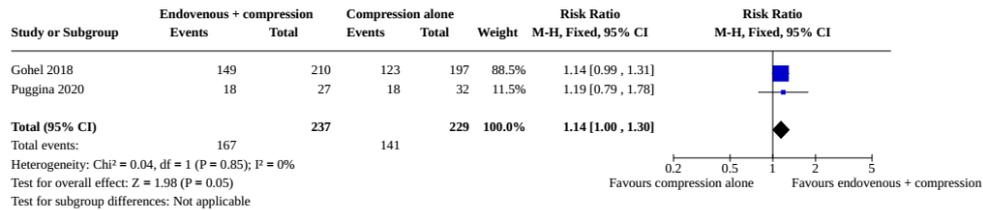


Abb. 29: Anteil der Ulzerationen, die nach 90 Tagen abgeheilt waren signifikant höher in der Kombination aus endovenöser Therapie und Kompressionstherapie im Vergleich zu Kompression alleine. Cai PL et al., Database Syst Rev. 2023 Jul 27;7(7):CD009494. doi: 10.1002/14651858.CD009494.pub3. PMID: 37497816; PMCID: PMC10373122. (30)

Die Rezidivrate nach Ulkusabheilung konnte durch die Kombination aus endovenöser Ablation und Kompression signifikant gegenüber Kompression alleine abgesenkt werden. Die Rezidivrate nach 1 Jahr war in der VUERT-Studie 3,7 % in der Kombination aus Laserablation und Kompression im Vergleich zu 44,8 % in der alleinig mit Kompressionstherapie behandelten Gruppe. Die entsprechenden Zahlen in der EVRA-Studie lagen bei 11,4 % (24/210) in der Kombinationsgruppe und bei 16,5 % (32/194) in der alleinigen Kompressionsgruppe.

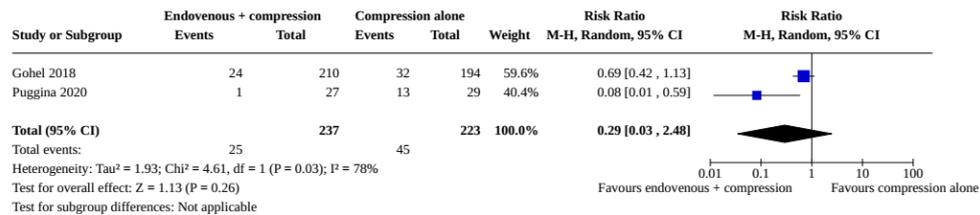


Abb. 30: Häufigere Rezidive des Ulcus cruris venosum nach 1 Jahr in der Kompressionsgruppe als in der mit endovenöser Ablation und Kompression kombiniert behandelten Gruppe. Cai PL et al., Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 27;7(7):CD009494. doi: 10.1002/14651858.CD009494.pub3. PMID: 37497816; PMCID: PMC10373122. (30)

Kommentar: Die endovenöse Ablation superfizieller Veneninsuffizienzen in Kombination mit der Kompression verbessert die Ulkusheilung im Vergleich zur Kompression alleine. Zu berücksichtigen ist, dass ein erheblicher Anteil der Patienten lediglich mit einer Schaumsklerosierung behandelt worden ist. Dieses minimal invasive Verfahren ist auch bei älteren multimorbiden Patienten in der Regel unproblematisch durchführbar.

7.2.10 Sicherheit und Effektivität endovenöser thermischer Ablationen einer symptomatischen Varikose während der Sommerzeit

Traditionell wird die Varizenbehandlung eher in der kalten Jahreszeit durchgeführt (31). Unklar war jedoch, ob höhere Außentemperaturen die Ergebnisse und/oder Komplikationsraten bei thermisch ablativen Verfahren einer symptomatischen Varikose beeinflussen. In einer Beobachtungsstudie wurden Patienten untersucht, die eine endovenöse thermische Laserablation der V. saphena magna, der V. saphena accessoria anterior oder der V. saphena parva zwischen September 2017 und Oktober 2020 erhalten hatten untersucht. Eingeschlossen wurden 846 endovenös thermische Ablationen bei 679 Patienten mit 1.239 behandelten Stammvenen. Die Höchsttemperaturen am

OP-Tag und innerhalb der ersten 14 Tage nach der Behandlung lagen im Mittel bei $19 \pm 7,2^\circ\text{C}$ mit einem Minimum und Maximum von -1°C und $35,9^\circ\text{C}$. Die Interventionen wurden entsprechend der gemessenen Temperaturen kategorisiert ($< 25^\circ\text{C}$ $n = 584$; $25\text{--}29,9^\circ\text{C}$ $n = 191$; und $\geq 30^\circ\text{C}$ $n = 71$). Die Okklusionsraten lagen in allen Gruppen bei 99–100 %. Trotz eines signifikant höheren Anteils von Patienten mit Adipositas, persönlicher Vorgeschichte einer oberflächlichen Venenthrombose und auch einer ausgedehnteren Länge der Phlebektomien in den Gruppen mit hohen Temperaturen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Arbeitsunfähigkeiten, Patientenzufriedenheit oder Komplikationen inklusive Blutungen oder thromboembolischen Effekten. Infektionen waren insgesamt selten (0,8 %) aber häufiger in der $25\text{--}29,9^\circ\text{C}$ Gruppe (2,6 %; $P = 0,058$). Keine Infektion wurde in der $\geq 30^\circ\text{C}$ Gruppe beobachtet und der Schmerz 6 Wochen nach der Intervention war in dieser Gruppe sogar niedriger (VAS $0,5 \pm 1,0$ und $0,5 \pm 1,2$ vs. $0,0 \pm 0,1$, $P = 0,008$).

	All n=846	<25°C n=584	$\geq 25^\circ\text{C}$ <30°C n=191	$\geq 30^\circ\text{C}$ n=71	p-value
Complete truncal vein occlusion rate (%)					
FU@d1	99.9	100	99.9	100	n.s.
FU@w1	99.9	100	99.9	100	n.s.
FU@w6	99.9	100	99.9	100	n.s.
FU@y1	99.3	99.0	100	100	n.s.
Pain (Visual Analog Scale 0-10; 0=no pain)					
FU@d1	1.4±1.3	1.4±1.3	1.4±1.5	1.6±1.3	n.s.
FU@w1	0.8±1.3	0.8±1.3	0.8±1.4	0.4±0.9	n.s.
FU@w6	0.4±1.0	0.5±1.0*	0.5±1.2	0.0±0.1*	0.008*
Analgetics intake, days	2.7±2.4	2.7±2.3	2.7±2.3	2.9±3.0	n.s.
Days of work loss, days	2.3±2.7	2.3±2.5	2.2±2.6	2.6±4.0	n.s.
Satisfied or very satisfied with the result of the intervention					
FU@d1	100	100	100	100	n.s.
FU@w1	98.8	98.6	98.8	100	n.s.
FU@w6	99.2	99.0	99.8	100	n.s.
FU@y1	98.8	99.0	97.3	100	n.s.
Complications, n (%)					
Unplanned consultations	78 (9.8)	53 (9.1)	17 (8.9)	8 (11.3)	n.s.
VTE	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (1.4)	n.s.
SVT	22 (2.6)	16 (2.7)	4 (2.1)	2 (2.8)	n.s.
Infection	7 (0.8)	2 (0.3)*	5 (2.6)*	0 (0.0)	0.058*
Minor bleeding	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (1.4)	n.s.
Major bleeding	0	0	0	0	–

Notes. Mean±standard deviation (min; max) or number (%). VTE=deep vein thrombosis and pulmonary embolism; SVT=superficial vein thrombosis; FU=follow-up (@w1=8.4±3.8 days; @w6=48.6±33.9 days; @y1=12.1±2.9 months); n.s.=non-significant with $p>0.10$. *p-value of subgroup difference between groups marked with *.

Tab. 2: Ergebnisse entsprechend der Temperaturen während und 14 Tage nach der endovenös thermischen Ablation. (31)

Kommentar: Die endovenös thermische Ablation ist unabhängig von der Außentemperatur möglich, selbst an sehr heißen Sommertagen. Eine „Sommerpause“ für endovenöse thermische Ablationen ist aufgrund der vorgelegten Daten zur Effektivität und Sicherheit dieses Verfahrens nicht erforderlich.

7.2.11 Einfluss des Körpergewichts auf die endovenöse thermische Ablation symptomatischer Saphenavenen

Untersucht wurde der Einfluss des Körpergewichts auf die Effektivität und Sicherheit der endovenösen thermischen Ablation bei der Behandlung symptomatischer Varizen (32). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Ergebnisse und demographische Patientendaten unter besonderer Berücksichtigung des Körpergewichts der Patienten nach endovenöser

thermischer Ablation zwischen September 2017 und Oktober 2020 analysiert. In die Auswertung wurden 1.178 behandelte Stammvenen von 636 Patienten eingeschlossen. Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Mittel bei $25,5 \pm 4,9$. 2,3 % der Patienten wiesen ein Untergewicht auf (BMI < 18,5), 31,0 % hatten ein Übergewicht (BMI > 25), und 16,6 % waren adipös (BMI > 30). Eine vollständige Okklusion nach 1 Jahr postoperativ wurde bei 97,6–100 % der Patienten festgestellt und die Patienten waren in 96,2–100 % zufrieden oder sehr zufrieden mit dem Operationsergebnis über alle BMI-Gruppen hinweg. Schmerzen waren zwar insgesamt niedrig, aber signifikant höher bei Patienten mit Adipositas 6 Wochen nach der Operation (in der visuellen Analogskala $0,84 \pm 1,49$) und es wurde eine höhere Infektionsrate bei Patienten mit Adipositas ($n = 4/132$; 3 %) beobachtet. Es konnte keine Assoziation zwischen BMI und Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen nachgewiesen werden.

Outcome	All <i>n</i> = 796	Group 1 BMI < 18.5 <i>n</i> = 18	Group 2 BMI 18.5–25 <i>n</i> = 399	Group 3 BMI 25–30 <i>n</i> = 247	Group 4 BMI > 30 <i>n</i> = 132	<i>p</i> -Value
Complete truncal vein occlusion rate (%)						
FU@d1	99.9	100	100	100	99.9	n.s.
FU@w1	99.9	100	100	100	99.9	n.s.
FU@y1	99.5	100	99.8	99.6	97.6	n.s.
Pain (Visual Analog Scale 0–10; 0 = no pain)						
FU@d1	1.42 ± 1.32	1.88 ± 1.65	1.37 ± 1.25	1.39 ± 1.32	1.58 ± 1.32	n.s.
FU@w1	0.78 ± 1.33	1.00 ± 1.73	0.80 ± 1.28	0.77 ± 1.22	0.80 ± 1.63	n.s.
FU@w6	0.44 ± 1.04	0.29 ± 0.76	0.38 ± 0.93	0.31 ± 0.78	0.84 ± 1.49	0.005 (2 vs. 4) 0.002 (3 vs. 4)
Analgetics intake (days)	2.74 ± 2.39	2.82 ± 2.56	2.51 ± 2.27	2.78 ± 2.36	3.54 ± 2.83	0.00 (2 vs. 4) 0.029 (3 vs. 4)
Satisfied or very satisfied with the result of the intervention (%)						
FU@d1	100	100	100	100	100	n.s.
FU@w1	98.8	100	98.8	99.1	97.5	n.s.
FU@w6	99.0	100	98.6	100	98.3	n.s.
FU@y1	98.7	100	98.5	100	96.2	n.s.
Complications, <i>n</i> (%)						
VTE	2 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)	n.s.
SVT	20 (2.5)	0 (0)	11 (2.8)	4 (1.6)	5 (3.8)	n.s.
Infection	7 (0.9)	0 (0)	3 (0.8)	0 (0)	4 (3.0)	0.020 (2 vs. 4)
Minor bleeding	3 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	n.s.
Major bleeding	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.

Mean \pm SD (min;max); VTE, deep vein thrombosis and pulmonary embolism; SVT, superficial vein thrombosis; FU, follow-up (@w1 = 8.4 ± 3.8 days; @w6 = 48.6 ± 33.9 days; @y1 = 12.1 ± 2.9 months); n.s., non-significant; significant, $p < 0.05$ subgroup difference between the indicated BMI groups.

Tab. 3: Ergebnisse in Abhängigkeit von BMI-Gruppen. Uthoff H et al., Vasa. 2023 Sep;52(5):332–341. doi: 10.1024/0301–1526/a001080. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37341558. (32)

Kommentar: Unabhängig vom BMI zeigt sich die endovenöse Laserablation von Stammvenen als ein effektives und sicheres Verfahren. Patienten mit Adipositas haben auf niedrigem Niveau prolongierte Schmerzen und mehr Infektionen nach endovenöser Laserablation.

7.2.12 Welche Faktoren gehen mit häufigeren Rezidiven nach Radiofrequenzablation einher?

Die Rekanalisation der Saphenavenen nach endovenöser Radiofrequenzablation ist häufig assoziiert mit einer Rezidivvarikose. Untersucht wurden die

Langzeitergebnisse der Radiofrequenztherapie der V. saphena magna und welche Risikofaktoren die Rekanalisation und Rezidivvarikose während der Follow-up-Periode beeinflussen (33). In einer retrospektiven Analyse wurden 1.568 Beine bei 1.300 konsekutiv behandelten Patienten analysiert. Der technische Erfolg lag bei 99,7 % der Patienten. Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von $57,2 \pm 25,4$ Monaten lag die Rate an Okklusionen der V. saphena magna und Freiheit von Reinterventionen bei 100 % und 100 % innerhalb einer Woche, 97 % und 95,7 % nach 1 Jahr, 95,2 % und 93,1 % nach 3 Jahren und 92,4 % und 92,8 % nach 5 Jahren. In der Multivarianzanalyse erwiesen sich folgende Faktoren als wichtige Risikofaktoren für eine Rekanalisation oder ein Rezidiv der V. saphena magna: direkte Mündung der V. saphena accessoria anterior in die saphenofemorale Junktion (OR 1,56), mehr als zwei Schwangerschaften in der Vorgeschichte (OR 3,68), CEAP Stadium C4 (OR 6,4) und präoperative Durchmesser der V. saphena magna > 10 mm (OR 1,82).

Kommentar: Die direkte Mündung der V. saphena accessoria anterior in die saphenofemorale Junktion ist ein wichtiger Risikofaktor für eine Rekanalisation nach Radiofrequenzablation der V. saphena magna. Daher ist die Mitbehandlung dieser V. saphena accessoria anterior zumindest bei punktierbaren großkalibrigen Venen eine bedenkenswerte Option, die derzeit noch in Studien überprüft wird, aber in vielen Zentren bereits gängige Praxis ist.

7.2.13 Laserablation von Seitenästen mit einer Radialfaser vom Slim-Typ

Während die Stammveneninsuffizienz in vielen Zentren routinemäßig mit Laserkathetern behandelt werden, ist dies für Seitenäste eher ungewöhnlich. Bei 939 Beinen mit im Mittel 5,9 Punktionen pro Bein wurde ohne Hautverbrennungen oder Nervenschäden eine Seitenastvarikose mit einer 2ring Radialfaser (slim-Typ) mit einem Durchmesser von 1,27 mm behandelt (34). Hierzu wurde eine Laserstärke von 5 W und eine lineare endovenöse Energiedichte von 30 J/cm eingesetzt. Details zu dem Verfahren finden sich in den folgenden Abbildungen.

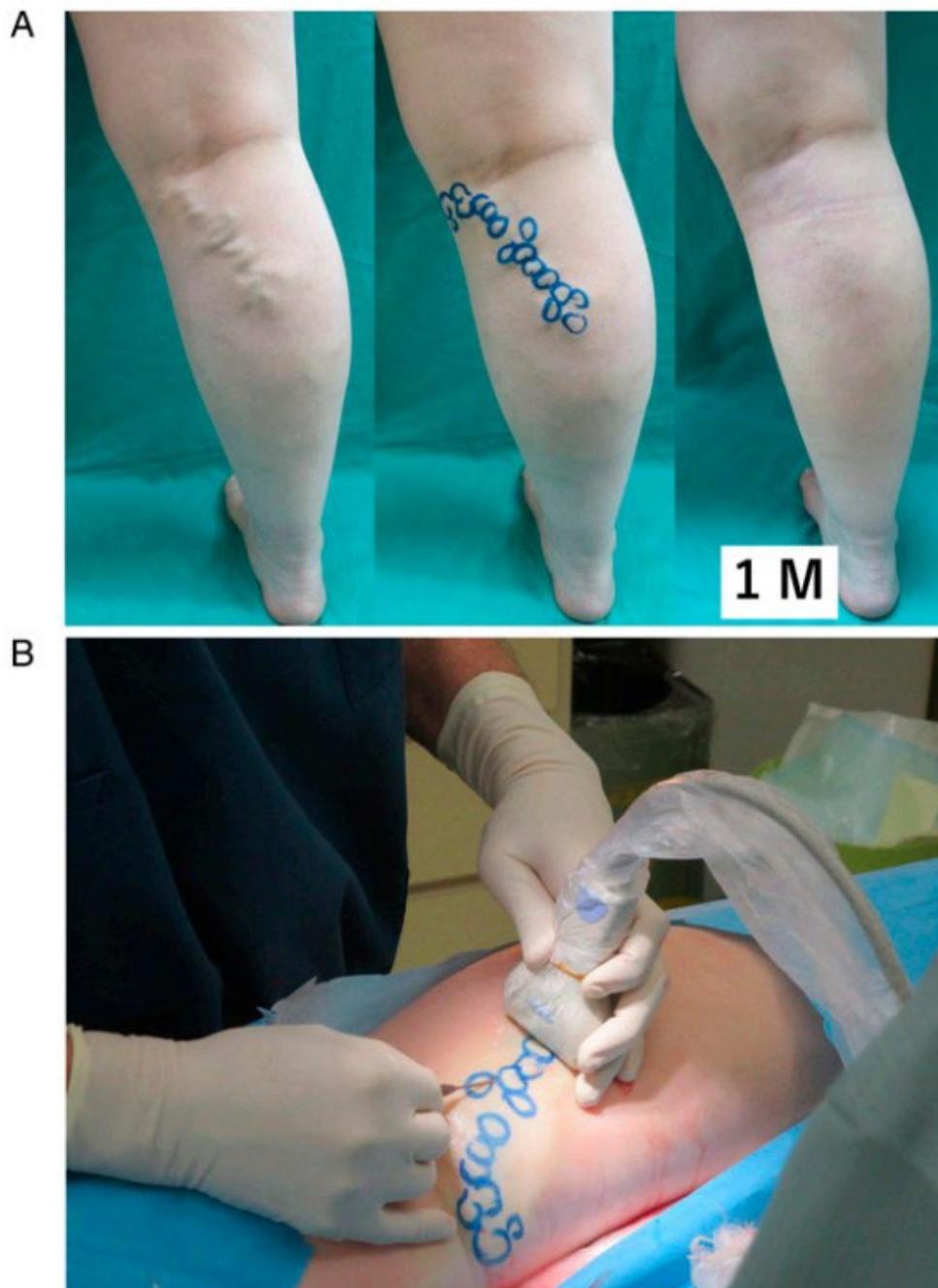


Abb. 31: A: Präoperatives Anzeichnen und postoperatives Bild nach 1 Monat. B: Die Varizen werden in liegender Position im Querschnitt punktiert und 6-Mal abladiert. Utoh J et al., *Phlebology*. 2023 Jul;38(6):404–409. doi: 10.1177/02683555231179821. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261956. (34)



Abb. 32: Die Vene wird im Querschnitt punktiert. Im Ultraschallbild zeigt sich ein echoreiches Signal der 16G Nadel im Zentrum der voluminösen Varize. Utoh J et al., *Phlebology*. 2023 Jul;38(6):404–409. doi: 10.1177/02683555231179821. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261956. (34)

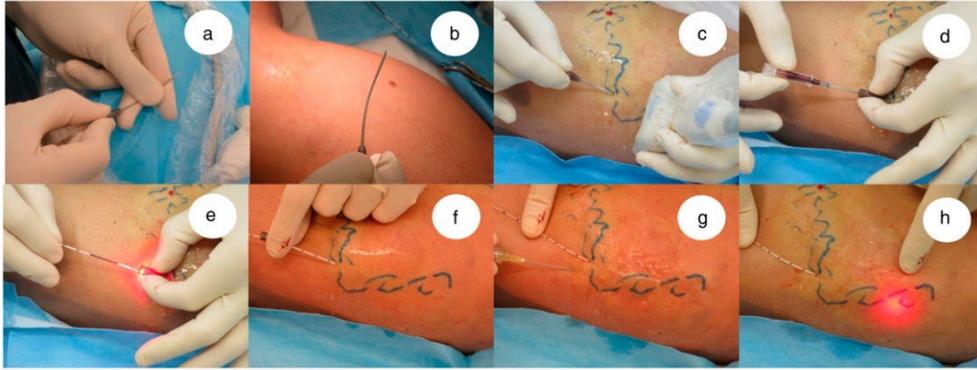


Abb. 33: a: Zuerst wird die 16G Kanüle mit den Fingern gebogen. b: Gebogene Nadel. c: Die Vene wird unter Ultraschallkontrolle punktiert. d: Der innere Zylinder wird entfernt. e: Die Faser wird in das Lumen eingeführt. f: Der äußere Zylinder wird entfernt. g: Tumescenzinfiltration um die Vene. h: Die Laserablation beginnt. Utoh J et al., *Phlebology*. 2023 Jul;38(6):404–409. doi: 10.1177/02683555231179821. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261956. (34)



Abb. 34: Perioperatives Bild der Varikose. Nach Ablation der V. saphena magna wurden die Seitenäste 11-Mal punktiert und ablatiert. Utoh J et al., *Phlebology*. 2023 Jul;38(6):404–409. doi: 10.1177/02683555231179821. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261956. (34)

Kommentar: Zumindest großlumige Seitenastvarizen können mit einer 2ring Radialfaser vom Slim-Typ möglicherweise sicher und effektiv entfernt werden als Ersatz für eine Miniphlebektomie.

7.2.14 Vermischtes zur endovenösen thermischen Ablation

Eine Fülle von Studien beleuchtet interessante Teilaspekte aus dem Bereich der endovenösen thermischen Ablation. Das folgende Kapitel dient dazu, eine Übersicht über die wichtigsten Daten zu geben und ggf. zu einer intensivierten Lektüre anzuregen.

In einer retrospektiven Analyse zeigten sich vergleichbare Ergebnisse nach dem CHIVA-Verfahren wie nach einer Radiofrequenzablation. Die Autoren empfanden die CHIVA-Technik als einfacher und bei geeigneten Patienten auch effektiver (35). Beim Vergleich zwischen der endovenösen Laserablation und der Cyanacrylat-Embolisation zeigten sich bei beiden Verfahren gleiche Verschlussparameter, allerdings waren die Patienten mit der Cyanoacrylat-Embolisation zufriedener als mit der endovenösen Laserablation (36). Die ELVeS Radial 2ring slim Faser wurde für eine Laserablation mit einem 1.470 nm Laser eingesetzt. Das besondere an der Studie war, dass pro Patient und damit auch pro Faser im Mittel 2,7 Venen mit einer Gesamtlänge von 80,7 cm behandelt wurden. Mit einer Okklusionsrate von 98,3 % nach 12 Monaten war diese intensive Nutzung der Faser problemlos möglich, ohne dass die Faser Schaden nahm (37).

In Bezug auf die Übernahme endovenöser Ablationen gibt es gravierende Unterschiede zwischen den Krankenversicherungen in den USA. Nicht selten wird eine konservative Vorbehandlung vor invasiver Behandlung gefordert. 48 % der Versicherungen fordern keinen Mindestdurchmesser der behandlungsfähigen Stammvenen, andere Krankenversicherer wiederum fordern einen minimalen Durchmesser von 3–5,5 mm (38). Vor diesem Hintergrund ist bemerkenswert, dass die aktuellen amerikanischen Leitlinien explizit keinen Mindestdurchmesser und keine konservative Vorbehandlung der Varikose vor einer endovenösen Ablation als Empfehlung ausgeben.

Eine weit verbreitete Rationale für die primäre Behandlung der Stammvenen und eher sekundäre Behandlung der Seitenäste ist die Vorstellung, dass die Varikose deszendierend, beginnend von den Stammvenen und dann übergehend auf die Seitenäste entsteht. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass es zumindest in einigen Fällen zu einer ascendierenden Varizenbildung kommt, wo zuerst eine Insuffizienz der Seitenäste und erst sekundär eine Insuffizienz der Stammvenen nachweisbar ist (39). In einer multizentrischen Studie wurde untersucht, ob eine isolierte Miniphlebektomie gleichwertig ist zu einer kombinierten Miniphlebektomie mit thermischer Ablation der insuffizienten Saphenavenen. In der primär nur mit Miniphlebektomie behandelten Gruppe mussten aufgrund persistierender Symptome 9 Monate nach dem Primäreingriff 25,6 % noch zusätzlich eine Stammvenenablation erhalten. Die Lebensqualität unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Oftmals kann zumindest bei einem Teil der Patienten auf eine Stammvenenablation verzichtet werden und lediglich eine Miniphlebektomie durchgeführt werden.

Venöse Aneurysmata der V. saphena magna mit einem medianen Durchmesser von 21 mm können sicher und effektiv mittels Radiofrequenzablation behandelt werden (40).

An einer Serie von 229 Patienten konnte mit einem Follow-up von 6 Wochen gezeigt werden, dass eine Ablation mit einem 1.940 nm Diodenlaser eine sichere und effektive Okklusionsmethode für Saphenavenen mit einer hohen Okklusionsrate und minimalen Nebeneffekten ohne das Auftreten endovenös hitzeinduzierter Thrombosen ist (41).

Die Schädigung des Peroneusnerven im Rahmen einer endovenösen Laserablation ist eine seltene Komplikation, die jedoch gravierende funktionelle Störungen hervorruft. Eine Kasuistik macht darauf aufmerksam, dass diese

Komplikation durch eine partielle Tibialisnerventransplantation in ihrer funktionellen Auswirkung verbessert werden kann (42).

Die Kombination aus endovenöser Laserablation und Schaumsklerosierung ist ein weit verbreitetes Verfahren, das jedoch häufig zeitversetzt durchgeführt wird. Eine Analyse von 5.500 Prozeduren bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Venenerkrankung (C3–C6) zeigt, dass der kombinierte Einsatz der endovenösen Laserablation und der Schaumsklerosierung noch im OP-Saal eine sichere Technik mit geringen Komplikationsraten und guten Langzeitergebnissen ist (43).

Verglichen wurde die Therapie von Fußvarizen durch eine endovenöse Laserablation (1.470 nm Laser mit radialer Slim- oder bare-tip Faser) und Miniphlebektomie. Hauptkomplikationen bei diesem Verfahren waren Dyesthesien. Signifikante Unterschiede zwischen den Verfahren bezogen sich auf transiente Indurationen, die nach Laserablation (7,1 %) häufiger als nach Miniphlebektomie (0,0 %) auftraten (44).

Daten zur medikamentösen Thromboseprophylaxe nach endovenösen Varizeninterventionen liegen in geringer Qualität vor. In einer systematischen Analyse wurden die vorliegenden Daten gesichtet. Bei stark heterogenen Schemata zur medikamentösen Prophylaxe z. B. in Bezug auf die Dosierung oder die Dauer der Applikation und auch bei starker Heterogenität der endovenösen Therapieverfahren von der Sklerosierungstherapie bis hin zur thermischen Ablation zeigte sich, dass die Häufigkeit tiefer Venenthrombose bei zusätzlicher medikamentöser Thromboseprophylaxe bei 0,52 % (9 Studien, 1.095 Patienten, 2 Ereignisse) im Vergleich zu 2,26 % (38 Studien, 6.951 Patienten, 69 Ereignisse) bei rein mechanischer Thromboseprophylaxe lag (45).

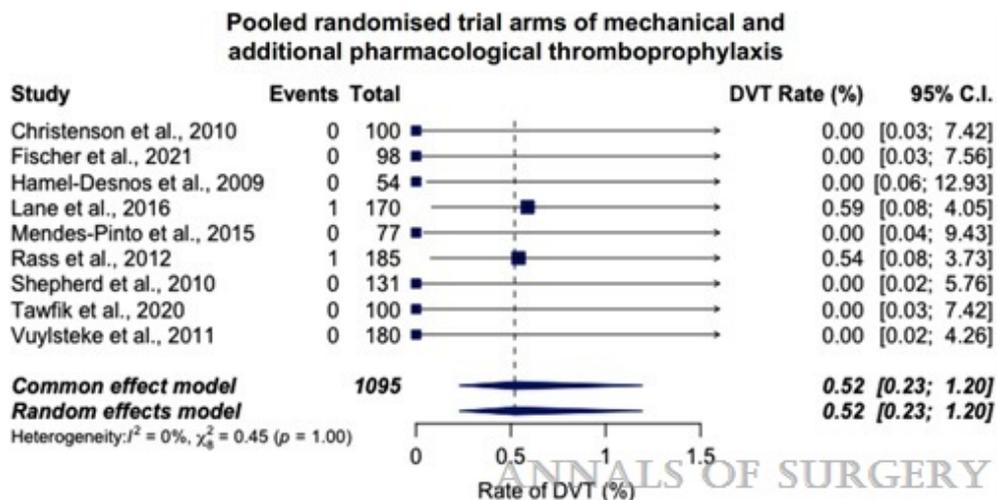


Abb. 35: Die gepoolte Inzidenz von TVT mit Antikoagulation und mechanischer Thromboseprophylaxe bei endovenöser Krampfaderchirurgie in randomisierten Studienarmen. Turner BRH et al., Ann Surg. 2023 Aug 1;278(2):166–171. doi: 10.1097/SLA.0000000000005709. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36205129; PMCID: PMC10321513. (45)

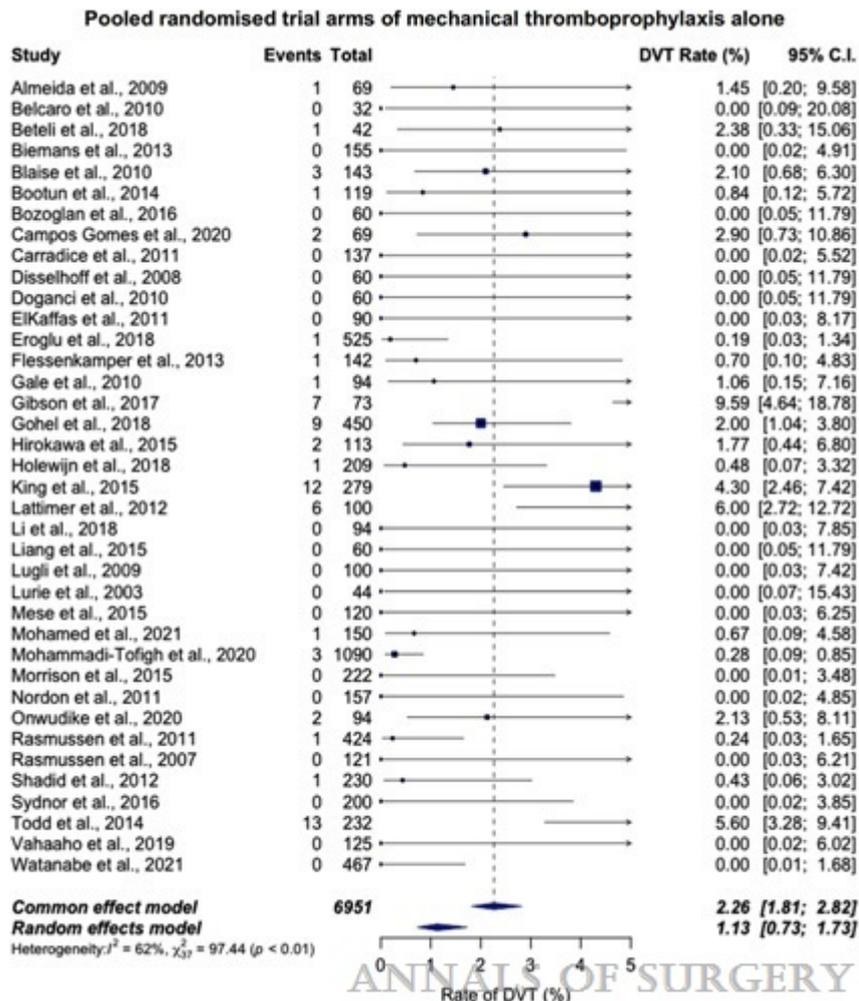


Abb. 36: Die gepoolte Inzidenz von TVT mit alleiniger mechanischer Thromboseprophylaxe bei endovenöser Krampfaderchirurgie in randomisierten Studienarmen. Turner BRH et al., Ann Surg. 2023 Aug 1;278(2):166–171. doi: 10.1097/SLA.0000000000005709. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36205129; PMCID: PMC10321513. (45)

7.2.15 Sklerosierungstherapie

Die Sklerosierungstherapie ist ein wichtiger Bestandteil des Spektrums der Therapiemöglichkeiten der Varikose. Eine wesentliche Einsatzmöglichkeit ist die Kombination der Sklerosierungstherapie von Seitenastvarizen mit der endovenös thermischen Ablation der Saphenavenen (46). Etwas seltener als die Schaumsklerosierung von Seitenastvarizen wird die Schaumsklerosierung von Saphenavenen durchgeführt. Hier werden oft Vergleiche zur thermischen endovenösen Ablation vorgenommen. Die thermische endovenöse Ablation hat hohe initiale und langfristige Erfolgsraten, wobei 2 Risikofaktoren bekannt sind, die mit einer erhöhten Rate an unvollständigen Verschlüssen und Rekanalisationen einhergehen. Dies ist zum einen die Adipositas, zum anderen der erhöhte Durchmesser der Saphenavenen. Bislang gab es derartige Korrelationen nicht mit der Schaumsklerosierung der Saphenavenen mit einem kommerziellen Verödungsschaum (Varithena, Boston Scientific). Ziel einer retrospektiven Studie anhand einer prospektiv erhobenen Datenbank war es, prädiktive Faktoren zu identifizieren, die mit einem ausbleibenden Verschluss

nach Polidocanol-Schaumsklerosierung symptomatischer, refluxiver Saphenavenen einhergehen (47). Alle Patienten wurden mit einem kommerziell hergestellten 1%-igen Polidocanol-Schaum zwischen Juni 2018 und September 2022 behandelt. Patienten, bei denen nur Seitenäste ohne Behandlung der Saphenavenen behandelt worden waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden in 2 Gruppen stratifiziert: kompletter Verschluss (Gruppe 1) und nicht-Verschluss (Gruppe 2). Insgesamt wurden 224 Beine in einem ambulanten Venenzentrum behandelt. Davon erfüllten 127 Beine bei 103 Patienten die Einschlusskriterien. Eingeschlossen:

- Oberschenkel-Saphenavenen (Gruppe 1: n = 89, 77 % vs. Gruppe 2: n = 7,58 %; P = 0,14)
- V. saphena magna der Unterschenkel (Gruppe 1: n = 7,6 % vs. Gruppe 2: n = 0; P = 0,38)
- V. saphena accessoria anterior (Gruppe 1: n = 17,15 % vs. Gruppe 2: n = 4,33 %; P = 0,12) und
- V. saphena parva (Gruppe 1: n = 4,4 % vs. Gruppe 2: n = 1,8 %; P = 0,41)

Ein vollständiger Verschluss (Gruppe 1) zeigte sich bei 115 Beinen, bei 12 Beinen erfolgte kein Verschluss (Gruppe 2), gemessen mittels Duplexsonographie. Der mittlere BMI in Gruppe 2 war mit $36,1 \pm 6,4$ kg/m² signifikant höher als in Gruppe 1 ($28,6 \pm 6,1$ kg/m²) (P < 0,01). Ein Venendurchmesser von >10,2 mm war unabhängig assoziiert mit einem nicht-Verschluss der Stammvenen mit einer Odds Ratio von 4,8. Die eingesetzte Schaummenge unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (Gruppe 1: $6,2 \pm 2,6$ ml vs. Gruppe 2: $6,3 \pm 3,5$ ml; P = 0,89). Nach Schaumsklerosierung war die Symptombesserung in der Gruppe 1 (96,9 %) besser als in Gruppe 2 (66,7 %) (P = 0,001). Der mittlere postoperative Venous Clinical Severity Score war in Gruppe 1 ($8,0 \pm 3,0$) niedriger als in Gruppe 2 ($9,9 \pm 4,2$) (P = 0,048). Die Inzidenz einer Thrombusexzision in Zusammenhang mit der Ablation und tiefe Venenthrombosen lagen bei 4,7 % (n = 6) und 1,6 % (n = 2), wobei alle in Gruppe 1 auftrugen, asymptomatisch waren und unter Antikoagulation rückläufig waren.

Kommentar: Erhöhtes Körpergewicht und erhöhter Durchmesser der Saphenavenen sind ein wichtiger Risikofaktor für einen ausbleibenden Verschluss der Venen nach Schaumsklerosierung. Bei einem BMI über 30 ist das Risiko eines nicht-Verschlusses um das 11,0-fache erhöht, ein Durchmesser von ≥ 10 mm war unabhängig assoziiert mit einem nicht-Verschluss der Saphenavenen mit einer Odds Ratio von 4,8. Eine Progression des Saphenathrombus in die tiefen Leitvenen trat mit 4,7 % undeine Thrombose mit 1,6 % häufiger auf, als es nach einer endovenösen thermischen Ablation berichtet wird.

Eine wichtige Nebenwirkung der Sklerosierungstherapie sind migräneartige Symptome. In einem systematischen Review wurde nach Studien gesucht, bei denen transiente und voll reversible neurologische Komplikationen nach einer Sklerotherapie von Varizen der unteren Extremität aufgetreten waren (48). 26 Studien, im wesentlichen Fallserien und Fallberichte, berichteten über 119 Episoden transientser neurologischer Symptome bei 34.500 Sklerotherapie-Sitzungen. 2 weitere Artikel berichteten 6 Episoden transientser neurologischer

Symptome ohne eine Spezifikation der Zahl der Therapiesitzungen. Von 34.500 Therapiesitzungen wurden 119 Episoden transients neurologischer Symptome berichtet (0,34 %). Berücksichtigt man nur prospektive Studien, welche die exakte Zahl der Sitzungen berichten und ein spezielles Screening neurologischer Symptome vorgenommen haben, gibt es 4 Studien mit 19.742 Sklerotherapie-Sitzungen und 54 Episoden transients neurologischer Symptome (0,27 %) (Abb. 37).

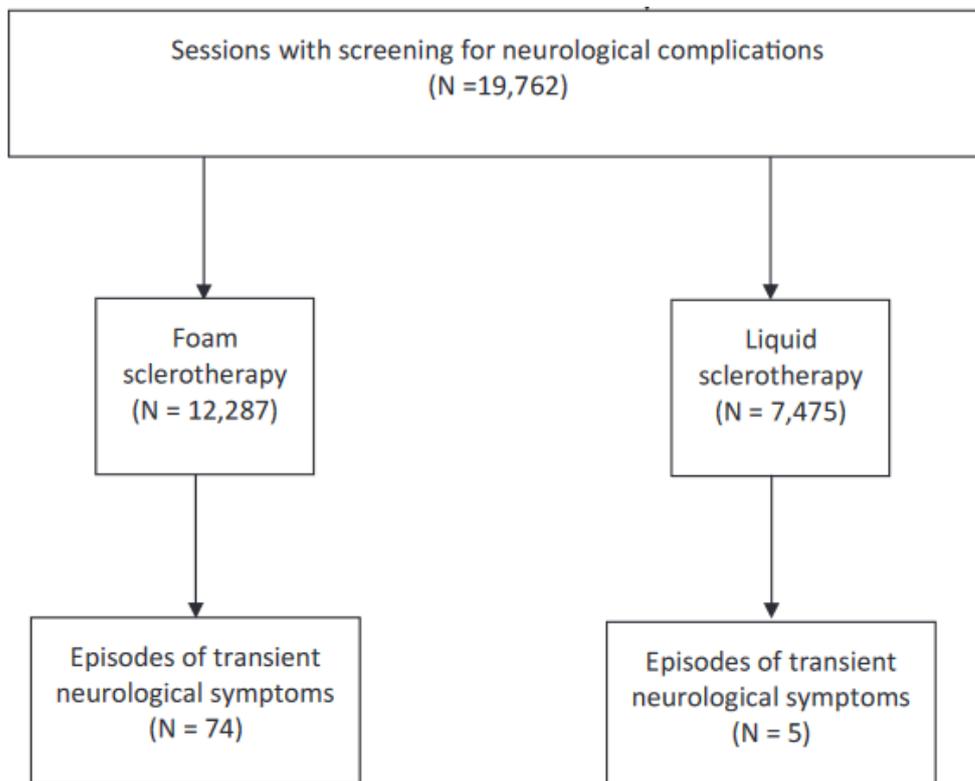


Abb. 37: Häufigkeit transients neurologischer Symptome nach Sklerosierungstherapie. Häufigeres Auftreten nach Schaumsklerosierung als nach Flüssigsklerosierung. Bahtiri L et al., Headache. 2023 Jan;63(1):40–50. doi: 10.1111/head.14448. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633095; PMCID: PMC10108023. (48)

Für die Entstehung passagerer neurologischer Komplikationen nach Sklerosierungstherapie gibt es zwei Hypothesen. Zum einen wird eine Mikroembolisation durch einen rechts-links Shunt angenommen, der eine kortikale Depolarisation auslösen kann. Da eine Mikroembolisation nach Flüssigsklerosierung eher unwahrscheinlich ist, wird als eine zweite Hypothese die Freisetzung von Endothelin-1, einem vasokonstriktorischem Peptid aus dem Gefäßendothel in Betracht gezogen. Eine kortikale Applikation von Endothelin-1 erwies sich als Triggerfaktor einer kortikalen Depolarisation im Tiermodell, wobei in einer Studie am Menschen durch Infusionen mit Endothelin-1 keine Migräneattacken induzierbar waren (48).

Kommentar: Migräneartige transients neurologische Komplikationen können selten mit einer geschätzten Inzidenz von unter 1 % nach Sklerosierungstherapien auftreten. Derartige Komplikationen sind nach Schaumsklerosierung signifikant häufiger als nach Flüssigsklerosierung.

Eine häufige Nebenwirkung nach Sklerosierungstherapie mit Polidocanol ist eine Hyperpigmentierung der Haut (**49**). Sklerotherapeuten sollten mit Faktoren, die die Hyperpigmentierung nach Sklerotherapie mit Polidocanol-haltigen Sklerosierungsmitteln triggern, vertraut sein. In einem systematischen Review zeigte sich, dass die Inzidenz zur Hyperpigmentierung mit zunehmender Konzentration des Polidocanols steigt und häufiger nach Sklerotherapie epifaszialer Venen als der Stammvenen auftritt, wenn die Polidocanol-Konzentration über 0,25 % liegt. Bezüglich der Sklerosierung von Teleangiektasien und retikulären Venen lag die Inzidenz von Hyperpigmentierungen zwischen 2 und 25 % für Polidocanol 0,25 % (flüssig und Schaum) zwischen 12,5 und 67,9 % für Polidocanol 0,5 % (flüssig und Schaum) und zwischen 13 und 73 % für Polidocanol 1 % (flüssig und Schaum). Bezüglich der Stammvenen lag die Inzidenz zwischen 7 und 45 % für Polidocanol 1 % (flüssig und Schaum), 16–17 % für Polidocanol 2 % Schaum und zwischen 7,4 und 32,5 % für Polidocanol 3 % (flüssig und Schaum). Bezüglich der Seitenäste lag die Häufigkeit von Hyperpigmentierungen zwischen 5,6 und 53 % für die Schaum- und Flüssigsklerosierung (Abb. 38).

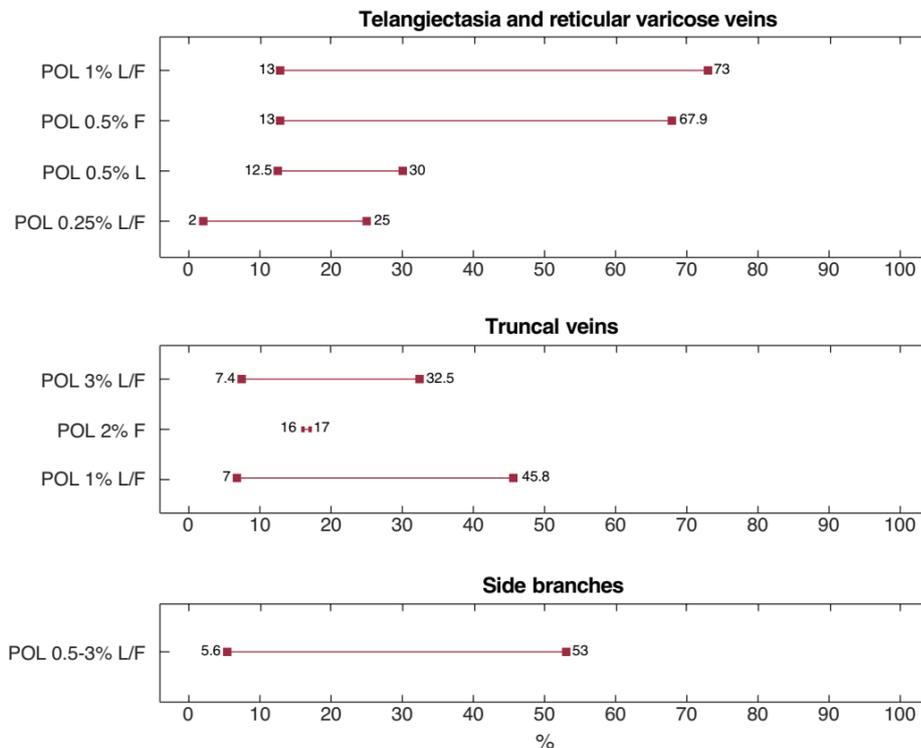


Abb. 38: Inzidenz der Hyperpigmentierungen mit unterschiedlichen Polidocanol-Konzentrationen. Bossart S et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Feb;37(2):274–283. doi: 10.1111/jdv.18639. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36196455. (**49**)

Eine wichtige Frage ist der Zeitverlauf der Hyperpigmentierungen. In den meisten Studien wurden sie innerhalb des ersten Monats bei der ersten Follow-up-Untersuchung festgestellt. Hyperpigmentierungen, die für mehr als 6 Monate persistiert wurden mit einer Inzidenz bis zu 7,5 % berichtet, Hyperpigmentierungen, die für mehr als ein Jahr nach Schaumsklerosierung 1–3 % für Stammvenen persistierten hatten eine Inzidenz zwischen 8,1 und 17,5 %. Andere Faktoren wie höhere Volumina oder Kompressionstherapien nach der Behandlung scheinen einen geringeren Einfluss zu haben.

Morphologische und technische Faktoren	Interventionen, die möglicher-weise Hyperpigmentierungen minimieren
Niedrigere Polidocanol-Konzentration	Mikrothrombektomie innerhalb der ersten Wochen nach Follow-up
Geringerer Intravaskulärer Druck während der Injektion, initiale Behandlung größerer Venen vor der Behandlung kleinerer Gefäße, Vermeidung extravasaler Injektionen	Sonnenschutz nach der Behandlung
Nutzen von Polidocanol-Schaum $\leq 0,5$ % für epifasziale Venen	Niedrige Eiseneinnahmen nach der Behandlung
Lokalisation der behandelten Venen: je tiefer die Vene, desto weniger wahrscheinlich sind postoperative Hyperpigmentierungen	Venoaktive Medikamente nach der Behandlung
niedrige Ferritin-Level	Kompressionstherapie nach Sklerotherapie retikulärer Venen und Besenreiser
Fitzpatrick Hauttyp \leq IV	

Tab. 4: Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit von Hyperpigmentierungen minimieren können.

Kommentar: Hauthyperpigmentierungen nach Sklerosierungstherapie mit Polidocanol sind eine relativ häufige und unbedingt aufklärungsbedürftige Nebenwirkung insbesondere bei epifaszialen Venen wie Seitenästen, retikulären Venen und Besenreisern. Die Wahrscheinlichkeit nimmt mit steigender Konzentration des Sklerosierungsmittels zu. Mögliche Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer Hyperpigmentierung minimieren können, basieren im Wesentlichen auf praktischen Erfahrungen und sind in der Tabelle wiedergegeben.

Die Evidenz für das Tragen von Kompressionsstrümpfen nach einer Schaumsklerosierung von Varizen ist begrenzt. Deshalb wurde diese Frage mit einer prospektiven randomisierten Studie analysiert (50). Patienten mit einer Schaum-Sklerotherapie-tauglichen Varikose wurden randomisiert einer Kompressionsgruppe und einer nicht-Kompressionsgruppe für 7 Tage zugeordnet. Das primäre Studienziel war der postprozedurale Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala über 10 Tage. Sekundäre Zielparameter waren klinischer Schweregrad, allgemeine und krankheits-spezifische Lebensqualität, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und zur Arbeit, Okklusionsraten, Grad von Ekchymosen, Kompressionscompliance und Komplikationen. Die Patienten wurden nach 2 Wochen und nach 6 Monaten untersucht. Randomisiert wurden 139 Patienten (70 in die Kompressionsgruppe, 69 in die nicht-Kompressionsgruppe). Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Basischarakteristika. Von diesen Patienten kamen 63,3 % und 55,4 % zu einem Follow-up nach 2 Wochen und nach 6 Monaten. Der größte Teil der behandelten Venen waren Seitenäste. Die Kompressionsgruppe hatte signifikant niedrigere Schmerzscores als die nicht-Kompressionsgruppe mit medianen Scores von 7 mm bzw. 19 mm ($P = 0,001$). Nach 2 Wochen waren keine Unterschiede in Bezug auf Ekchymosen oder Rückkehr zu normalen Aktivitäten oder zur Arbeit feststellbar. Beide Gruppen zeigte eine Verbesserung des klinischen Schweregrads und der Lebensqualität. Die Okklusionsraten

waren vergleichbar. In der nicht-Kompressionsgruppe zeigte sich 1 tiefe Beinvenenthrombose und 1 Oberflächenthrombose, während in der Kompressionsgruppe 2 Oberflächenthrombosen nachweisbar waren.

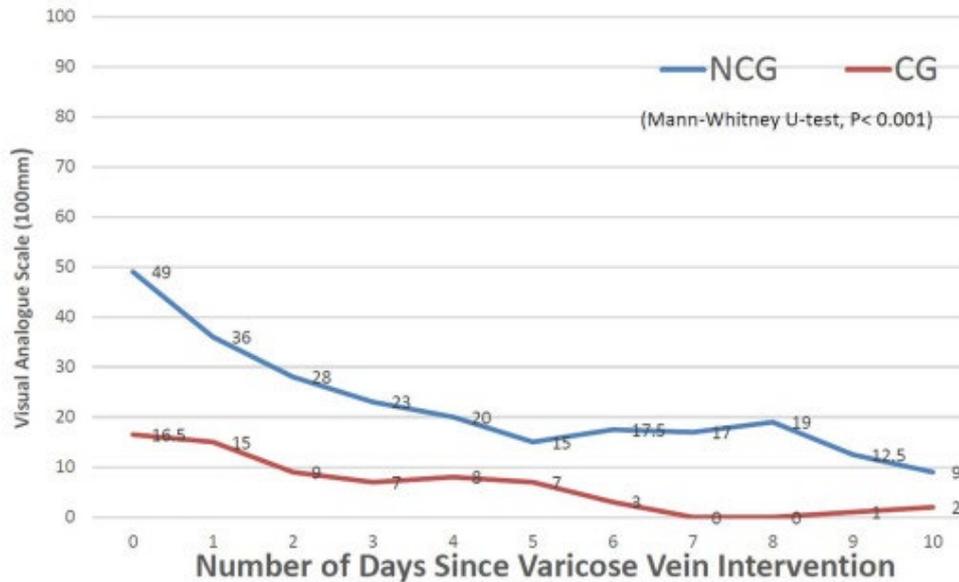


Abb. 39: Medianer Schmerzscore in den ersten 10 Tagen postoperativ in der nicht-Kompressionsgruppe (NCG) und in der Kompressionsgruppe (CG) gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS). Signifikant weniger Schmerzen in der Kompressionsgruppe. Belramman A et al., J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2023 Dec 9:101729. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101729. Epub ahead of print. PMID: 38081513. (50)

Kommentar: Eine einwöchige postprozedurale Kompression nach Schaumsklerosierung ist in der Lage, postprozedurale Schmerzen zu reduzieren. Auswirkungen der Kompressionstherapie auf andere Komplikationen wie Ekchymosen, Arbeitsunfähigkeit und thromboembolische Ereignisse zeigten sich nicht. Die Ergebnisse waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Das Klipple-Trenaunary Syndrom (KTS) ist eine kongenitale Erkrankung, welche das kapilläre, venöse und lymphatische System der unteren Extremität betreffen kann. Nicht selten treten Erysipele als Komplikation des Klipple-Trenaunary Syndroms auf. Die Behandlung kann relativ komplex sein. Entsprechend einem kasuistischen Bericht kann die Schaumsklerosierung signifikant die klinischen Symptome des KTS wie z. B. rezidivierende Erysipele verbessern (51).

7.2.16 Retikuläre Venen und Besenreiser

Besenreiser sind bei bis zu 79 % der Männer und bis zu 80 % der Frauen nachweisbar (52). Die Bedeutung für die Betroffenen zeigt sich in einer relativ hohen Zahl an Social Media Posts, z. B. auf TikTok und Instagram, wo Begriffe wie #sclerotherapy im Mittel bis zu 399.510,10 Likes aufweisen (52). Als Goldstandard in der Therapie gilt die Sklerosierungstherapie (53). Während in Deutschland lediglich ein Präparat mit Polidocanol als Inhaltsstoff zugelassen ist, wird in Brasilien überwiegend Dextrose 75 % eingesetzt. Ferner steht dort ein Präparat mit 0,3 % Polidocanol mit Dextrose 67 % gemischt zur Verfügung. In Südamerika ist die sogenannte Cryo-Laser & Cryo-Sklerotherapie (CLaCS)

Technik weit verbreitet, bei der die thermische Sklerotherapie und Injektions-Sklerotherapie miteinander kombiniert werden. Dabei werden die Besenreiser und kleine retikuläre Venen mit einem transthermalen Laser behandelt und direkt danach eine Injektions-Sklerotherapie durchgeführt, wobei Luft mit einer Temperatur von -20 °C auf die Haut und die Nadel geblasen wird. Es wurde nun überprüft, ob es einen Unterschied macht, ob als Sklerosierungsmittel Dextrose 75 %, dem Standard in Brasilien, oder Polidocanol 0,3 % in 67%-iger Dextroselösung eingesetzt wird in Kombination mit einem Nd:Yag lang gepulsten Laser.

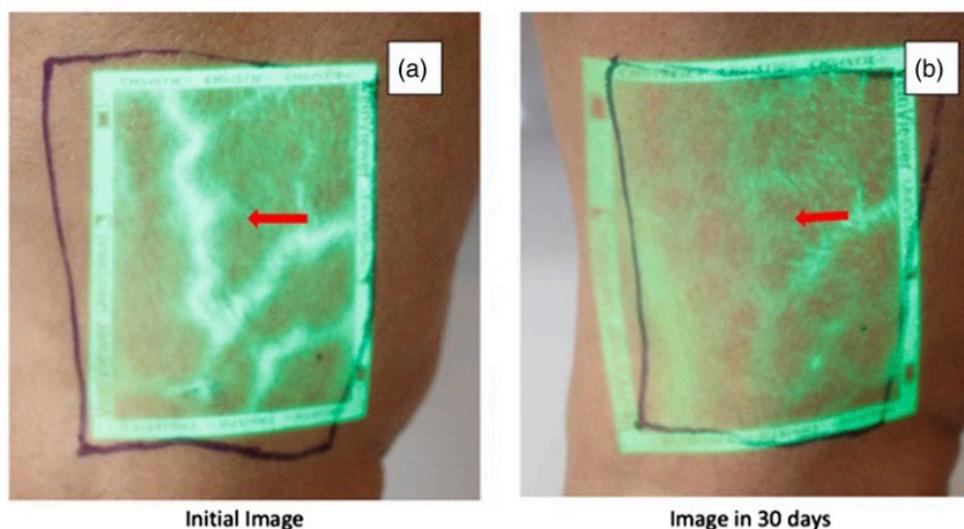


Abb. 40: Behandlung mit dem Nd:Yag Laser und Glukose 67 % + Polidocanol 0,3 %. Evaluation der retikulären Venen mit einem Augmented Reality Device (vein viewer flex) vor und nach Behandlung. Fonseca MM et al., *Phlebology*. 2023 Apr;38(3):165–171. doi: 10.1177/02683555231153533. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36657386. (53)

In die Gruppe CLaCS mit Dextrose 75 % wurden 28 Patienten, CLaCS mit Polidocanol mit 0,3 % 26 Patienten eingeschlossen. 30 Tage nach der Behandlung zeigten sich in der Patientenperspektive und in der verblindeten Evaluation der Fotos keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Beide Gruppen hatten niedrige Raten an Hyperpigmentierungen und Krustenbildungen. Die mit Polidocanol behandelten Patienten hatten nach der Behandlung weniger Schmerzen und auf den Fotos mit augmentierter Reality eine verbesserte Clearance-Rate.

Kommentar: Sowohl die Behandlung mit CLaCS mit Dextrose 75 % als auch die mit Polidocanol 0,3 % in 67,5%-iger Dextroselösung scheint eine sichere und effektive Prozedur zu sein. Beide in Brasilien zugelassene Sklerosierungsmittel können mit ähnlichen Ergebnissen genutzt werden. Nicht ganz klar ist, inwieweit eine alleinige Sklerosierungstherapie der CLaCS-Technik unterlegen ist.

Eine mögliche Alternative für die Behandlung retikulärer Venen am Unterschenkel ist die endo-perivenöse Behandlung mit einem 980 nm Laser. Palombi und Morelli 2023 (54) präsentieren eine Serie von 20 Patienten, bei der sie mit 3 W und Fluence von $11,25\text{ J/cm}$ im Pulsmode einen 980 nm Laser mit einer $200\text{ }\mu\text{m}$ Faser nach präventiver Hautkühlung eingesetzt haben.



Abb. 41: Behandlung einer retikulären Vene: endo-perivenöse Laserbehandlung mit der Punktion einer Zielvene (18 G Nadel). Palombi L, Morelli M, *Lasers Surg Med.* 2023 Aug;55(6):555–560. doi: 10.1002/lsm.23668. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37051869. (54)

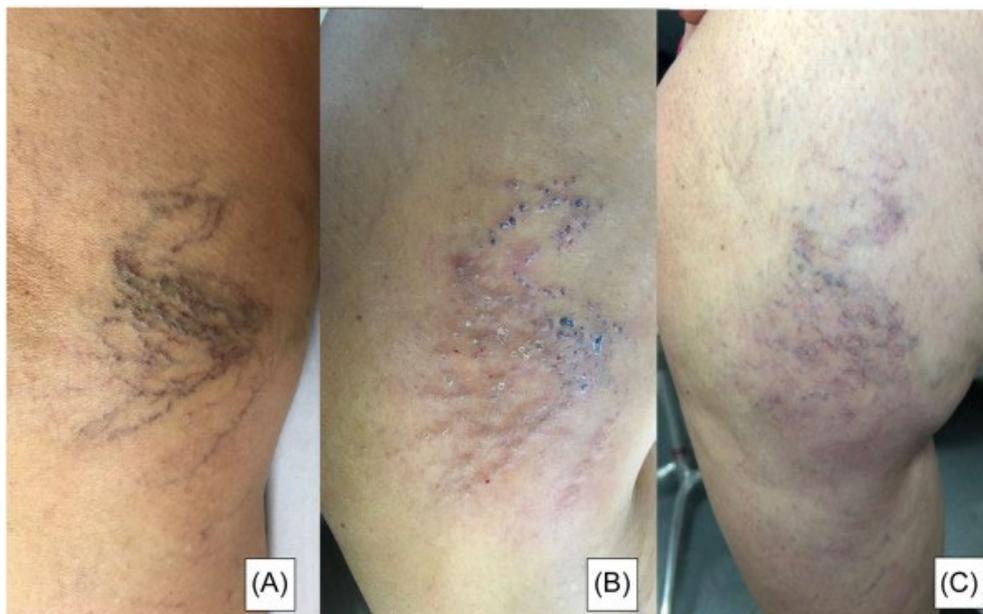


Abb. 42: Endo-perivenöse Laserbehandlung von Teleangiektasien. (A) vor Behandlung. (B) 20 Tage nach Behandlung. (C) nach 60 Tagen. In diesem klinischen Fall wurde eine zweite Prozedur geplant, um die Behandlung abzuschließen. Palombi L, Morelli M., *Lasers Surg Med.* 2023 Aug;55(6):555–560. doi: 10.1002/lsm.23668. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37051869. (54)

Kommentar: Die endo-perivenöse Behandlung retikulärer Venen wird als Verfahren präsentiert, was insbesondere für ansonsten therapieresistente retikuläre Venen und Besenreiser eingesetzt werden kann. Die durch die Autoren publizierten klinischen Bilder zeigen einen recht langwierigen, nach meiner persönlichen Einschätzung nicht wirklich überzeugenden Heilungsverlauf.

In einer nicht randomisierten Studie an adipösen Patienten wurden retikuläre Venen und Besenreiser mit Schaumsklerosierung und Flüssigsklerosierung behandelt. In dieser nicht randomisierten Studie zeigte die Schaumsklerosierung signifikant höhere Erfolgsraten nach der ersten Sitzung und nach 3 Monaten war die Patientenzufriedenheit größer. Dafür waren die Schmerzen nach der Flüssigbehandlung in den ersten 6 Stunden nach der Prozedur signifikant niedriger und es gab weniger Ekchymosen und Hyperpigmentierungen in den ersten Wochen (55).

Kommentar: Zwar zeigt die Schaumsklerosierung von Besenreisern und retikulären Venen eine etwas höhere Effektivität, die jedoch durch eine höhere Rate an Hyperpigmentierungen erkauft wird. Da die Hyperpigmentierungen aufgrund der in der Regel monatelangen Bestandsdauer besonders zu vermeiden sind, ist der Einsatz der Schaumsklerosierung bei Besenreisern und retikulären Venen mit Vorsicht einzusetzen.

7.2.17 Mechanochemische Ablation (MOCA)

Für die mechanochemische Ablation sind derzeit zwei Systeme auf dem Markt, zum einen das ClariVein System, zum anderen das Flebogrif System. Die mechanische Ablation wird durch flexible, in die Endothelien einschneidenden

Elemente hervorgerufen. Die chemische Ablation durch die Injektion von Polidocanol oder Natrium Tetradecyl Sulfat (STS) (56).

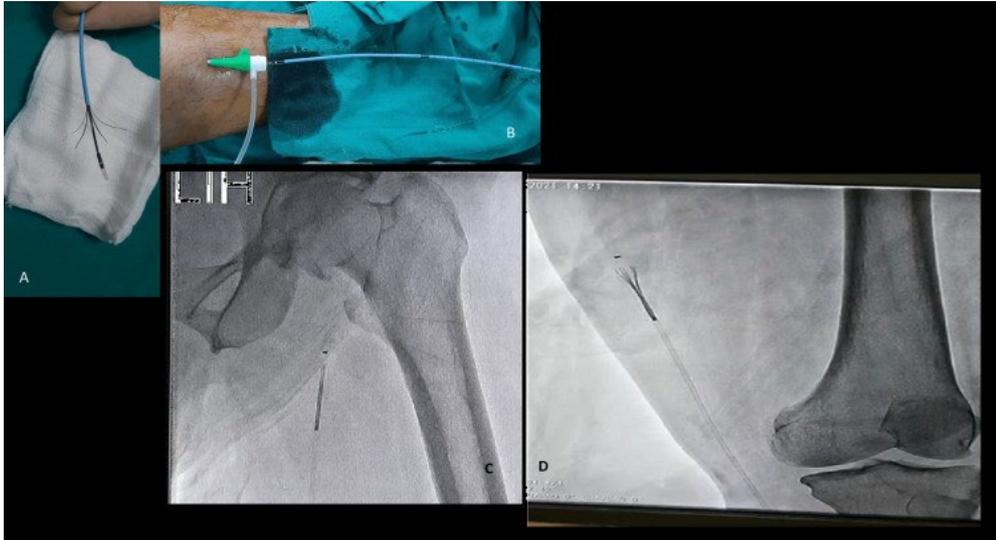


Abb. 43: Katheter zur mechanochemischen Ablation. A: Katheter mit geöffneten Ärmchen. B: Katheter in der Führungshülse. C: Platzierung des Katheters in der V. saphena magna. D: Katheter mit geöffneten Ärmchen in der V. saphena magna. Razaque A et al., Cureus. 2023 Sep 24;15(9):e45874. doi: 10.7759/cureus.45874. PMID: 37885503; PMCID: PMC10598325. (56)

In einer retrospektiven Analyse wurden die Frühergebnisse mit Radiofrequenzkathetern (69 Patienten) und mit MOCA (Flebogrif) miteinander verglichen. Während nach Radiofrequenzkatheter-Behandlung 98,6 % einen Verschluss nach 6 Wochen aufwiesen, zeigten lediglich 88,1 % der mit MOCA behandelten Patienten einen erfolgreichen Verschluss, während 11,8 % nach 6 Wochen eine Rekanalisation aufwiesen (56). Bei 364 Patienten wurde 6 Monate nach mechanochemischer Ablation mit dem ClariVein System die Verschlussrate definiert, wobei ein vollständiger Verschluss als eine mindestens zu 85 % bestehende Okklusion der behandelten V. saphena magna bedeutete. 6 Monate nach Therapie war bei 364 Patienten eine Verschlussrate von 64,5 % nachweisbar.

Längerfristig, das heißt im Mittel $5,4 \pm 0,6$ Jahre nach Behandlung zeigten sich rekanalisierte Saphenavenen nach mechanochemischer Ablation mit dem ClariVein System bei 16,7 bis 23,7 % der Patienten, wobei als vollständige Okklusion auch noch Okklusionen mit einer Rekanalisation bis zu 10 cm Venenlänge definiert worden waren (57).

Noch schlechter sind die von Lim und Kollegen (58) präsentierten 5-Jahres-Ergebnisse der prospektiven LAMA-Studie, bei denen für MOCA mit 47 % wesentlich geringere anatomische Okklusionsraten als bei der endovenösen Laserablation mit 91 % nachgewiesen werden konnten (zitiert nach Blebea 2023 (59)).

Die schlechteren Ergebnisse nach MOCA im Vergleich zu endovenösen thermischen Ablationen zeigen sich auch in einer aktuellen Meta-Analyse (58) bei der 4 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 654 Patienten eingeschlossen wurden. Dabei war die anatomische Okklusionsrate nach 6

Wochen nicht unterschiedlich, nach 1 Jahr und nach 2 bis 3 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigten sich jedoch signifikant geringere Okklusionsraten unter MOCA als nach endovenöser thermischer Laserablation. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim prozeduralen Schmerz und beim postprozeduralen Schmerz oder bei der Häufigkeit venöser Thromboembolien.

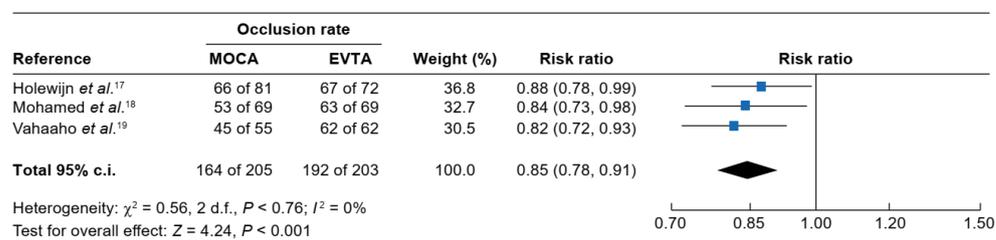


Abb. 44: Anatomische Okklusionsrate 1 Jahr nach mechanochemischer Ablation vs. endovenöser thermischer Ablation. Signifikant niedrigere Okklusionsrate nach MOCA (80 %) als nach endovenöser thermischer Ablation (94,6 %). Lim AJM *et al.*, Br J Surg. 2023 Apr 12;110(5):562-567. doi: 10.1093/bjs/znad048. PMID: 36894167. (58)

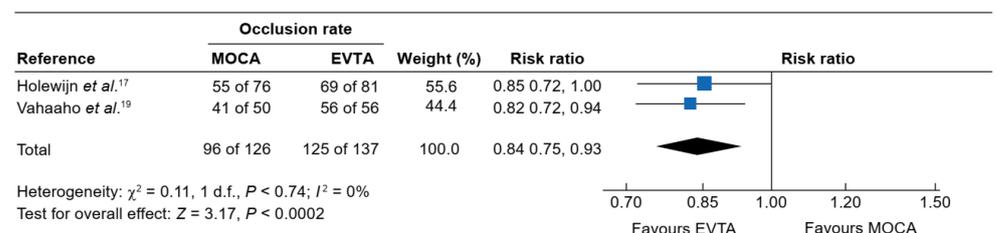


Abb. 45: Anatomische Okklusionsrate 2 bis 3 Jahr nach mechanochemischer Ablation vs. endovenöser thermischer Ablation. Signifikant niedrigere Okklusionsrate nach MOCA (0,76 %) als nach endovenös thermischer Ablation (91,2 %). Lim AJM *et al.*, Br J Surg. 2023 Apr 12;110(5):562-567. doi: 10.1093/bjs/znad048. PMID: 36894167. (58)

Kommentar: Die Rate erfolgreicher anatomischer Okklusionen nach mechanochemischer Ablation ist signifikant niedriger als nach endovenös thermischer Ablation, aber es gibt keine Unterschiede bezüglich der prozeduralen oder postprozeduralen Schmerzen zwischen den beiden Therapieformen. Blebea fasst die Bewertung der mechanochemischen Ablation in einem Editorial wie folgt zusammen: „enttäuschende anatomische Langzeitergebnisse und Symptomverschlechterung“ (59).

7.2.18 Cyanoacrylatkleber zur Behandlung insuffizienter Saphenavenen

Thermische endovenöse Ablationstechniken haben als mögliche Nachteile Komplikationen wie Hautverbrennungen oder thermische Nervenschäden. Nervenschäden sind insbesondere im Bereich der V. saphena parva gefürchtet. Vor diesem Hintergrund wurde eine retrospektive Analyse von insgesamt 84 Patienten mit isolierter Insuffizienz der V. saphena parva durchgeführt, die entweder eine Cyanoacrylat-Ablation ($n = 40$) oder eine Radiofrequenzablation ($n = 44$) bekamen. Die Okklusionsrate lag 1 Jahr nach Cyanoacrylatkleber-Applikation bei 95 %, nach Radiofrequenzablation bei 93,1 %. Nervenschädigungen wurden bei 3 (6,8 %) der Patienten nach Radiofrequenzablation beobachtet (60).

In einer weiteren Studie wurden Cyanoacrylatkleber-Behandlung bei 132 Patienten unter 70 und bei 28 Saphenavenen-Behandlungen bei Patienten über 70 miteinander verglichen (61).

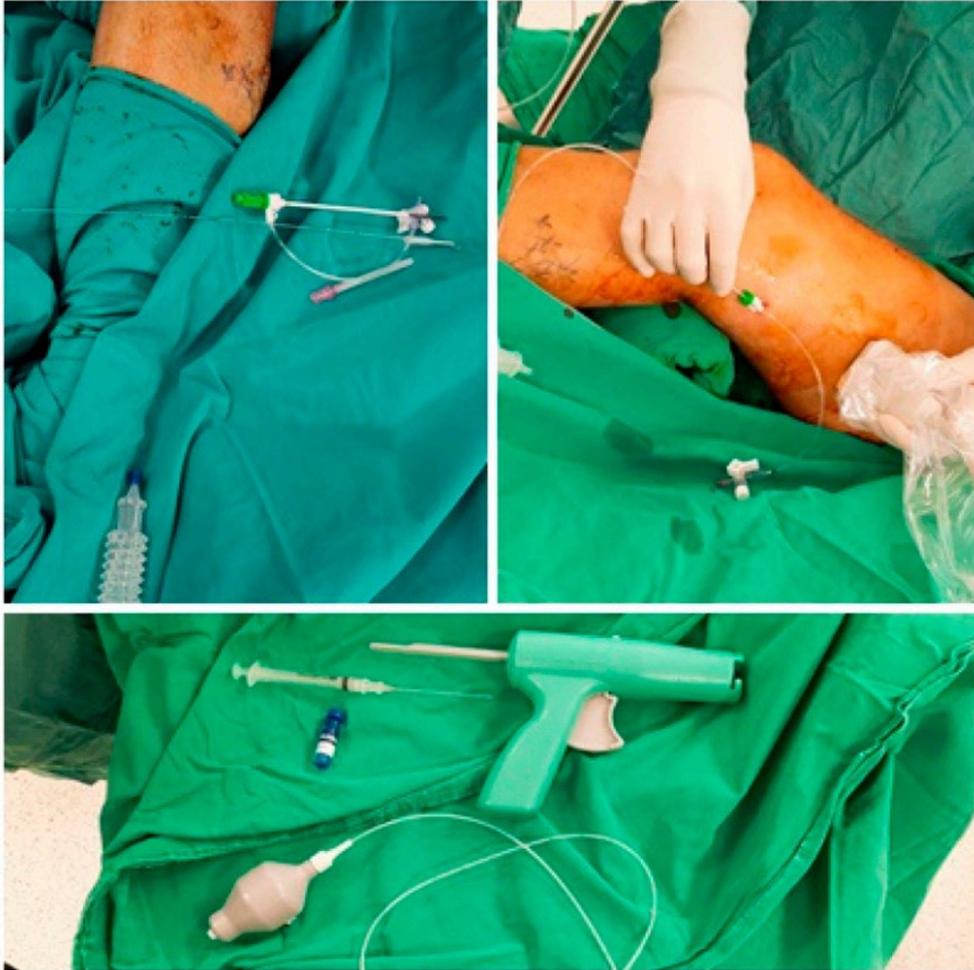


Abb. 46: 6-Fr Katheter und Komponenten des VenaBlock Verschlussystems. Yiğit G., Phlebology. 2023 Mar;38(2):119–128. doi: 10.1177/02683555221150147. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592404. (61)

2 Wochen, 6 Wochen und 12 Monate nach Behandlung lagen die Verschlussraten bei der älteren Gruppe bei 100 %, 92,3 % und 92,3 %, bei der Gruppe der Patienten unter 70 Jahre bei 100 %, 97 % und 94,7 %. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung des Venous Clinical Severity Score (VCSS). Nebenwirkungen wie Nervenschädigungen, Hämatome oder Phlebitiden konnten nicht nachgewiesen werden.

Kommentar: Die Therapie mit Cyanoacrylatklebern zeigt an der V. saphena magna und an der V. saphena parva nach 1 Jahr anatomische Okklusionsraten von über 92 %.

Der Wert einer Methode richtet sich nicht nur nach den anatomischen Okklusionsraten und der klinischen Beschwerdelinderung, sondern auch in der Nebenwirkungsrate. Zu den Komplikationen durch Cyanoacrylatkleber-Verschlüsse der Saphenavenen wurden in 2023 zumindest 3 Arbeiten publiziert. Keles 2023 (62) berichtet über die Komplikationen bei 382 von ihm

durchgeführten Cyanoacrylatkleber-Prozeduren, davon 58,4 % mit dem Venex System und 41,6 % mit dem Variclose System. Phlebitisartige Reaktionen traten bei 46 (12 %) der Patienten auf, Indurationen bei 18 (4,7 %) der Patienten, Hyperpigmentierungen bei 5 (1,3 %) der Patienten, Abszesse bei 4 (1 %) der Patienten, Erysipele bei 3 (0,8 %) und Granulome bei 1 Patienten (0,3 %). Zusätzlich traten als schwere Komplikationen bei 3 Patienten tiefe Beinvenenthrombosen und bei 1 Patienten eine Lungenembolie auf sowie eine nicht weiter erklärbare temporäre Erblindung bei 1 Patienten (62).

Ein besonderes Problem nach Cyanoacrylatkleber-Behandlungen stellen komplexe Hypersensitivität und Irritationsreaktionen dar (63). Derartige Komplikationen werden in einer Häufigkeit von 0,3 % bis 25,4 % berichtet.

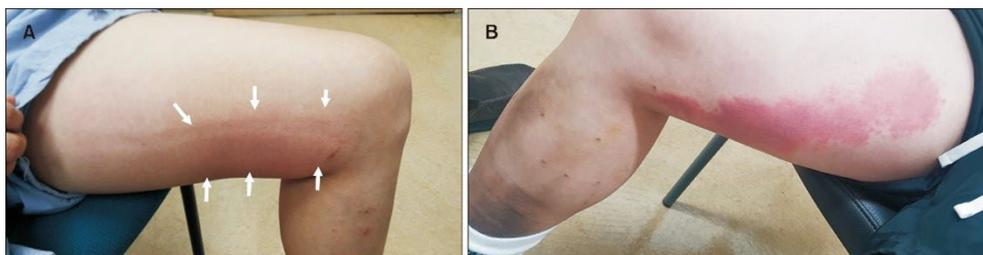


Abb. 47: Typisches Bild einer komplexen Hypersensibilitäts- und Irritationsreaktion nach Cyanoacrylatkleber. A: Am Tag 10 nach Operation empfindet der Patient Schmerz, Spannung und Juckreiz über der behandelten V. saphena magna (Pfeile). B: Dieser Patient hatte starken Juckreiz, Schmerz, Schwellungsgefühl und Erythema im Behandlungsareal. Rötliche Verfärbungen wurden über das Areal der behandelten V. saphena magna hinaus beobachtet. Joh JH, Joo SH. Vasc Specialist Int. 2023 Sep 25;39:27. doi: 10.5758/vsi.230062. PMID: 37748929; PMCID: PMC10519939. (63)

Typischerweise treten erythematöse Reaktionen im Bereich der Behandlungsareale auf mit Symptomen von mildem Juckreiz zu Erythemen, die ohne weitere Behandlung verschwinden bis hin zu rezidivierenden starken Entzündungsreaktionen und Juckreiz, die einer Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden bedürfen. Selten ist die chirurgische Exzision bei Patienten mit starker Entzündungsreaktion berichtet worden.

Unter Federführung von Kurosh Parsi wurde 2020 ein erstes Konsensusdokument des Australasian College of Phlebology zum Gebrauch von Cyanoacrylatklebern publiziert (64). Damals wurden gute Okklusionsraten nach 3 Jahren von 90–95 % hervorgehoben, die als besser als die traditionelle Chirurgie eingestuft wurden. Als Nachteil wurden zwar seltene aber signifikante Komplikationen benannt mit postprozeduralen Entzündungsreaktionen bei 10–20 % der Patienten und der Ausbildung von Fremdkörpergranulomen (64).

Vor dem Hintergrund der noch 2020 recht positiven Bewertung in dem Konsensusdokument ist eine Publikation unter Erstautorenschaft ebenfalls von Kurosh Parsi aus 2023 besonders bemerkenswert (65). Sie hat den Titel: „899 serious adverse events including 13 deaths, 7 strokes, 211 thromboembolic events, and 482 immune reactions: The untold story of cyanoacrylate adhesive closure“. Die Autoren dieser Arbeit haben die Total Product Life Cycle database der US-Food and Drug Administration (FDA), die Database of Adverse Event Notifications (DAEN) der Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)

und die Yellow Card database der UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) analysiert. Zusätzlich wurde noch eine Analyse der Literatur durchgeführt. Dabei zeigten sich in der Total Product Life Cycle database 899 Berichte mit 13 Todesfällen, 7 Schlaganfällen, 211 thromboembolischen Ereignissen und 482 Immunreaktionen. In der DAEN aus Australien waren 3 Komplikationen berichtet, in der MHRA-Datei aus Großbritannien 7 Nebenwirkungen inklusive 1 Todesfall.

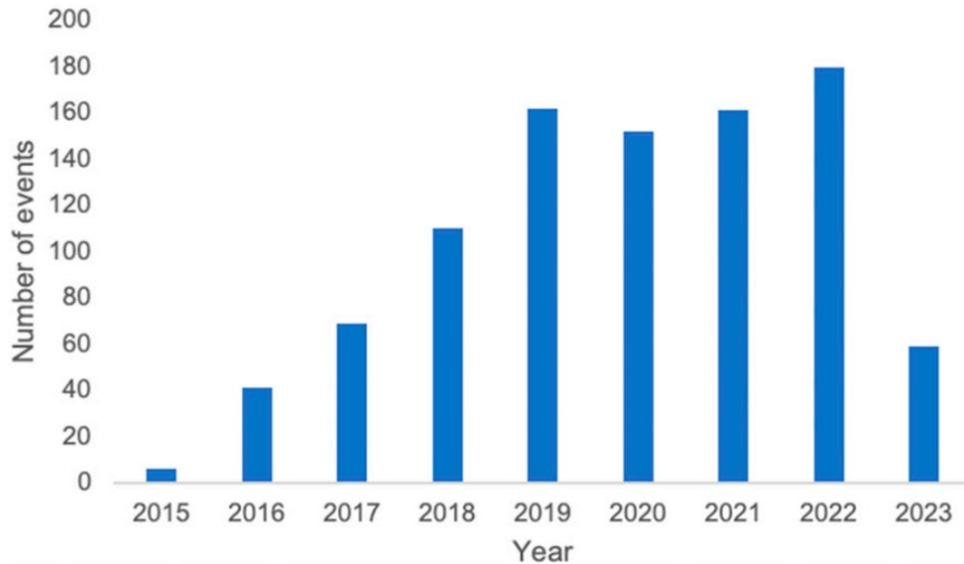


Abb. 48: Medical Device Reports (MDRs) eingereicht bei der FDA Total Product Life Cycle Datenbank zu VenaSeal. Insgesamt wurden 940 Meldungen erfasst. Nach der Entfernung von Doppelmeldungen verblieben 899 individuelle Berichte für die Periode vom 1.1.2015 bis zum 1.6.2023 Parsi K et al., *Phlebology*. 2023 Oct 30;268355231211086. doi: 10.1177/0268355231211086. Epub ahead of print. PMID: 37902099. (65)

Kommentar: Unter Erstautorenschaft des Past President der UIP, Kurosh Parsi (Präsident von 2019 bis 2023), wurde eine Auswertung schwerer Nebenwirkungen der Behandlung mit Cyanoacrylatklebern publiziert. Auch wenn eine letzte Kausalität nicht eindeutig ist, ist es schon bemerkenswert, dass die hohe Zahl von 899 schweren adverse events inklusive 13 Todesfällen, 7 Schlaganfällen, 211 thromboembolischen Komplikationen und 482 Immunreaktionen sich in der medizinischen Literatur bislang nicht in dieser Deutlichkeit fand und außerhalb der USA nur suboptimal an die regulatorischen Behörden berichtet worden ist.

Zusammenfassender Kommentar zur Therapie der Varikose: Zur Bewertung der verschiedenen Therapieverfahren der Varikose müssen sowohl Daten zur Sicherheit als auch zur Effektivität berücksichtigt werden. Die Verfahren mit einer besonders hohen anatomischen Effektivitätsrate sind die endovenös thermisch ablativen Verfahren (Laserablation, Radiofrequenzablation), die Crossectomie und Stripping-Operation und die Behandlung mit Cyanoacrylatklebern. Deutlich geringere anatomische Erfolgsraten weisen die Schaumsklerosierung der Stammvenen und die mechanochemische Ablation auf. Besonders niedrige Komplikationsraten zeigen die endovenösen thermischen Ablationsverfahren, die Schaumsklerosierung und die mechanochemische Ablation (MOCA), dicht gefolgt von der Crossectomie und Stripping-Operation. Unklare bzw. problematische Sicherheitsdaten müssen aufgrund der aktuellen Auswertung von Parsi et al. 2023 (65) für die Therapie mit Cyanoacrylatklebern angenommen

werden. Unter Berücksichtigung dieser Sicherheits- und Effektivitätsdaten ist nachvollziehbar, dass die in 2023 publizierte US-amerikanische Leitlinie die endovenös thermische Ablation als Therapie der ersten Wahl in der Behandlung der Saphenavenen sieht.

7.3 Chronische Veneninsuffizienz (CVI)

7.3.1 State of the Art

Die chronische Veneninsuffizienz ist definiert durch die klinischen Zeichen einer chronischen Venenerkrankung. In der CEAP-Klassifikation spiegelt sich dies in den Stadien C3 bis C6 wider. Wesentlicher pathogenetischer Faktor ist die venöse Hypertension (66,67). Durch die venöse Hypertension kommt es zu Störungen der Mikrozirkulation mit Endothelaktivierung und Inflammation in der Gefäßumgebung, was zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Bereich der Gefäß- und Venenklappen führt, was wiederum die venöse Hypertension steigern kann (67).

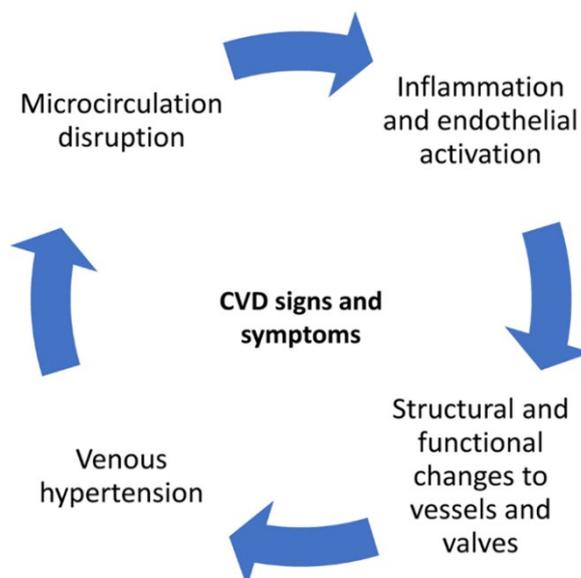


Abb. 49: Circulus vitiosus der Störungen in der Mikrozirkulation, Inflammation und Remodelling in der Pathophysiologie der chronischen Venenerkrankung (CVD). Lurie F, Branisteanu DE., Clin Drug Investig. 2023 Jun;43(Suppl 1):9-13. doi: 10.1007/s40261-023-01261-y. Epub 2023 May 12. PMID: 37171748; PMCID: PMC10220107. (67)

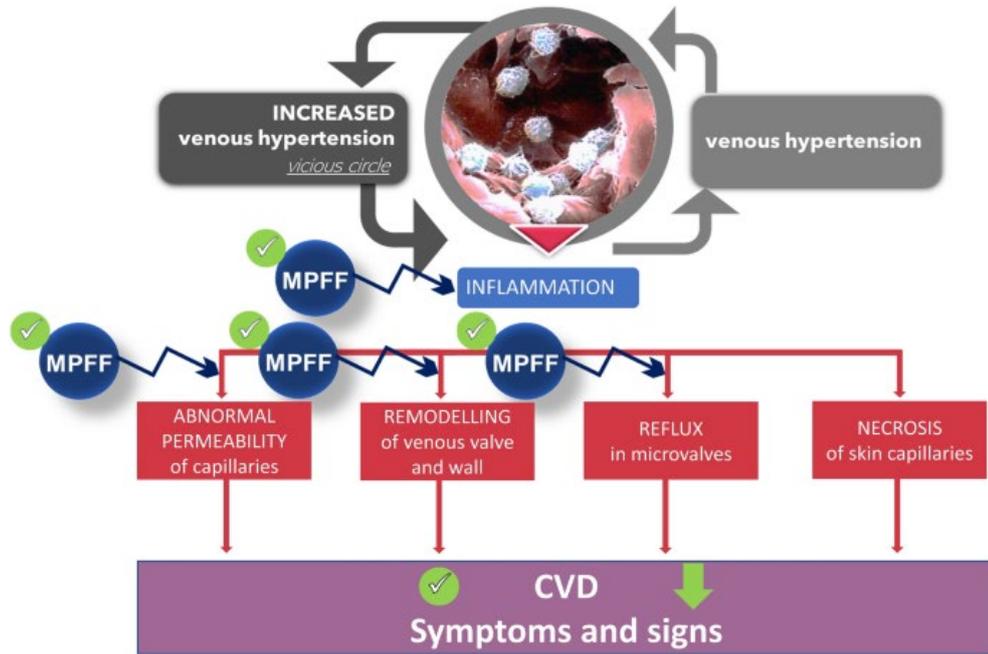


Abb. 50: Effekte von MPFF (micronised purified flavonoid fraction) auf die pathophysiologischen Prozesse, die zu den Symptomen und klinischen Zeichen der chronischen Veneninsuffizienz führen (CVD = chronic venous disease). Lurie F, Branisteanu DE., Clin Drug Investig. 2023 Jun;43(Suppl 1):9–13. doi: 10.1007/s40261-023-01261-y. Epub 2023 May 12. PMID: 37171748; PMCID: PMC10220107. (67)

Venenmedikamente wie MPFF können Ödeme bei chronischer Venenerkrankung (CEAP Stadium C3) reduzieren, Hautsymptome bei Patienten im Stadium C4 vermindern und die Abheilung venöser Ulzerationen beschleunigen (67). Daher wird MPFF in internationalen Leitlinien zum Management chronischer Venenerkrankungen immer wieder empfohlen. Der Nachweis positiver Effekte durch Bewegungstherapie auf fortgeschrittene Stadien der chronischen Veneninsuffizienz, insbesondere beim Ulcus cruris ist in einer aktuellen Meta-Analyse nur eingeschränkt möglich gewesen. Lediglich bei der isolierten Betrachtung der Heilungsrate von Ulzerationen nach 12 Wochen Bewegungstherapie plus Kompression im Vergleich zu alleiniger Kompression kam es zu einer beschleunigten Abheilung der Ulzerationen. Zu anderen Untersuchungszeitpunkten konnten sich keine Effekte der zusätzlichen Bewegungstherapie nachweisen lassen (68).

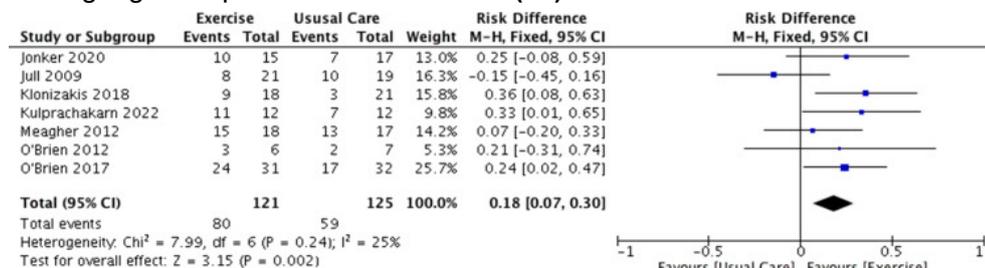


Abb. 51: Anteil abgeheilter Ulzerationen nach 12 Wochen unter Bewegungstherapie plus Kompression im Vergleich zu Kompression alleine. Odds ratio von 1,35 für die beschleunigte Abheilung in der Kombination aus Übungsbehandlung und Kompression. Turner BRH et al., J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2023 Jan;11(1):219–226. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.09.003. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36202303. (68)

Kommentar: Für die Behandlung der chronischen Veneninsuffizienz gibt es verschiedene Ansatzpunkte. Besonders viel Raum nimmt die in dem Kapitel zur Varikose dargestellte Eliminierung der Refluxes ein. Neben der invasiven Therapie der Refluxes und auch der Obstruktionen hat die konservative Therapie mit Venenmedikamenten, Kompressionsstrümpfen und physikalischer Therapie ihren eigenen Stellenwert. Dies ist Gegenstand des Kapitels zur chronischen Veneninsuffizienz. MPFF ist in Deutschland nicht zugelassen. Hier gelten als Alternativen Extrakt aus rotem Weinlaub, Extrakt aus Roßkastaniensamen und Rutinosid-Präparate.

7.3.2 Evidenz in der Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie gilt als wesentlicher Bestandteil der konservativen Therapie chronischer Venenerkrankungen (69). Trotzdem gibt es für viele klinische Indikationen keine allzu starke Evidenz. Besonders gute Evidenz liegt für die fortgeschrittenen Stadien der Veneninsuffizienz Stadium C3–C6, die tiefe Beinvenenthrombose und das Lymphödem vor.

	Strong indications for use ^a	Weak indications for use ^b	No or contrasting indications for use ^c
COs-C2s		√	
C3-C5	√		
C6	√		
C6 (elastic/inelastic material)			√
Prevention of CVD progression			√
CT after venous procedures			√
SVT			√
Thromboprophylaxis			√
DVT	√		
DVT (elastic/inelastic material)			√
PTS prevention			√
PTS treatment			√
Lymphedema	√		
Sport performance			√
Sport recovery			√

^aCT is effective. Data coming from a full agreement of published studies.
^bCT is effective. Data coming from low quality scientific studies according to Cochrane review.¹⁰
^cCT is effective? No or contrasting data regarding CT effectiveness.

Tab. 5: Verfügbare Daten für die Anwendung der Kompressionstherapie in verschiedenen klinischen Indikationen. Mosti G et al., Surg Venous Lymphat Disord. 2023 Dec 12:101733. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101733. Epub ahead of print. PMID: 38092227. (69)

Wir haben Daten zur Effektivität der Kompressionstherapie zur Kontrolle venöser Symptome und in der Regeneration beim Sport, aber die geringe Qualität der Studien ermöglicht keine starke Empfehlung. Für die Kompression in der Nachbehandlung einer invasiven Venentherapie, bei Oberflächenthrombose, Thromboseprophylaxe und der Prävention des postthrombotischen Syndroms und zur Unterstützung beim Sport liegen entweder keine ausreichenden Daten oder umstrittene Daten vor.

Kommentar: Aus der klinischen Erfahrung heraus ist die Kompressionstherapie ein wichtiger Bestandteil der Therapie chronischer Venenerkrankungen. Der Einsatz der Kompressionstherapie wird durch gute Daten bei fortgeschrittener Veneninsuffizienz (C3–C6), tiefer Beinvenenthrombose und dem Lymphödem unterstützt.

7.3.3 Postthrombotisches Syndrom (PTS)

Das postthrombotische Syndrom ist die wichtigste Langzeitkomplikation bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und die Prävention des postthrombotischen Syndroms ist eine wichtige Herausforderung in der klinischen Praxis (70). In einer aktuellen Meta-Analyse wurde zum einen die Inzidenz des PTS, zum anderen aber auch Prädiktoren eines PTS analysiert (Yu70 hierzu wurden 20 Arbeiten mit 8.512 Patienten eingeschlossen). Das postthrombotische Syndrom trat typischerweise in einem Zeitraum zwischen 6 und 72 Monaten auf mit einer 2-Jahres-Inzidenz von 37,5 %.

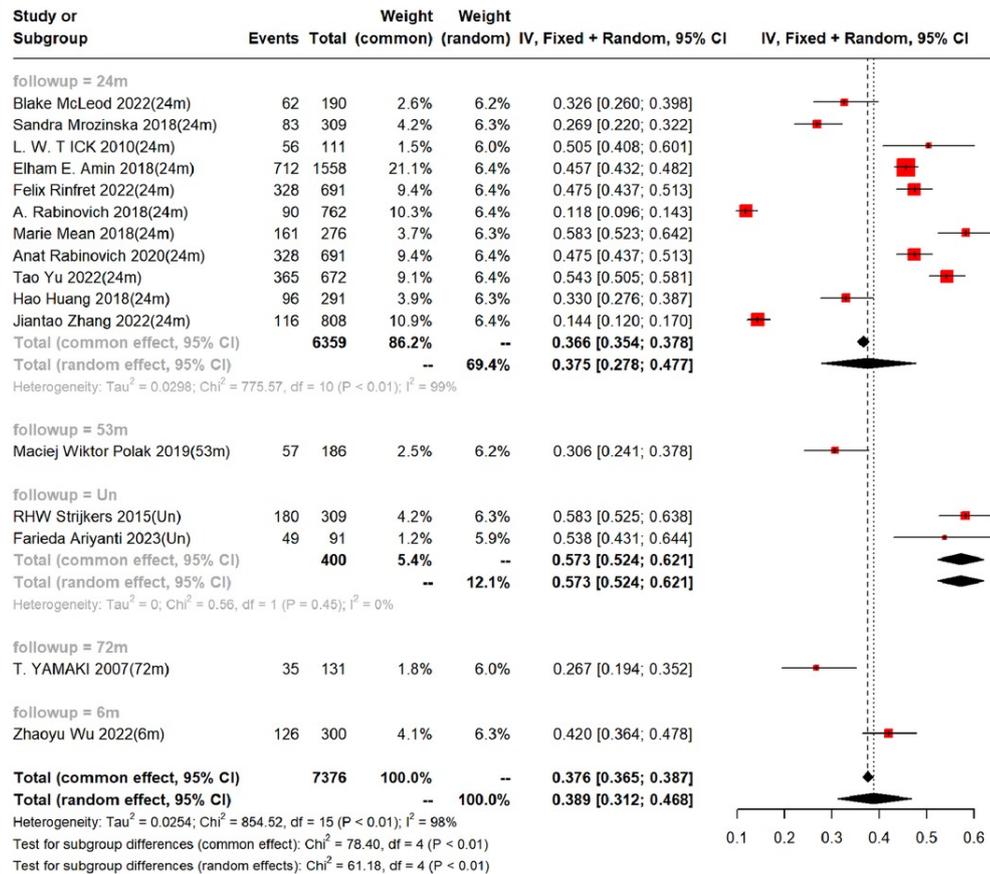


Abb. 52: Inzidenz des PTS zu verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten. Mittlere 2-Jahres-Inzidenz: 37,5 %. Yu T et al., Front Cardiovasc Med. 2023 Aug 24;10:1250480. doi: 10.3389/fcvm.2023.1250480. PMID: 37692043; PMCID: PMC10484413. (70)

Frühe Prädiktoren für ein postthrombotisches Syndrom waren:

- Höheres Lebensalter (Odds ratio 1,84)
- Adipositas oder Übergewicht (Odds ratio 1,721)
- Proximale Venenthrombose (Odds ratio 1,335)
- Vorgeschichte venöser Thromboembolien (Odds ratio 3,593)
- Raucheranamnese (Odds ratio 2,051)
- Varizen (Odds ratio 2,405)

Kommentar: Mit einer 2-Jahres-Inzidenz von 37,5 % ist das postthrombotische Syndrom eine wichtige Komplikation der Thrombosen. Besonders gefährdet sind Patienten mit höherem Lebensalter, Adipositas, proximaler Venenthrombose, multiplen Thromboembolien und gleichzeitig bestehenden Varizen.

Der Effekt medizinischer Kompressionsstrümpfe in der Prävention des postthrombotischen Syndroms ist hinterfragt worden, seitdem eine große randomisierte Studie keinen prophylaktischen Effekt der Kompressionstherapie nachweisen konnte (Kahn (72) zitiert nach Nielsen (71)). Wesentlicher Kritikpunkt der Arbeit war die geringe Compliance der Patienten in der Studie, da viele Patienten weniger als 4 Tage in der Woche die Kompressionsstrümpfe trugen und der späte Beginn der Kompressionstherapie nach Diagnosestellung, zum Teil 14 Tage nach Diagnosestellung (71). Vor diesem Hintergrund wurde eine neue Meta-Analyse durchgeführt, bei der insbesondere folgende Einschlusskriterien galten:

1. Placebokontrollierte Studie
2. Beginn der Kompressionstherapie kurz nach der Diagnose einer proximalen Venenthrombose
3. Gebrauch der Kompressionsstrümpfe durch die Patienten an mindestens 4 Tagen pro Woche über 2 Jahre (71).

Unter diesen Bedingungen fanden sich 4 Studien mit insgesamt 1.467 Patienten, welche früh nach Diagnosestellung und regelmäßig Kompressionsstrümpfe nach einer akuten proximalen Venenthrombose trugen.

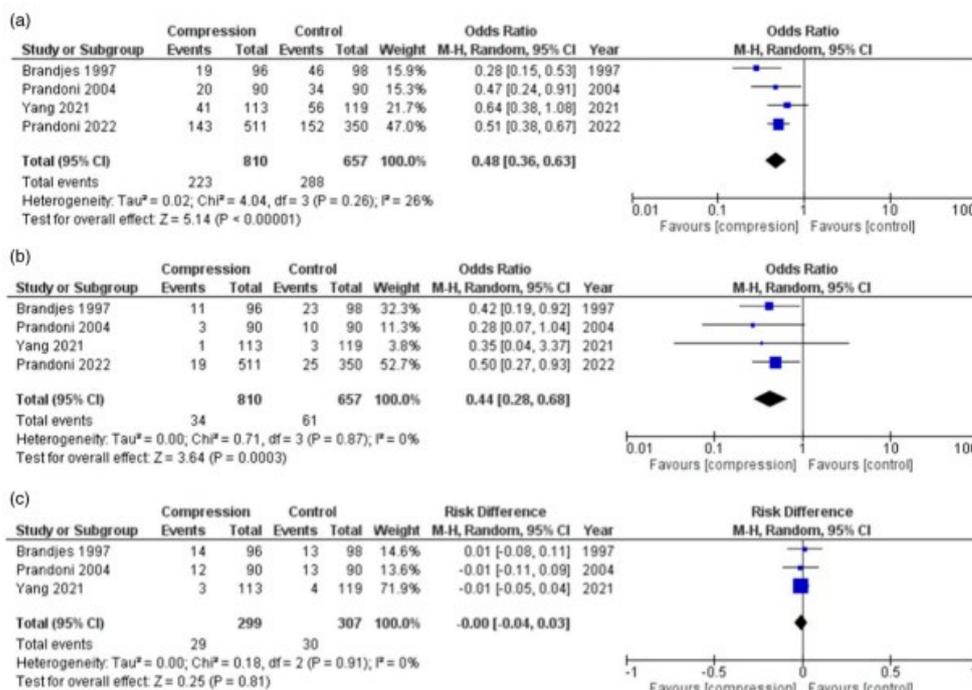


Abb. 53: Effekte nach konsequentem Tragen von Kompressionsstrümpfen an mindestens 4 Tagen/Woche über 2 Jahre nach proximaler tiefer Beinvenenthrombose im Vergleich zu keinem oder geringerem Gebrauch von Kompressionsstrümpfen. A: mildes bis mäßiges PTS. B: schweres PTS. C: Thromboserezidiv. Nielsen JD et al., Phlebology. 2023 Dec 28:2683555231225268. doi: 10.1177/02683555231225268. Epub ahead of print. PMID: 38154007. (71)

Kommentar: Bei regelmäßigem Gebrauch und frühzeitigem Beginn der Kompressionstherapie nach Diagnosestellung einer proximalen tiefen Venenthrombose ist die Kompressionstherapie geeignet, milde bis mäßige sowie schwere postthrombotische Syndrome zu verhindern. Einen Schutz gegenüber Thromboserezidiven stellt die Kompressionstherapie nicht dar.

7.3.4 Ulcus cruris venosum

In der klinischen Praxis wird Patienten mit Ulcus cruris venosum eine regelmäßige Übungsbehandlung empfohlen, obwohl die Datenlage hierzu relativ gering ist. Daher wurde in einer prospektiven Studie an 20 Patienten mit Ulcus cruris venosum und 20 gematchten Kontrollpersonen die Beweglichkeit, das Schmerzniveau und die Schlafqualität bei Patienten mit Ulcus cruris venosum analysiert (73). Dabei zeigte die mediane tägliche Schrittzahl in der Ulkusgruppe eine signifikant geringere Schrittzahl als in der Kontrollgruppe (3.622 Schritte/Tag im Vergleich zu 5.133 Schritte/Tag, $P = 0,17$).

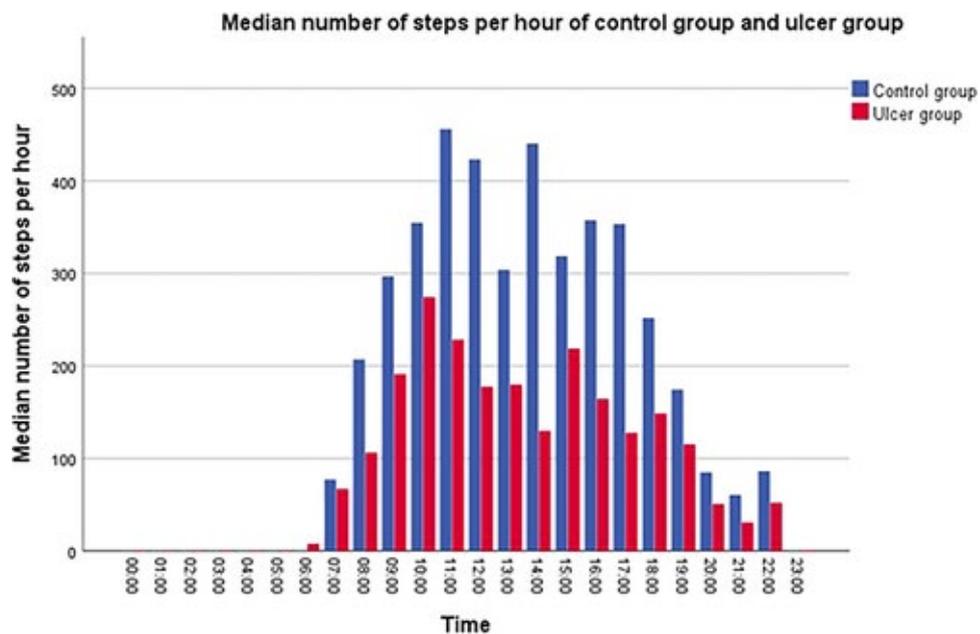


Abb. 54: Mediane Zahl der Schritte/Stunde in der Kontrollgruppe und in der Ulkusgruppe. Signifikant weniger Schritte in der Ulkusgruppe. Siegling M et al., *Int Wound J.* 2023 Oct;20(8):3177–3184. doi: 10.1111/iwj.14195. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078373; PMCID: PMC10502286. (73)

Die mittleren Schmerzen in der Ulkusgruppe waren signifikant höher als in der Kontrollgruppe (visuelle Analogskala $3,2 \pm 2,6$ vs. $0,9 \pm 1,3$; $P = 0,001$). Während der Bewegung stiegen die Schmerzen in beiden Gruppen an, in der Ulkusgruppe auf $5,3 \pm 2,7$ und in der Kontrollgruppe auf $2,6 \pm 2,5$ ($P = 0,003$), allerdings fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Schmerzlevel während der Bewegung und der totalen Schrittzahl in der Ulkusgruppe und in der Kontrollgruppe. In der Nacht waren die Schmerzen in der Ulkusgruppe mit $3,5 \pm 3,3$ im Vergleich zur Kontrollgruppe ($1,5 \pm 2,3$) signifikant erhöht ($P = 0,044$). Die Ulkuspatienten hatten eine signifikant schlechtere Schlafqualität mit signifikant kürzerer Schlafdauer (6 h 56 min \pm 1 h 47 min) im Vergleich zu 8 h 34 min \pm 1 h 10 min in der Kontrollgruppe, entsprechend im Durchschnitt einer Verkürzung der Schlafdauer um 1 h 38 min ($P = 0,02$). Die Ulkuspatienten gaben 0,7 Wachphasen/Nacht mehr an als die Kontrollgruppe ($P = 0,019$).

Kommentar: Patienten mit *Ulcus cruris venosum* zeigen eine geringere Mobilität, stärkere Schmerzen und eine schlechtere Schlafqualität als Kontrollpatienten. Inwieweit eine Verbesserung der Mobilität auch zu einer verbesserten Heilung und zu einer geringeren Rezidivrate des *Ulcus cruris* führt, ist noch nicht ausreichend durch Studien belegt, erscheint aber nicht unwahrscheinlich.

Die Schmerzen bei Ulzerationen sind deshalb von Bedeutung, weil sie ganz wesentlich die Lebensqualität der Ulkuspatienten beeinflussen. Ulkuspatienten mit moderater Schmerzintensität haben eine bessere Lebensqualität als Ulkuspatienten mit stärkeren Schmerzen (74).

7.3.5 Kompressionstherapie beim *Ulcus cruris venosum*

Für die Kompressionstherapie stehen heute eine Vielzahl von Kompressionsmitteln zur Verfügung, deren Einsatz individuell angepasst werden kann (75).



Abb. 55: a: Mehrkomponentensystem aus zwei Binden. b: Angelegtes Mehrkomponentensystem aus einer Binde. c: Druckindikatoren jeweils vor und nach entsprechender Dehnung. Protz K et al., . *Dermatologie (Heidelb)*. 2023 Apr;74(4):270–281. German. doi: 10.1007/s00105-023-05108-7. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36754895; PMCID: PMC10050045. (75)



Abb. 56: a: Beispiel für MAK, die überlappend geklettet wird. b: Beispiel für MAK, die parallel geklettet wird. c: Beispiel für MAK mit visueller Druckkontrolle. Protz K et al., *Dermatologie (Heidelb)*. 2023 Apr;74(4):270–281. German. doi: 10.1007/s00105-023-05108-7. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36754895; PMCID: PMC10050045. (75)



Abb. 57: a: Beispiele für Polstermaterialien. b: Kompressionsmanschette. Protz K et al., *Dermatologie (Heidelb)*. 2023 Apr;74(4):270–281. German. doi: 10.1007/s00105-023-05108-7. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36754895; PMCID: PMC10050045. (75)

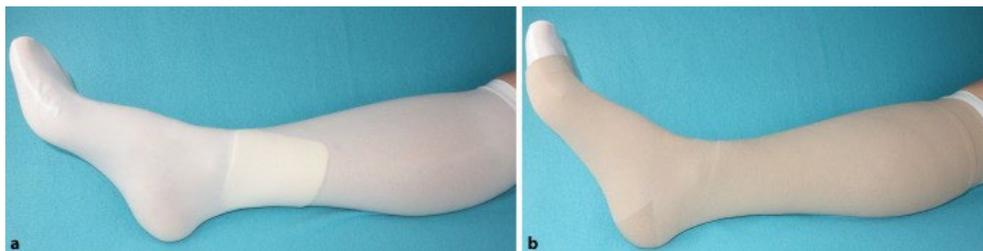


Abb. 58: a: Unterziehstrumpf, der die Wundauflage fixiert. b: Fertig angelegtes Ulkus-Strumpfsystem. Protz K et al., Dermatologie (Heidelb). 2023 Apr;74(4):270–281. German. doi: 10.1007/s00105-023-05108-7. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36754895; PMCID: PMC10050045. (75)

In einem aktuellen Meta-Review konnte bestätigt werden, dass die Kompressionstherapie im Vergleich zu keiner Kompressionstherapie signifikant positive Effekte auf die Heilungsraten des Ulcus cruris venosum hat (76).

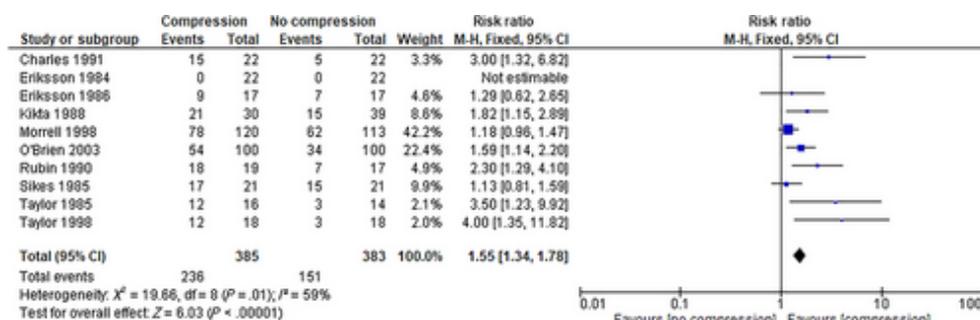


Abb. 59: Kompression vs. keine Kompression. Signifikant höhere Heilungsrate unter Kompression. Patton D et al., Int Wound J. 2023 Feb;20(2):430–447. doi: 10.1111/iwj.13891. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35855678; PMCID: PMC9885475. (76)

Allerdings zeigt sich in diesem Meta-Review kein eindeutiger Unterschied zwischen elastischer und inelastischer Kompression, dem Gebrauch von 4-Lagen-Bandagensystemen im Vergleich zu weniger als 4-Lagen-Bandagensystemen, unterschiedlichen 4-Lagen-Systemen oder Kompressionsbandagen im Vergleich zu Kompressionsstrümpfen (76).

Kommentar: Auch in einem aktuellen Meta-Review kann der positive Effekt der Kompressionstherapie auf die Heilungsrate des Ulcus cruris venosum belegt werden. Zumindest in dem Meta-Review konnten jedoch keine eindeutigen Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Kompressionsmitteln nachgewiesen werden.

In einer offenen prospektiven randomisierten Studie wurde anhand von 477 Patienten der Effekt unterschiedlich starker Kompressionsdrücke der Kompressionssysteme auf die Prävention venöser Ulkusrezidive in einer 10-Jahres-Periode analysiert (77). Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert:

- Gruppe A: 149 Patienten, Kompressionsstrümpfe mit 18–25 mmHg
- Gruppe B: 167 Patienten, Kompressionssystem 25–35 mmHg (Tubulcus)
- Gruppe C: 161 Patienten, Kompressionsdruck 35–50 mmHg durch ein mehrlagiges Kompressionssystem, bei dem Kompressionsbandagen über einen Kompressionsstrumpf (Tubulcus) angelegt wurden.

Insgesamt hatten 65 % der Patienten (234/360) ein Ulkusrezidiv innerhalb von 10 Jahren. Rezidive traten bei 120/125 in Gruppe A (96 %) bei 89/133 Patienten (66,9 %) in Gruppe B und bei 25/102 (24,5 %) in Gruppe C auf ($P < 0,05$).

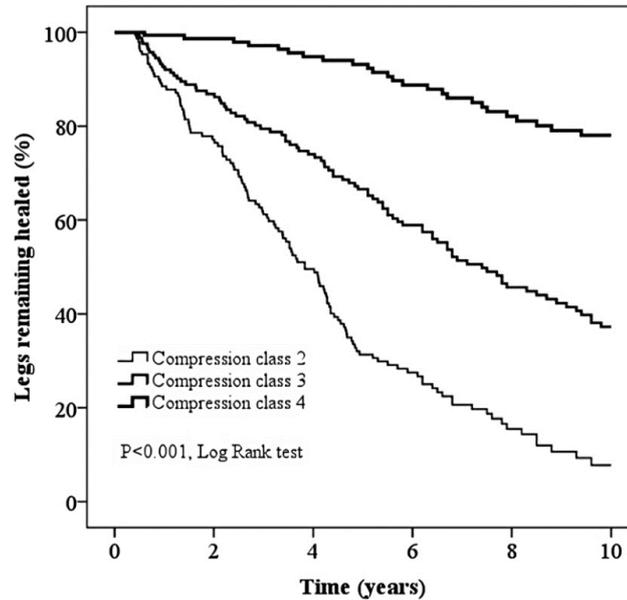


Abb. 60: Ulkusrezidivrate im Verlauf von 10 Jahren. Höhere Rezidivrate mit geringeren Kompressionsdrücken. Milic DJ et al., *Phlebology*. 2023 Aug;38(7):458–465. doi: 10.1177/02683555231184776. Epub 2023 Jun 21. PMID: 37343246. (77)

Kommentar: In einer eindrucksvollen 10-Jahres-Studie konnte belegt werden, dass mit zunehmendem Kompressionsdruck die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs eines Ulcus cruris signifikant sinkt.

In einer retrospektiven Studie basierend auf Daten des französischen Gesundheitssystems (Système National des Données de Santé, SNDS) wurde analysiert, ob es Unterschiede bezüglich der Heilungsraten und Kosten beim Einsatz von Mehrkomponentenbandagen im Vergleich zu Kurzzugbandagen gibt (78). Dabei wurden die Daten von 25.255 Patienten analysiert. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika in der Mehrkomponentenbandagen-Gruppe im Vergleich zur Kurzzugbandagen-Gruppe. Die Heilungsraten nach 3 Monaten Behandlung lagen bei 42 % in der Mehrkomponentenbandagen-Gruppe im Vergleich zu 35 % in der Kurzzugbandagen-Gruppe ($P < 0,001$). Die Chance auf eine Abheilung nach 3 Monaten lag in der Mehrkomponenten-Gruppe 12 % über der Kurzzugbandagen-Gruppe ($P < 0,0001$).

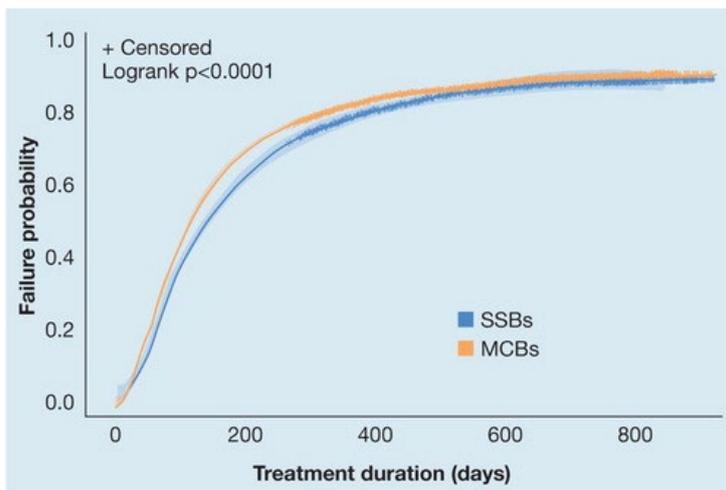


Abb. 61: Signifikant schnellere Abheilung von Ulzera crurum venosa unter Mehrkomponentenbandagen (MCB) als unter Kurzzugbandagenverbänden (SSB). Meaume S et al., J Wound Care. 2023 Oct 2;32(10):615–623. doi: 10.12968/jowc.2023.32.10.615. PMID: 37830834. (78)

Die mediane Heilungszeit lag bei 115 Tagen in der Mehrkomponentenbandagen-Gruppe im Vergleich zu 137 Tagen in der Kurzzugbandagen-Gruppe. Die mittleren Behandlungskosten pro Patienten mit einem abgeheilten Ulcus lagen bei 2.875 ± 3.647 Euro in der Mehrkomponentenbandagen-Gruppe und bei 3.580 ± 5.575 Euro in der Kurzzugbandagen-Gruppe ($P = 0,0179$). Diese geringeren Kosten beruhen auf geringeren Krankenhausaufenthalten und geringeren Krankenpflegekosten in der Mehrkomponentengruppe. Unterschiede in der Wundcharakteristik zwischen den beiden Gruppen konnten nicht völlig ausgeschlossen werden aufgrund der begrenzten Daten in der verwendeten Datenbank, allerdings wurde versucht, diese Einschränkungen durch die Selektionskriterien in der Studie zu vermeiden.

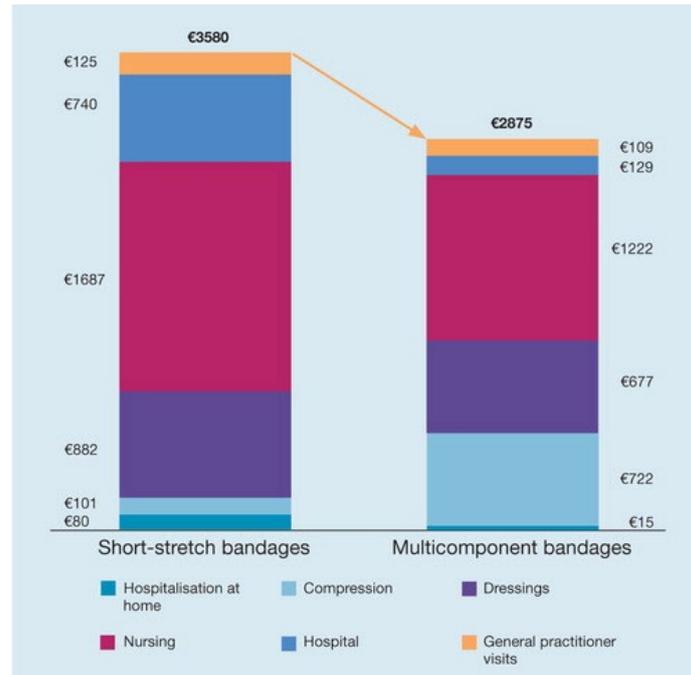


Abb. 62: Kosten pro Patient pro abgeheiltes Ulcus in Abhängigkeit vom Bandagentyp. Meaume S et al., J Wound Care. 2023 Oct 2;32(10):615–623. doi: 10.12968/jowc.2023.32.10.615. PMID: 37830834. (78)

Kommentar: Registerdaten aus Frankreich weisen darauf hin, dass Mehrkomponentenverbände die Heilungszeit venöser Ulzerationen im Vergleich zu Kurzzugverbänden verkürzen können. Trotz der höheren Verbandskosten werden insgesamt wahrscheinlich Kosten durch geringere Aufwendungen für Krankenpflege und stationäre Krankenhausaufenthalte reduziert.

7.3.6 Allogene Stammzellen bei therapieresistentem Ulcus cruris venosum

Ein ganz überwiegender Anteil venöser Ulzerationen heilt unter der Elimination extrafaszialer Refluxes, Kompressionstherapie und moderner Wundbehandlung ab. Ein kleiner Anteil venöser Ulzerationen ist jedoch auch bei optimaler Therapie therapieresistent. Erste klinische Daten weisen darauf hin, dass ACB5⁺ positive mesenchymale Stammzellen in der Lage sind, ansonsten therapieresistente nicht heilende venös bedingte Ulzerationen zur Abheilung zu bringen (79). Obwohl derzeit noch Phase-II-Studien laufen und eine Phase-III-Studie aussteht, kann über Ausnahmeregelungen die Behandlung mit ACB5⁺ positiven mesenchymalen Stammzellen für besonders therapieresistente chronische Venenulzerationen auch heute schon genutzt werden (80).

7.4 Literatur

1. Czysz A, Higbee SL. Superficial Thrombophlebitis. 2023 Jan 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32310477.
2. Cabré F, Camacho JA, Rodríguez-Garcés CA, Breier DV, Ballarin M. Review of Topical Sodium Heparin 1000 IU/g Gel in Symptomatic Uncomplicated Superficial Thrombophlebitis. *Cureus*. 2023 Oct 21;15(10):e47418. doi: 10.7759/cureus.47418. PMID: 38022089; PMCID: PMC10658445.
3. **Karathanos C, Kakkos SK, Georgiadis G, Ioannou C, Vasdekis S, Chatzis D, Latzios P, Giannoukas AD; SeVEN Collaborators. Risk of recurrent thromboembolic events according to treatment duration in patients with superficial vein thrombosis treated with intermediate dose of tinzaparin. *Phlebology*. 2023 Apr;38(3):141-149. doi: 10.1177/02683555221143576. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36461172; PMCID: PMC10070553.**
4. Georgiades F, Najem M. Beware of Superficial Thrombophlebitis Mimicking a Foreign Body. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023 Jun;65(6):849. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.03.031. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36958481.
5. Binjawhar AS, Aldurayhim MI, Alghamdi AS, Madani MY, Gutub EH. Thrombosis of the superficial dorsal penile vein following aggressive sexual intercourse: A case report. *Urol Case Rep*. 2023 Aug 2;50:102518. doi: 10.1016/j.eucr.2023.102518. PMID: 37583645; PMCID: PMC10423878.
6. **Lobastov K, Dubar E, Schastlivtsev I, Bargandzhiya A. A systematic review and meta-analysis for the association between duration of anticoagulation therapy and the risk of venous thromboembolism in patients with lower limb superficial venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Nov 24:101726. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101726. Epub ahead of print. PMID: 38008180.**
7. **Rabe E, Hoffmann U, Schimke A, Heinken A, Langer F, Noppeney T, Pittrow D, Klotsche J, Gerlach HE, Bauersachs R; INSIGHTS-SVT Study Collaborators. Determinants of Late Venous Thromboembolic Events After Acute Isolated Superficial Vein Thrombosis in Daily Practice: 12 Month Results of the INSIGHTS-SVT Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023 Nov;66(5):697-704. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.08.031. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37573936.**
8. **Langer F, Gerlach HE, Schimke A, Heinken A, Hoffmann U, Noppeney T, Pittrow D, Klotsche J, Rabe E, Bauersachs R; INSIGHTS-SVT study group. Clinical outcomes of cancer-associated isolated superficial vein thrombosis in daily practice. *Thromb Res*. 2022 Dec;220:145-152. doi: 10.1016/j.thromres.2022.10.022. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36370650.**
9. Debourdeau P, Bertoletti L, Font C, López-Núñez JJ, Gómez-Cuervo C, Mahe I, Otero-Candellera R, Adarraga MD, López-Miguel P, Monreal M, Riete Investigators. Three-Month Outcomes in Cancer Patients with Superficial or Deep Vein Thrombosis in the Lower Limbs: Results from the RIETE Registry. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 29;15(7):2034. doi: 10.3390/cancers15072034. PMID: 37046695; PMCID: PMC10093050.
10. **Wieggers HMG, Körmendiné Farkas D, Horváth-Puhó E, Middeldorp S, van Es N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of superficial vein thrombosis during pregnancy and the post-partum period: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Haematol*. 2023 May;10(5):e359-e366. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00013-3. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36972715.**
11. Camporese G, Di Micco P, Di Nisio M, Ageno W, Martini RC, Prandoni P; SIAPAV Members. Common Practice in the Treatment of Superficial Vein Thrombosis Involving the Sapheno-Femoral Junction: Results from a National Survey of the Italian Society of Angiology and Vascular Medicine (SIAPAV). *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 1;59(6):1068. doi: 10.3390/medicina59061068. PMID: 37374272; PMCID: PMC10301079.
12. **Linnemann B, Blank W, Doenst T, Isfort P, Janssens U, Kalka C, Klamroth R, Kotzerke J, Ley S, Meyer J, Mühlberg K, Müller OJ, Noppeney T, Opitz C, Riess H, Solomayer EF, Volk T, Beyer-Westendorf J. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. Stand: 11.01.2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>.**
13. **De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, de Graaf R, Hamel-Desnos C, Jawien A, Jaworucka-Kaczorowska A, Lattimer CR, Mosti G, Noppeney T, van Rijn MJ, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Bastos Goncalves F, Chakfé N, Coscas R, de Borst GJ, Dias NV, Hinchliffe RJ, Koncar IB, Lindholt JS, Trimarchi S, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, Björck M, Labropoulos N, Lurie F, Mansilha A, Nyamekye IK, Ramirez Ortega M, Ulloa JH, Urbanek T, van Rij AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024. Epub 2022 Jan 11. Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Aug-Sep;64(2-3):284-285. PMID: 35027279.**

14. **Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, Bush RL, Di Iorio M, Fish J, Fukaya E, Gloviczki ML, Hingorani A, Jayaraj A, Kolluri R, Murad MH, Obi AT, Ozsvath KJ, Singh MJ, Vayuvegula S, Welch HJ. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2024 Jan;12(1):101670. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37652254.**
15. Kikuchi R, Nhuch C, Drummond DAB, Santiago FR, Coelho F, Mauro FO, Silveira FT, Peçanha GP, Merlo I, Corassa JM, Stambowsky L, Figueiredo M, Takayanagi M, Gomes Flumignan RL, Evangelista SSM, Campos W Jr, Joviliano EE, de Araujo WJB, de Oliveira JCP. Brazilian guidelines on chronic venous disease of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery. J Vasc Bras. 2023 Nov 6;22:e20230064. doi: 10.1590/1677-5449.202300642. PMID: 38021274; PMCID: PMC10648055.
16. Benn S, Moore Z, Patton D, O'Connor T, Nugent L, Harkin D, Avsar P. What is the prevalence of chronic venous disease among health care workers? A scoping review. Int Wound J. 2023 Nov;20(9):3821-3839. doi: 10.1111/iwj.14222. Epub 2023 May 4. PMID: 37139850; PMCID: PMC10588334.
17. **Bootun R, Burrows M, Chowdhury MM, Stather PW, Al-Jundi W. The risk of harm whilst waiting for varicose veins procedure. Phlebology. 2023 Feb;38(1):22-27. doi: 10.1177/02683555221141824. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36441941; PMCID: PMC9713534.**
18. Poredos P, Kozak M, Antignani PL, Jezovnik MK. From varicose veins to venous thromboembolic events. Int Angiol. 2023 Jun;42(3):254-259. doi: 10.23736/S0392-9590.23.04948-9. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36744423.
19. Westby D, Ghoneim BM, Nolan F, Elsharkawi M, Maguire S, Walsh SR. Varicose veins as a risk factor for venous thromboembolism in arthroplasty patients: Meta-analysis. Phlebology. 2023 Apr;38(3):150-156. doi: 10.1177/02683555221150563. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36609190.
20. Hamdan R, Precup CG, Falchero C, Baldassini AL, Castillo C. Acute Thrombosis of an Aneurysm of the Small Saphenous Vein: A Case Report. Vasc Endovascular Surg. 2023 Nov 9;15385744231215571. doi: 10.1177/15385744231215571. Epub ahead of print. PMID: 37946330.
21. Moreno O, Kumar K, Wakefield T, Obi A. Saphenous vein aneurysms characterization and treatment: A 36-year single center experience. Phlebology. 2023 Jul;38(6):410-416. doi: 10.1177/02683555231181858. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37276249.
22. Xu J, Xu X, Tian J, Huang M, Xia Z, Luo X, Zheng J, Huang K. Comparison of day surgery between varicose veins with and without superficial venous thrombosis below knee: a propensity score-matched analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023 Aug 3;23(1):387. doi: 10.1186/s12872-023-03398-2. PMID: 37537563; PMCID: PMC10401813.
23. Yin C, Tang F, Lao J, Yang Y, Li M, Cao J, Song R, Wu P, Wang Y. Risk factors for venous ulceration in patients with varicose veins of lower extremities. Wound Repair Regen. 2023 Dec 12. doi: 10.1111/wrr.13139. Epub ahead of print. PMID: 38087425.
24. **Costa D, Ielapi N, Minici R, Peluso A, Bracale UM, Andreucci M, Serra R. Risk Factors for Bleeding Varicose Veins in Patients with Chronic Venous Disease. Medicina (Kaunas). 2023 May 27;59(6):1034. doi: 10.3390/medicina59061034. PMID: 37374238; PMCID: PMC10304781.**
25. Chandran D, Abraham PM, Mufsil PP, Rajendran S. Pulsatile bleeding varicose veins due to tricuspid regurgitation successfully treated with foam sclerotherapy. J Postgrad Med. 2023 Apr-Jun;69(2):120-121. doi: 10.4103/jpgm.jpgm_433_22. PMID: 36537397; PMCID: PMC10259428.
26. Takamatsu J, Nakajima H, Nakata M, Fukuhara A, Kang J, Yasue Y. Near-fatal bleeding due to ruptured peripheral varicose vein that developed after previous orthopedic surgery: A case report. Clin Case Rep. 2023 Nov 12;11(11):e8139. doi: 10.1002/ccr3.8139. PMID: 37965180; PMCID: PMC10641293.
27. **Tan M, Campbell B, Parsi K, Davies AH; UIP. Management of bleeding varicose veins. Phlebology. 2023 Dec 5;2683555231219548. doi: 10.1177/02683555231219548. Epub ahead of print. PMID: 38053359.**
28. **Shrestha O, Basukala S, Thapa N, Karki S, Pant P, Paudel S. Endovenous laser ablation versus conventional surgery (ligation and stripping) for primary great saphenous varicose vein: a systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond). 2023 Jul 25;85(9):4509-4519. doi: 10.1097/MS9.0000000000001095. PMID: 37663729; PMCID: PMC10473384.**
29. **Tan J, Chen Y, Huang J, Xu W. A systematic review of endovenous ablation for the treatment of small saphenous varicose veins. Vasa. 2023 Nov;52(6):355-365. doi: 10.1024/0301-1526/a001091. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37779391.**

30. **Cai PL, Hitchman LH, Mohamed AH, Smith GE, Chetter I, Carradice D. Endovenous ablation for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 27;7(7):CD009494. doi: 10.1002/14651858.CD009494.pub3. PMID: 37497816; PMCID: PMC10373122.**
31. Uthoff H, Teruzzi E, Boesch P, Hofer M, Spinedi L, Bossart S, Staub D, Keo HH. Safety and efficacy of endovenous thermal ablation for treatment of symptomatic varicose veins during summertime. *Vasa.* 2023 Sep;52(5):332-341. doi: 10.1024/0301-1526/a001080. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37341558.
32. Bossart S, Boesch PF, Keo HH, Staub D, Uthoff H. Endovenous Thermal Ablation for Treatment of Symptomatic Saphenous Veins-Does the Body Weight Matter? *J Clin Med.* 2023 Aug 22;12(17):5438. doi: 10.3390/jcm12175438. PMID: 37685505; PMCID: PMC10487981.
33. Baccellieri D, Ardita V, Pannone A, Valente FBA, Lembo R, Chiesa R, Melissano G. Factors influencing recurrent varicose vein formation after radiofrequency thermal ablation for truncal reflux performed in two high-volume venous centers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023 Sep 11:101675. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.014. Epub ahead of print. PMID: 37703941.
34. Lee S, Yun S, Lee J, Kim SH, Ihn MH, Yoo D, Yun SK, Hwang MO. Comparison between radiofrequency ablation and CHIVA procedure in patients with varicose veins. *Phlebology.* 2023 Aug;38(7):427-435. doi: 10.1177/02683555231181857. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277941.
35. Er ZC, Ikbali Afsar F, Atılgan K, Onuk BE. Comparison of endovenous laser ablation and cyanoacrylate embolization in the non-invasive treatment of superficial venous insufficiency in terms of patient satisfaction. *Phlebology.* 2023 Aug;38(7):436-444. doi: 10.1177/02683555231182020. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37289647.
36. Verbist J, Laeremans V, Gryffroy F, Van den Eynde W, Heerinckx C, Haesen D. Durability and efficacy of the ELVeS® Radial® 2ring slim fiber for multiple ablations. *Phlebology.* 2023 Dec;38(10):641-648. doi: 10.1177/02683555231193883. Epub 2023 Aug 6. PMID: 37545129.
37. Utoh J, Tsukamoto Y. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of tributary varicose veins using a slim-type radial fiber. *Phlebology.* 2023 Jul;38(6):404-409. doi: 10.1177/02683555231179821. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261956.
38. Pinto P, Fukaya E, Rodriguez LE, Obi A, Ting W, Aziz F, Nguyen K, Murphy EH, Ochoa Chara C; Research Committee of the American Venous Forum. Variations and inconsistencies in venous ablation coverage policies between single-state and multistate carriers in the United States. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024 Jan;12(1):101685. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.07.012. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37703944.
39. Scheerders ERY, van der Velden SK, Goossens LMA, Hamann SAS, de Maeseneer MGR, Malskat WSJ, de Mik L, Nijsten TEC, van den Bos RR; members of the SAPTAP group. A randomized clinical trial of isolated ambulatory phlebectomy versus saphenous thermal ablation with concomitant phlebectomy (SAPTAP Trial). *Br J Surg.* 2023 Feb 15;110(3):333-342. doi: 10.1093/bjs/znac388. PMID: 36464887; PMCID: PMC10364515.
40. Pavlović MD, Schuller SS, Head MM, Kaiser D, Jerše M, Schuller Petrović S. Safety and effectiveness of indirect radiofrequency ablation (closure FAST) of incompetent great saphenous veins with Type I aneurysms: Long-term results radiofrequency ablation for saphenous aneurysms. *Phlebology.* 2023 Mar;38(2):129-132. doi: 10.1177/02683555221149273. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592349.
41. Keo HH, Somma C, Regli C, Staub D, Diehm N, Lindenberg J, Gaehwiler R, Uthoff H. Safety, feasibility, and early efficacy of the water-specific 1940-nm laser wavelength for ablation of saphenous incompetence. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2023 Feb 14;9(2):101125. doi: 10.1016/j.jvscit.2023.101125. PMID: 37427036; PMCID: PMC10323407.
42. Uemura T, Miyashima Y, Konishi S, Takamatsu K, Nakamura H. Partial tibial nerve transfer for iatrogenic peroneal nerve palsy after endovenous laser ablation for varicose veins of the lower extremity: A case report. *Microsurgery.* 2023 Jul;43(5):507-511. doi: 10.1002/micr.31023. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36756760.
43. Baraldi C, Bissacco D. Safety and Efficacy of Combining Saphenous Endovenous Laser Ablation and Varicose Veins Foam Sclerotherapy: An Analysis on 5500 Procedures in Patients With Advance Chronic Venous Disease (C3-C6). *Vasc Endovascular Surg.* 2024 Jan;58(1):60-64. doi: 10.1177/15385744231188804. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37430384.
44. Albernaz LF, Reis E Silva A, Schlindwein Albernaz DT, Zignani FR, Santiago F, Chi YW. Endovenous laser ablation vs phlebectomy of foot varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023 Nov 16:101703. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101703. Epub ahead of print. PMID: 37977519.
45. **Turner BRH, Machin M, Jasionowska S, Salim S, Onida S, Shalhoub J, Davies AH. Systematic Review and Meta-analysis of the Additional Benefit of Pharmacological Thromboprophylaxis for Endovenous Varicose Vein Interventions. *Ann Surg.* 2023 Aug 1;278(2):166-171. doi: 10.1097/SLA.0000000000005709. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36205129; PMCID: PMC10321513.**

46. Zhao C, Li D, Xie C. Efficacy and safety of ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with endoluminal radiofrequency closure in patients with varicose veins of lower extremities. *Int Wound J*. 2023 Sep;20(7):2518-2527. doi: 10.1111/iwj.14116. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36796354; PMCID: PMC10410358.
47. Talutis SD, Chin AL, Lawrence PF, Woo K, Farley SM, Duong W, Jimenez JC. Increased body mass index and vein diameter are associated with incomplete target vein closure following microfoam ablation of incompetent saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Oct 1:S2213-333X(23)00391-8. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.09.004. Epub ahead of print. PMID: 37788744.
48. Bahtiri L, Thomsen AV, Ashina M, Hougaard A. Migraine aura-like episodes following sclerotherapy for varicose veins of the lower extremities-A systematic review. *Headache*. 2023 Jan;63(1):40-50. doi: 10.1111/head.14448. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633095; PMCID: PMC10108023.
49. **Bossart S, Daneluzzi C, Cazzaniga S, Ramelet AA, Uthoff H, Seyed Jafari SM, Baumgartner M, Hunger RE, Heidemeyer K, Willenberg T. Skin hyperpigmentation after sclerotherapy with polidocanol: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2023 Feb;37(2):274-283. doi: 10.1111/jdv.18639. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36196455.**
50. Belramman A, Bootun R, Lane TRA, Davies AH. COmpressioN following endovenous Treatment of Incompetent varicose veins by sclerotherapy (CONFETTI). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Dec 9:101729. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101729. Epub ahead of print. PMID: 38081513.
51. Li F, Wu M, Wu P, Tang D. Foam sclerotherapy for patients with Klippel-Trenaunay syndrome complicated by frequent cellulitis of lower extremity: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 17;102(46):e36011. doi: 10.1097/MD.00000000000036011. PMID: 37986390; PMCID: PMC10659712.
52. Diamond C, Quinn AP, Presley CL, Jacobs J, Laughter MR, Anderson J, Rundle C. Telangiectasia-Related Social Media Posts: Cross-sectional Analysis of TikTok and Instagram. *JMIR Dermatol*. 2023 Feb 16;6:e41716. doi: 10.2196/41716. PMID: 37632919; PMCID: PMC10335132.
53. Fonseca MM, Mocelin FJ, Grill MH, Giancesini S, Miyake K, Argenta R, Pereira AH. Nd:Yag laser combined with injection sclerotherapy in the treatment of reticular veins and telangiectasias (CLaCS method): A triple-blind randomized clinical trial comparing two sclerosing agents associated with same laser patterns. *Phlebology*. 2023 Apr;38(3):165-171. doi: 10.1177/02683555231153533. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36657386.
54. Palombi L, Morelli M. 980 nm laser endo-perivenous treatment of lower limb reticular veins and telangiectasias. Technical notes. *Lasers Surg Med*. 2023 Aug;55(6):555-560. doi: 10.1002/lsm.23668. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37051869.
55. Kanber EM. Comparison of Foam and Liquid Sclerotherapy for the Treatment of Lower Extremity Varicose Veins and Telangiectasia in Obese Patients. *Cureus*. 2023 Jul 27;15(7):e42571. doi: 10.7759/cureus.42571. PMID: 37637635; PMCID: PMC10460269.
56. Razaque A, Shazlee MK, Qamar S, Hyder SMS, Adel H. Early Results of Mechanochemical Ablation by Flebogrif and Radiofrequency Ablation in Treating Primary Varicose Veins of Lower Limb. *Cureus*. 2023 Sep 24;15(9):e45874. doi: 10.7759/cureus.45874. PMID: 37885503; PMCID: PMC10598325.
57. **Witte ME, Holeyijn S, van der Veen D, Reijnen MM, Zeebregts CJ. Long-term results and predictors of failure after mechanochemical endovenous ablation in the treatment of primary great saphenous vein incompetence. *Phlebology*. 2023 Sep 15:2683555231202181. doi: 10.1177/02683555231202181. Epub ahead of print. PMID: 37714534.**
58. **Lim AJM, Mohamed AH, Hitchman LH, Lathan R, Ravindhran B, Sidapra MM, Smith G, Chetter IC, Carradice D. Clinical outcomes following mechanochemical ablation of superficial venous incompetence compared with endothermal ablation: meta-analysis. *Br J Surg*. 2023 Apr 12;110(5):562-567. doi: 10.1093/bjs/znad048. PMID: 36894167.**
59. **Blebea J. Mechanochemical ablation: disappointing long-term anatomic results and worsening symptoms. *Phlebology*. 2024 Jan 2:2683555231225612. doi: 10.1177/02683555231225612. Epub ahead of print. PMID: 38164923.**
60. Arslanturk O, Gumus F. Comparison of cyanoacrylate closure and radiofrequency ablation for the treatment of small saphenous veins. *Phlebology*. 2023 Dec;38(10):668-674. doi: 10.1177/02683555231198625. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37644641.
61. Yiğit G. Outcomes of cyanoacrylate closure of the truncal varicose vein insufficiency: A comparison between young and elderly patients. *Phlebology*. 2023 Mar;38(2):119-128. doi: 10.1177/02683555221150147. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592404.
62. Keles E. Complications of cyanoacrylate adhesive closure therapy in chronic venous insufficiency: A single center, single-surgeon study. *Phlebology*. 2023 Sep;38(8):550-555. doi: 10.1177/02683555231190266. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37471321.

63. Joh JH, Joo SH. Complex Hypersensitivity and Irritation Reaction (CHAIR) Phenomenon after Cyanoacrylate Closure of Varicose Vein. *Vasc Specialist Int.* 2023 Sep 25;39:27. doi: 10.5758/vsi.230062. PMID: 37748929; PMCID: PMC10519939.
64. Parsi K, Roberts S, Kang M, Benson S, Baker L, Berman I, Bester LJ, Connor DE, Dinnen P, Grace J, Stirling A, Ibrahim N, Lekich C, Lim A, Matar L, Nadkarni S, Paraskevas P, Rogan C, Thibault PK, Thibault S, van Rij A, Yang A. Cyanoacrylate closure for peripheral veins: Consensus document of the Australasian College of Phlebology. *Phlebology.* 2020 Apr;35(3):153-175. doi: 10.1177/0268355519864755. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31368408.
65. **Parsi K, Zhang L, Whiteley MS, Vuong S, Kang M, Naidu N, Grace J, Connor DE. 899 serious adverse events including 13 deaths, 7 strokes, 211 thromboembolic events, and 482 immune reactions: The untold story of cyanoacrylate adhesive closure. *Phlebology.* 2023 Oct 30;2683555231211086. doi: 10.1177/02683555231211086. Epub ahead of print. PMID: 37902099.**
66. Girdhani B, Savlania A, Vaddavalli VV, Behera A, Gorski U, Kaman L, Soundarajan R. Assessment of skin and associated soft tissue changes with ultrasonography in chronic venous disease. *Phlebology.* 2023 Nov 14;2683555231211404. doi: 10.1177/02683555231211404. Epub ahead of print. PMID: 37961751.
67. Lurie F, Branisteanu DE. Improving Chronic Venous Disease Management with Micronised Purified Flavonoid Fraction: New Evidence from Clinical Trials to Real Life. *Clin Drug Investig.* 2023 Jun;43(Suppl 1):9-13. doi: 10.1007/s40261-023-01261-y. Epub 2023 May 12. PMID: 37171748; PMCID: PMC10220107.
68. **Turner BRH, Jasonowska S, Machin M, Javed A, Gwozdz AM, Shalhoub J, Onida S, Davies AH. Systematic review and meta-analysis of exercise therapy for venous leg ulcer healing and recurrence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023 Jan;11(1):219-226. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.09.003. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36202303.**
69. Mosti G, Wittens C, Caggiati A. Black holes in compression therapy: A quest for data. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023 Dec 12;101733. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101733. Epub ahead of print. PMID: 38092227.
70. **Yu T, Song J, Yu L, Deng W. A systematic evaluation and meta-analysis of early prediction of post-thrombotic syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Aug 24;10:1250480. doi: 10.3389/fcvm.2023.1250480. PMID: 37692043; PMCID: PMC10484413.**
71. **Nielsen JD, Hermann TS, Fredskilde PCA. Graduated elastic compression stockings in the prevention of post-thrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Phlebology.* 2023 Dec 28;2683555231225268. doi: 10.1177/02683555231225268. Epub ahead of print. PMID: 38154007.**
72. Kahn SR, Shapiro S, Ginsberg JS; SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome - Authors' reply. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):130-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61160-0. PMID: 25016993.
73. Siegling M, Renner R, Erfurt-Berge C. Mobility range, level of pain and sleep quality of patients with venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2023 Oct;20(8):3177-3184. doi: 10.1111/iwj.14195. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078373; PMCID: PMC10502286.
74. Júnior SAO, Oliveira ACS, Dantas Araújo MP, Dantas BADA, Sánchez MDCG, Torres GV. Influence of pain on the quality of life in patients with venous ulcers: Cross-sectional association and correlation study in a Brazilian primary health care lesions treatment center. *PLoS One.* 2023 Aug 15;18(8):e0290180. doi: 10.1371/journal.pone.0290180. PMID: 37582120; PMCID: PMC10426926.
75. Protz K, Eder S, Lächli S, Partsch H, Stücker M, Traber J, Dissemond J. Einteilung und Nomenklatur der aktuellen Materialien zur Kompressionstherapie [Classification and nomenclature of current materials for compression therapy]. *Dermatologie (Heidelb).* 2023 Apr;74(4):270-281. German. doi: 10.1007/s00105-023-05108-7. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36754895; PMCID: PMC10050045.
76. **Patton D, Avsar P, Sayeh A, Budri A, O'Connor T, Walsh S, Nugent L, Harkin D, O'Brien N, Cayce J, Corcoran M, Gaztambide M, Moore Z. A meta-review of the impact of compression therapy on venous leg ulcer healing. *Int Wound J.* 2023 Feb;20(2):430-447. doi: 10.1111/iwj.13891. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35855678; PMCID: PMC9885475.**
77. **Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Lazarevic MV, Ademi BN, Milic ID. The influence of different sub-bandage pressure values in the prevention of recurrence of venous ulceration-A ten year follow-up. *Phlebology.* 2023 Aug;38(7):458-465. doi: 10.1177/02683555231184776. Epub 2023 Jun 21. PMID: 37343246.**
78. Meaume S, Senet P, Thomé B, Aragno VA, Bohbot S, Fortin S, Boucley I, Michon-Pasturel U, Colboc H. Aetiological treatment of venous leg ulcers with compression therapy: real-life outcomes with two different procedures. *J Wound Care.* 2023 Oct 2;32(10):615-623. doi: 10.12968/jowc.2023.32.10.615. PMID: 37830834.
79. **Kerstan A, Dieter K, Niebergall-Roth E, Dachtler AK, Kraft K, Stücker M, Daeschlein G, Jünger M, Görgé T, Meyer-Pannwitt U, Erfurt-Berge C, von Engelhardt C, Klare A, Pfeiffer C, Esterlechner J, Schröder HM, Gasser M, Waaga-Gasser AM, Goebeler M,**

- Ballikaya S, Sadeghi S, Murphy GF, Orgill DP, Frank NY, Ganss C, Scharffetter-Kochanek K, Frank MH, Kluth MA. Allogeneic ABCB5+ mesenchymal stem cells for treatment-refractory chronic venous ulcers: a phase I/IIa clinical trial. JID Innov. 2022 Jan;2(1):100067. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100067. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34870260; PMCID: PMC8635035.**
80. Niebergall-Roth E, Frank NY, Ganss C, Frank MH, Kluth MA. Skin-Derived ABCB5+ Mesenchymal Stem Cells for High-Medical-Need Inflammatory Diseases: From Discovery to Entering Clinical Routine. Int J Mol Sci. 2022 Dec 21;24(1):66. doi: 10.3390/ijms24010066. PMID: 36613507; PMCID: PMC9820160.

8 PAVK: KONSERVATIV

8.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose

- 8.1.1 Risikofaktoren und Prognose
- 8.1.2 PAVK bei Frauen
- 8.1.3 Mediasklerose
- 8.1.4 Einsamkeit und Prognose

8.2 Diabetes

- 8.2.1 ESC-Leitlinie Diabetes 2023
- 8.2.2 GLP-1 Rezeptoragonisten
- 8.2.3 Diabetisches Fußsyndrom

8.3 Lipide

- 8.3.1 LDL-Cholesterin
 - 8.3.1.1 LDL-Cholesterin weltweit
 - 8.3.1.2 Zielwerte für LDL-Cholesterin
 - 8.3.1.3 Pleiotrope Effekte von Statinen
 - 8.3.1.4 Bempedoinsäure
- 8.3.2 Sonstige Lipide
 - 8.3.2.1 Non-HDL-Cholesterin
 - 8.3.2.2 HDL-Cholesterin
 - 8.3.2.3 Lipoprotein(a)

8.4 Ernährung

- 8.4.1 Nutzen und Folgen einer Ernährung mit oder ohne Fleisch
- 8.4.2 Empfehlungen für eine gesunde Ernährung

8.5 Bewegungstherapie und Gefäßsport

- 8.5.1 Effekte von Bewegungstherapie
- 8.5.2 Gefäßsport in Deutschland
- 8.5.3 Prognose bei Gefäßsport
- 8.5.4 Art des Trainings

8.6 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ.

Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Vortrags- oder Beratertätigkeit: Abbott, Amarin, Amgen, Bayer, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis.

8.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose

8.1.1 Risikofaktoren und Prognose

Die modifizierbaren Risikofaktoren sind noch immer für die Mehrzahl der kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich. Eine aktuelle Arbeit, die hochrangig im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurde, berichtet Daten aus 112 Kohortenstudien, die im „Global Cardiovascular Risk Consortium“ zusammengefasst sind **(1)**. In dieser Datenbank wurden Fälle von mehr als 1,5 Millionen Teilnehmern analysiert. Endpunkte nach jeweils 10 Jahren waren das neue Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung, das für 80.000 Teilnehmer erfasst wurde und die Gesamtmortalität, die für 177.000 Teilnehmer dokumentiert wurde. Die 5 Risikofaktoren: Body-Mass-Index, systolischer Blutdruck, Non-HDL-Lipoprotein, aktives Rauchen und Diabetes waren für 57,2 % der neuen Manifestationen einer kardiovaskulären Erkrankung innerhalb von 10 Jahren bei Frauen bzw. für 52,6 % bei Männern verantwortlich. Außerdem konnten 22,2 % der Todesfälle bei Frauen und 19,1 % der Todesfälle bei Männern innerhalb von 10 Jahren auf diese 5 Risikofaktoren zurückgeführt werden.

Damit kommt der Sekundärprävention der Atherosklerose gerade für Hochrisikopatienten mit PAVK eine zentrale Bedeutung zu. Verschiedene Studien konnten belegen, dass die medikamentöse Therapie für die Langzeitprognose nach einer Revaskularisation entscheidend ist. Gerade für die gerinnungshemmende Therapie und lipidsenkende Therapie ist dies sehr gut belegt (2,3). Daher finden sich entsprechende Empfehlungen auch in den aktuellen Leitlinien (4).

Eine aktuelle Kohortenstudie untersuchte den Einfluss einer leitliniengerechten Sekundärprävention in Hinblick auf das Management der kardiovaskulären Risikofaktoren und eine gerinnungshemmende Therapie auf die Prognose nach einer peripheren infrainguinalen Intervention **(5)**. Als optimale medikamentöse Therapie (OMT) wurde die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers, eines Statins und eines Hemmers des Renin-Angiotensin-Systems definiert. Insgesamt 74 % der 552 Patienten wurden wegen einer CLTI (chronic limb-threatening ischemia) behandelt. Nach 3 Jahren war das Überleben ohne eine Major Amputation signifikant besser bei Patienten mit OMT (78,8 %) als ohne OMT (71,5 %) ($P = 0,046$).

Die Therapie der „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei Atherosklerose noch immer die Basis der Therapie und das gilt insbesondere für Patienten mit PAVK nach peripherer Revaskularisation.

8.1.2 PAVK bei Frauen

Geschlechtsunterschiede der PAVK wurde lange unterschätzt. Eine aktuelle Übersicht widmet sich fokussiert der PAVK bei Frauen. Frauen sind bei Diagnose in der Regel älter, haben höhere Komorbiditäten und eine schlechtere Prognose **(6)**. Dennoch sind Frauen in den meisten großen Studien unterrepräsentiert. Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind zahlreich und beziehen sich auf biologische, klinische und soziale Komponenten. Besonderheiten in Diagnostik und klinischer Präsentation beinhalten die Diagnose bei Frauen in den meisten Fällen nach der Menopause, eine Häufung

atypischer Symptome und eine höhere Rate an fortgeschrittener Atherosklerose (Tabelle 1) **(6)**.

Ein Teil der Unterschiede ist auf biologische Faktoren zurückzuführen. Frauen haben ein höheres thrombotisches Risiko, im Durchschnitt einen kleineren Gefäßdurchmesser und häufigere Koinzidenz einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus **(6)**.

Prävalenz und Symptome	Höhere Prävalenz nach der Menopause und höheres Lebensalter Fehlende oder atypische Symptome Häufiger CLTI und Mehretagen-PAVK als Erstmanifestation
Therapie	Niedrigere Rate von leitliniengerechter Therapie Seltener interventionelle oder operative Revaskularisation Schlechtere Prognose nach Revaskularisation
Biologische Unterschiede	Höheres Thromboserisiko Kleinerer Gefäßdiameter Höhere Koinzidenz von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie

Tab. 1: Besonderheiten der der PAVK bei Frauen. Canonico ME. et al., Sex differences in guideline-directed medical therapy in 2021–22 among patients with peripheral artery disease. *Vascular medicine* 2023; 1-3. CLTI = chronic limb-threatening ischemia. **(6)**

Darüber hinaus werden Frauen weniger konsequent behandelt als Männer **(6,7)**. In einer aktuellen Arbeit wurden Datensätze von fast 10.000 Patienten aus 2021 und 2022 in Colorado analysiert **(7)**. Frauen hatten signifikant seltener eine Medikation mit Statinen, ASS oder Clopidogrel sowie Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems als Männer.

Die weniger konsequente medikamentöse Therapie und spätere Revaskularisation führt dazu, dass Frauen mit PAVK im Vergleich zu Männern eine höhere Mortalität und Amputationsrate haben **(7)**. Allerdings scheint die Prognose vor allem nach Bypass-Anlage schlechter zu sein **(8)**. Daten aus einer aktuellen Single-Center-Studie implizieren, dass nach erfolgreicher endovaskulärer Revaskularisation kein Geschlechtsunterschied festzustellen war **(9)**.

8.1.3 Mediasklerose

Eine Mediasklerose ist eine systemische Gefäßerkrankung vor allem der Extremitätenarterien. Die Prävalenz beträgt ca. 2,5 % und ist bei Männern höher als bei Frauen **(10)**. Neuere Untersuchungen beschreiben die Mediasklerose auch ohne Komorbiditäten als unabhängigen Risikofaktor für kritische Extremitätenischämie, Amputationen und Komplikationen nach peripherer Revaskularisation **(11)**.

Die Pathophysiologie der Mediasklerose ist nicht vollständig geklärt. Es kommt zur Akkumulation von Kalzium in der Gefäßwand in Form von Hydroxyapatit in der Intima und Media **(10–11)**. Die Mediasklerose wurde früher als passiver, degenerativer Prozess betrachtet. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die Mediasklerose ein aktiver Prozess mit einer komplexen, regulierten Pathophysiologie ist. Atherosklerose und Mediasklerose stellen unterschiedliche

klinische Entitäten dar, die auf verschiedene Weise mit kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren. Da beide Entitäten bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nebeneinander existieren, ist es schwierig, den relativen Beitrag spezifischer Risikofaktoren zu ihrer Entwicklung abzuschätzen.

Eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren und Signalwege ist an der Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung beteiligt. Hierbei spielen metabolische Faktoren, vor allem Hyperphosphatämie und Hyperglykämie, und Entzündungs- und Gerinnungsfaktoren eine zentrale Rolle (**10–11**) (Abbildung 1).

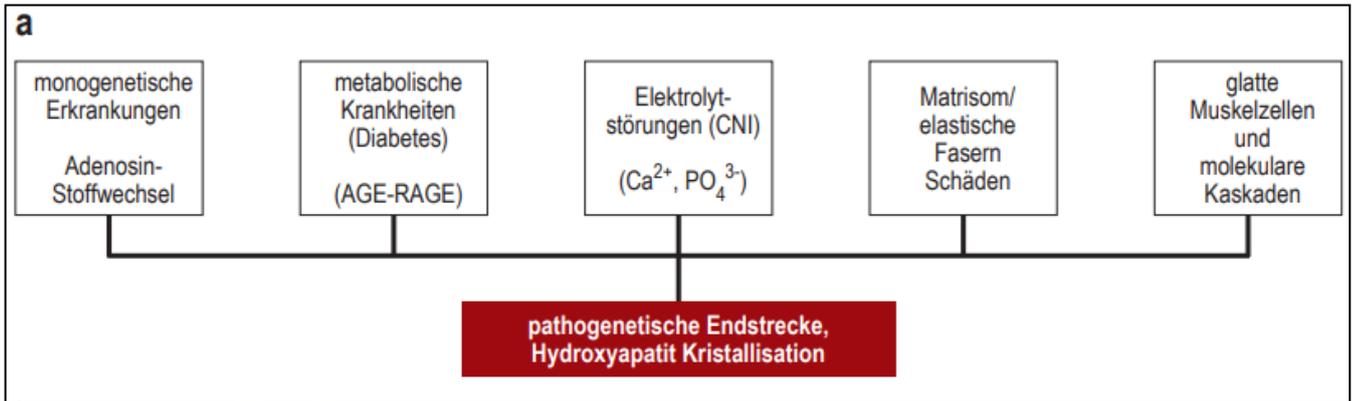


Abb. 1: Hypothesen zur Pathophysiologie der Mediasklerose. Lanzer P. et.al., Dtsch Arztebl Int. 2023; 120:365–72. (**10**)

Eine Häufung der Mediasklerose findet sich bei fortgeschrittenem Alter, Diabetes mellitus oder terminaler Niereninsuffizienz. Insbesondere bei Diabetes mellitus werden „Advanced Glycation Endproducts“ als kausale Faktoren diskutiert. Bei chronischer Niereninsuffizienz scheinen Störungen des Elektrolytstoffwechsels und der Elektrolythomöostase in der medialen Schicht der Gefäßwand eine Rolle zu spielen. Im Alter kann eine Degeneration von elastischen Fasern und biochemische Veränderungen der extrazellulären Matrix eine Ursache der Mediasklerose sein. Zentrale Komponente der Verkalkung scheint eine Transformation der vaskulären glatten Muskelzellen zu sein und allen Prozessen ist die Kristallisation von Hydroxyapatit gemeinsam (**10**).

8.1.4 Einsamkeit und Prognose

Eine aktuelle Arbeit untersucht den Einfluss von Einsamkeit und sozialer Isolation auf das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern (**12**). Es wurden 18.509 Patienten einer Datenbank analysiert. Das Maß der Einsamkeit und sozialen Isolation wurde anhand eines Punktesystems erfasst. Die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde anhand des HbA1c, Blutdrucks, LDL-Cholesterins, Rauchen und Nierenfunktion definiert. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 10,7 Jahren kam es zu insgesamt 3.247 kardiovaskulären Ereignissen, darunter 2.771 neue Diagnosen einer koronaren Herzerkrankung und 701 Schlaganfälle. Einsamkeit war mit einer signifikanten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und schlechteren Kontrolle der Risikofaktoren assoziiert.

Kommentar: Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Übergewicht, erhöhte Lipidwerte und Rauchen sind noch immer die wichtigsten Triggerfaktoren der Atherosklerose. Die medikamentöse Sekundärprävention ist daher ein zentraler Faktor der Therapie.

Frauen mit PAVK haben eine schlechtere Prognose und weniger konsequente Einstellung der Risikofaktoren als Männer und sind in klinischen Studien eine unterrepräsentierte Gruppe.

Auch Faktoren wie eine Mediasklerose und die psychische Situation haben Einfluss auf die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen und sollten in Zukunft mehr Beachtung finden.

8.2 Diabetes

8.2.1 ESC-Leitlinie Diabetes 2023

Im Jahr 2023 wurden die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology zum Management von Diabetes mellitus bei kardiovaskulären Erkrankungen vorgestellt (**13**). Zentraler Aspekt ist die Therapie von Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen mit SGLT2-Hemmern (SGLT2 = Natrium-Glucose-Cotransporter 2) oder Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten, da diese zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Prognose führen. Eine weitere wichtige Empfehlung ist das Routine-Screening nach einem Diabetes mellitus bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung. Für Patienten mit Diabetes wird ein regelmäßiges Screening nach einer PAVK empfohlen (**13**).

Neu eingeführt wurde auch ein Model der kardiovaskulären Risikoprädiktion speziell für Patienten mit Diabetes mellitus, das SCORE2-Diabetes-Model (**14,15**). Das Model wurde unter Einbeziehung von 229.460 Patienten mit Diabetes mellitus mit 43.706 kardiovaskulären Ereignissen kalkuliert und ermöglicht die Vorhersage des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Insgesamt wird der Diabetes mellitus als zentrale Komponente eines kardio-reno-metabolischen Kontinuums gesehen, an dessen Ende die Endorganschäden stehen. Das Management muss daher sowohl die metabolischen Komponenten des Diabetes als auch die interdisziplinäre Therapie der Begleiterkrankungen erfassen (**15**).

8.2.2 GLP-1 Rezeptoragonisten

Die aktuell bei kardiovaskulären Erkrankungen empfohlenen Diabetesmedikamente haben weitere günstige Eigenschaften. Während die SGLT2-Hemmer inzwischen zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz auch ohne Diabetes gehören, führen GLP-1 Rezeptoragonisten zur einer signifikanten Gewichtsreduktion (**13,16**). Diese Funktion der GLP-1 Rezeptoragonisten hat die Medikamente in den letzten Monaten als „Abnehmspritze“ zu einem Lifestyle-Medikament gemacht und zu einem erheblichen Engpass auf dem Weltmarkt geführt.

Aktuelle Studien zeigen darüber hinaus nicht nur günstige Effekte des GLP-1 Rezeptoragonisten Semaglutid auf das Körpergewicht, sondern auch auf die Symptome und Belastbarkeit bei Herzinsuffizienz (17).

Ein Nachteil der GLP-1 Rezeptoragonisten ist die subkutane Applikation. Erstmals wurden Daten eines oralen GLP-1 Rezeptoragonisten in der Indikation Übergewicht publiziert (18). Insgesamt 272 Erwachsene mit Übergewicht und mittlerem Body-Mass-Index von 38 wurden zum oralen GLP-1 Rezeptoragonisten Orforglipron in verschiedenen Dosierungen oder Plazebo randomisiert. Auch die orale Substanz führte zu einer signifikanten Gewichtsabnahme.

Die Rolle des GLP-1 Rezeptoragonisten Semaglutid auf die Gehstrecke bei Patienten mit Diabetes mellitus und Claudicatio intermittens wird aktuell in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, mit Ergebnissen kann man frühestens Ende 2024 rechnen.

8.2.3 Diabetisches Fußsyndrom

Patienten mit ischämischen Wunden und diabetischem Fußsyndrom haben ein hohes Risiko für Amputationen und kardiovaskuläre Ereignisse. Eine aktuelle Analyse aus Australien hat 16 Studien von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom analysiert und das Risiko für Amputationen untersucht (19). Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Amputation waren die Dauer des Diabetes, das Alter, eine Niereninsuffizienz und die Zugehörigkeit zu den Ureinwohnern Australiens.

Eine wichtige Komponente des diabetischen Fußsyndroms ist die bakterielle Superinfektion, die in der Regel eine langwierige antibiotische Therapie benötigt. Dabei stellt im klinischen Alltag die Beteiligung multipler hochpathogener Keime und die zunehmende Ausbildung von Antibiotikaresistenzen eine große Herausforderung dar. Eine aktuelle Arbeit hat das Keimspektrum in infizierten ischämischen Wunden untersucht (20). Die Therapie superinfizierter ischämischer Wunden ist komplex und wird durch immer häufiger werdende Keimresistenzen immer schwieriger. In einer retrospektiven Betrachtung wurden 1.142 Patienten mit ischämischen Wunden analysiert. Es wurden insgesamt 3.431 bakterielle Keime isoliert, von denen 2.335 (68 %) gram-positiv und 1.096 (32 %) gram-negativ waren. Der häufigste Keim war *Staphylococcus aureus* (18,6 %) gefolgt von *Enterococcus faecalis* (9,1 %) und *Staphylococcus epidermidis* (7,8 %). Die Häufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* betrug 5,6 %, von *Proteus mirabilis* 3,7 % und von *Escherichia coli* 3,4 %. Bei *S. aureus* war die Resistenz gegen Clindamycin mit 11 % sehr hoch.

Kommentar: In der neuen ESC-Leitlinie wird der Diabetes mellitus als zentrale Komponente eines kardio-reno-metabolischen Kontinuums gesehen.

Das Management muss daher auch die interdisziplinäre Therapie der Begleiterkrankungen erfassen.

Dem diabetischen Fußsyndrom mit superinfizierten Wunden ist mit einem komplexen Keimspektrum und Antibiotikaresistenzen zu rechnen.

8.3 Lipide

8.3.1 LDL-Cholesterin

8.3.1.1 LDL-Cholesterin weltweit

Fettstoffwechselstörungen sind ein weltweites Problem. In der „Global Diagnostics Network“ Untersuchung wurde die Prävalenz von erhöhten Lipidwerten in 17 Ländern auf allen Kontinenten betrachtet (21,22). Es wurden Lipidwerte zwischen 2018 und 2020 von 461 Millionen Patienten betrachtet. In den meisten Ländern hatte das LDL-Cholesterin bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren und bei Männern zwischen 40 und 49 Jahren einen Peak erreicht. Insgesamt war das LDL-Cholesterin in Australien mit im Mittel 208 mg/dL am höchsten und in Korea mit 117 mg/dL am niedrigsten.

8.3.1.2 Zielwerte für LDL-Cholesterin

In aktuellen Leitlinien wird bei Patienten mit Atherosklerose eine Senkung des LDL-Cholesterins auf einen Zielwert von < 55 mg/dL empfohlen (23). Dennoch erreichen im klinischen Alltag die meisten Patienten die Zielwerte nicht, was vor allem für Patienten mit einer PAVK gilt. Die SANTORINI (Treatment of high and very high risk dyslipidemic patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – a multinational observational study) Studie hat Daten zur lipidsenkenden Therapie zwischen 2020 und 2021 in 14 Ländern erfasst (24). Es wurden Datensätze von 9.044 Patienten erfasst, von denen 70,8 % in die sehr hohe Risikogruppe kategorisiert wurden. Trotz verschiedenen verfügbaren Medikamenten erreichen nur 18,6% der Patienten in der Gruppe mit sehr hohem Risiko die LDL-Cholesterin Zielwerte. Insgesamt lagen die Zielwerte des LDL-Cholesterins bei 80 % der Patienten mit mindestens hohem Risiko nicht im Zielbereich (Abbildung 2).

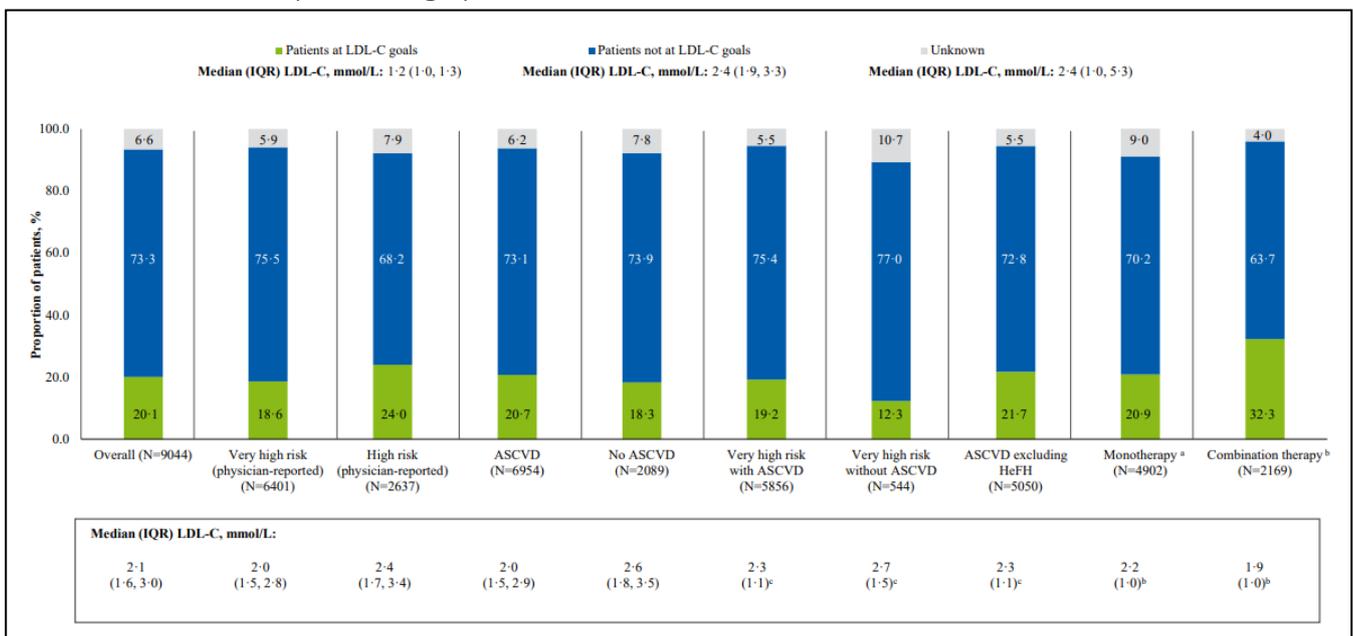


Abb. 2: Erreichen der Zielwerte für LDL-Cholesterin in der SANTORINI Studie. Ray KK. et al., The Lancet Regional Health. 2023; 29:100624. (24)

Dabei zeigen zwei aktuelle Analysen der beiden großen PCSK-9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)-Inhibitoren-Studien, dass das Erreichen besonders niedriger LDL-Cholesterin-Spiegel über die bisherigen Zielwerte hinaus prognostisch noch günstiger ist (**25,26**). In der FOURIER-OLE (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-Label Extension)-Studie wurden 6.635 Patienten analysiert (**25**). Es zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen besonders niedrigen LDL-Cholesterinwerten und einer Reduktion kardio-vasculärer Ereignisse (**Abbildung 3**). Das Erreichen eines LDL-Cholesterinwertes von weniger als 20 mg/dL war mit der stärksten Verbesserung der Prognose assoziiert.

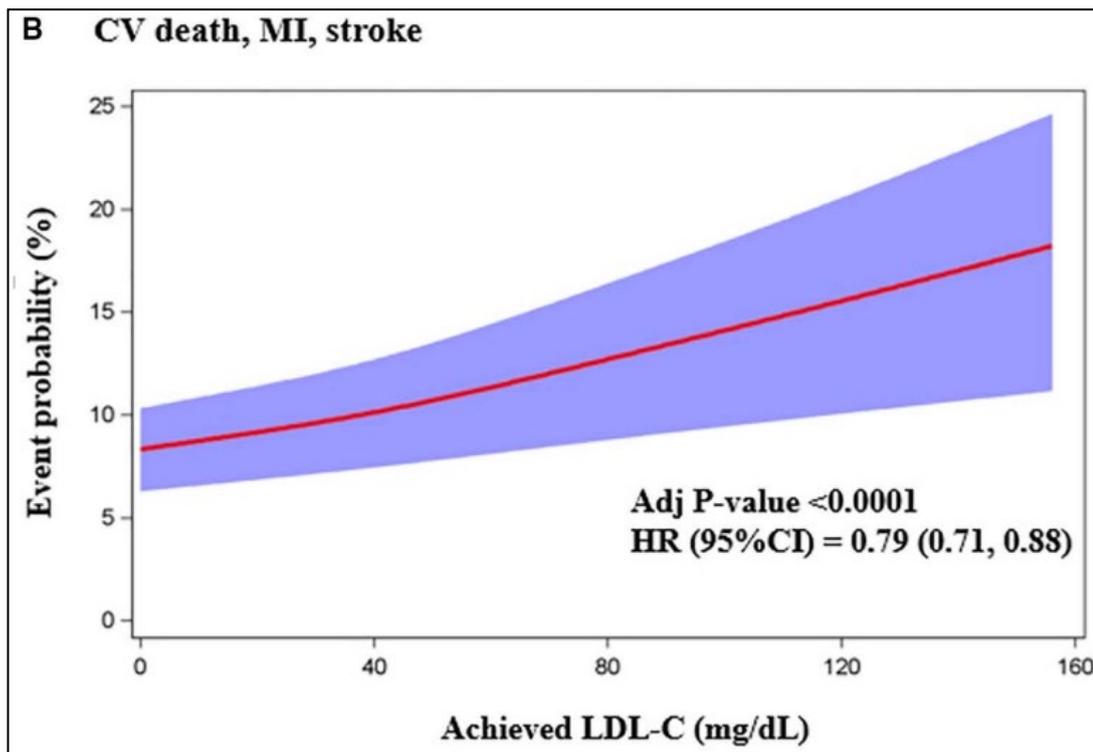


Abb. 3: Lineare Beziehung zwischen einem niedrigen LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) kalkuliert aus der FOURIER-OLE (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-Label Extension) Studie. Gaba P. et al., *Circulation*. 2023; 147:1192–1203. (**25**)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine aktuelle Analyse der ODYSSEY OUTCOMES-Studie (**26,27**). Eine post hoc Analyse betrachtete gezielt die Prognose einer Subgruppe von Patienten mit vorübergehend sehr niedrigem LDL-Cholesterin von weniger als 15 mg/dL. Diese Patienten hatten auch im Langzeitverlauf signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse.

8.3.1.3 Pleiotrope Effekte von Statinen

Neben der lipidsenkenden Therapie haben Statine zahlreiche pleiotrope Effekte. Hierzu gehört eine verbesserte Endothelfunktion, eine höhere Plaque-Stabilität, verminderter oxidativer Stress, Hemmung der thrombogenen Reaktion und anti-inflammatorische Effekte (**28,29**).

In einer aktuellen Metaanalyse wurden die Daten von 31.245 Patienten aus den Studien PROMINENT (n = 9.988), REDUCE-IT (n = 8.179) und STRENGTH (n = 13.078) betrachtet **(30)**. Die beobachteten Bereiche für hochsensitives CRP und LDL-Cholesterin zu Studienbeginn sowie die Beziehungen der einzelnen Biomarker zu den nachfolgenden kardiovaskulären Ereignisraten waren in den drei Studien nahezu identisch. In kombinierten Analysen der drei Studien war das Risiko für zukünftige Ereignisse bei Teilnehmern mit erhöhtem CRP am höchsten im Vergleich zu Patienten mit niedrigem CRP, auch wenn das LDL-Cholesterin erhöht war.

8.3.1.4 Bempedoinsäure

Die Bempedoinsäure greift als ATP-Citrat-Lyase-Inhibitor in einen ähnlichen Teil des LDL-Cholesterinmetabolismus ein wie Statine, wirkt aber im Gegensatz dazu nicht auf muskuläre Enzyme. In der Regel wird sie oral als Kombinationspräparat mit Ezetimib gegeben. Aktuell wurde die Endpunktstudie CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid Regimen Outcomes Trial)-Outcomes-Studie publiziert **(31,32,33)**.

Es wurden insgesamt 13.970 Patienten mit Statinintoleranz eingeschlossen und zu 180 mg Bempedoinsäure oder Plazebo randomisiert **(31)**. Die mittlere Verlaufsdauer betrug 40,6 Monate. Der primäre kombinierte Endpunkt (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Revaskularisation) wurde unter Bempedoinsäure in 11,7 % und unter Plazebo in 13,3 % erreicht, das entspricht einer Hazard Ratio von 0,87 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,79–0,96 (P = 0,004). Auch der sekundäre Endpunkt (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall) wurde signifikant reduziert mit einer Hazard Ratio von 0,85 und einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,76 bis 0,96 (P = 0,006) **(Abbildung 4)**.

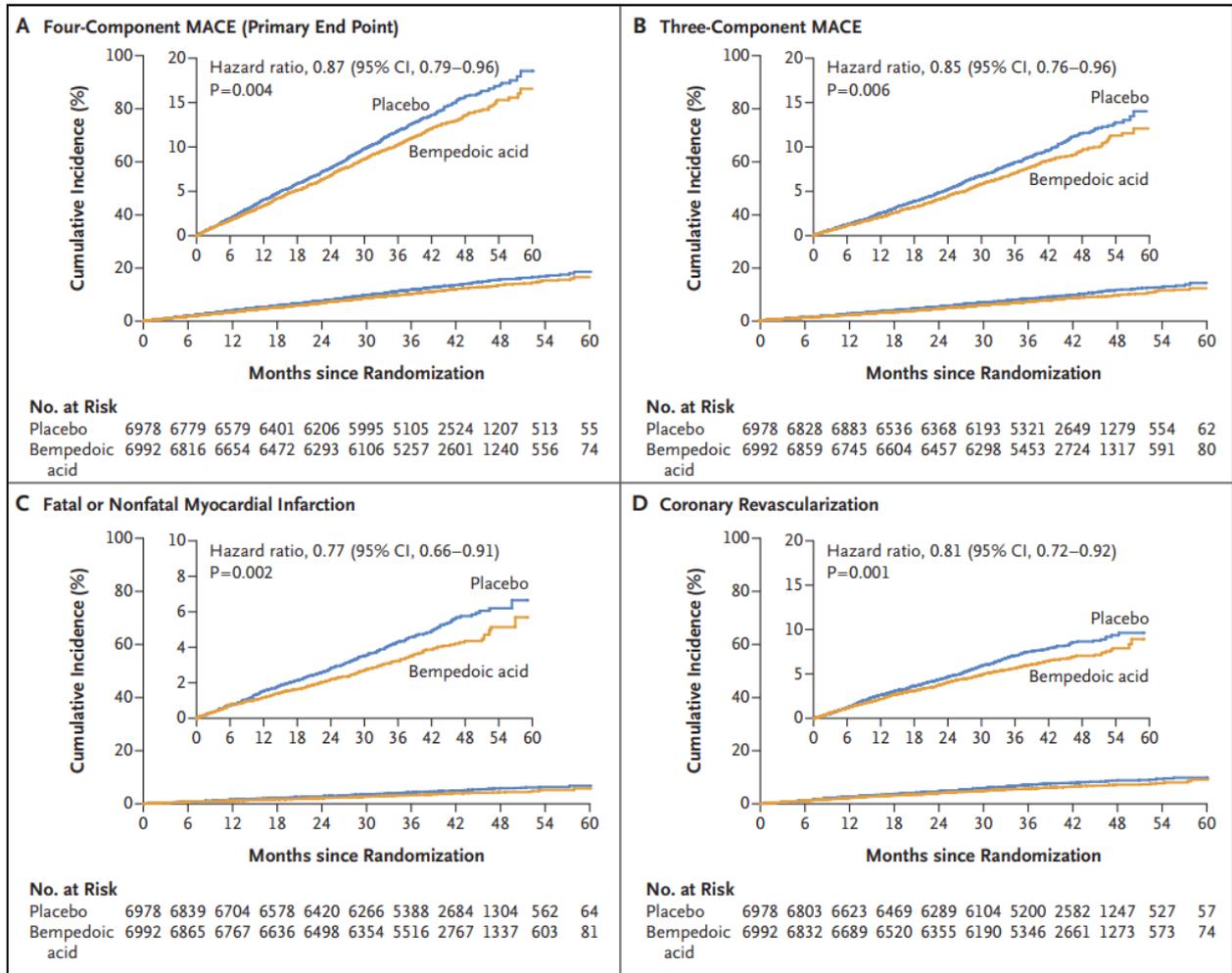


Abb. 4: Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Bempedoinsäure in der CLEAR Outcomes Studie. Nissen SE. et al., N Engl J Med. 2023; 388:1353–64. (31)

Auch Bempedoinsäure hat antiinflammatorische Effekte, wie man am Effekt auf das hochsensitive CRP in der CLEAR Outcomes sieht (34). Im Vergleich zu Placebo reduzierte Bempedoinsäure den medianen hsCRP-Wert um 21,6 % und den mittleren LDL-Cholesterin-Spiegel um 21,1 % nach 6 Monaten. Das hsCRP zu Studienbeginn war signifikant mit dem primären Endpunkt (höchstes vs. niedrigstes hsCRP-Quartil; Hazard Ratio, 1,43 [95 %-KI, 1,24–1,65]), kardiovaskulärer Mortalität (HR, 2,00 [95 %-KI: 1,53–2,61]) und Gesamtmortalität (HR: 2,21 [95 %-KI: 1,79–2,73]) assoziiert.

8.3.2 Sonstige Lipide

8.3.2.1 Non-HDL-Cholesterin

Neben dem LDL-Cholesterin, das als Zielgröße einer lipidsenkenden Therapie in allen Leitlinien empfohlen wird, kommen zunehmend auch andere Produkte des Lipidstoffwechsels in den Fokus.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die aktuell diskutierten Lipide (35). Serumcholesterin und die Triglyceride werden in Lipoproteinen unterschiedlicher Größe und Zusammensetzung transportiert. Triglyceride exogenen Ursprungs

werden in ApoB-48-haltigen Chylomikronen transportiert, während die in der Leber synthetisierten Triglyceride hauptsächlich in VLDL-Partikel transportiert werden. Chylomikronen und VLDL werden durch Lipoproteinlipase hydrolysiert, wodurch der Triglyceridgehalt reduziert und Chylomikronen bzw. VLDL-Reste („Remnants“) gebildet werden. Beides wird auch als "triglyceridreiche Lipoprotein-Remnants" bezeichnet und ihr Cholesteringehalt wird **als Remnant Lipoprotein Particle Cholesterol (= RLP-C)** definiert. Zusammen mit dem VLDL, den Chylomikronen und dem LDL-Cholesterin bilden die RLP-C Partikel das „**Non-HDL-Cholesterin**“ (35). Das **Non-HDL-Cholesterin** kann aus der Differenz aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin einfach berechnet werden.

Dieses **Rest-(= Remnant) Cholesterin**, das in triglyceridreichen Lipoproteinen auch Restcholesterin genannt, enthalten ist, wird zunehmend als wichtiger Risikofaktor der Atherosklerose betrachtet. Ein erhöhtes Remnant-Cholesterin, gekennzeichnet durch erhöhte Plasmatriglyceride, ist mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden.

Ziel einer aktuellen Untersuchung war es, den Zusammenhang zwischen einer Erhöhung von Remnant-Cholesterin und Triglyceriden auf die kardiovaskuläre Mortalität, die Inzidenz von Krebserkrankungen und auf die Gesamtmortalität zu untersuchen (36). Hierbei wurden Langzeitdaten von 87.192 Teilnehmern der Copenhagen Central Populationsstudie über einen Verlauf von 13 Jahren analysiert. In der Population konnte bei 22 % der Teilnehmer eine Erhöhung des Remnant-Cholesterins von ≥ 1 mmol/L (39 mg/dl) und bei 28 % eine Erhöhung der Triglyceride von ≥ 2 mmol/l (177 mg/dl) festgestellt werden. Die Erhöhung des Remnant-Cholesterins war mit einer Verdopplung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität assoziiert (**Abbildung 6**). Es fand sich kein Zusammenhang zur Inzidenz von Krebserkrankungen.

Ein Editorial zu dem Artikel sieht jedoch noch einen langen Weg bis zur Umsetzung der Erkenntnisse und der Verwendung des Remnant-Cholesterins in der klinischen Praxis (37).

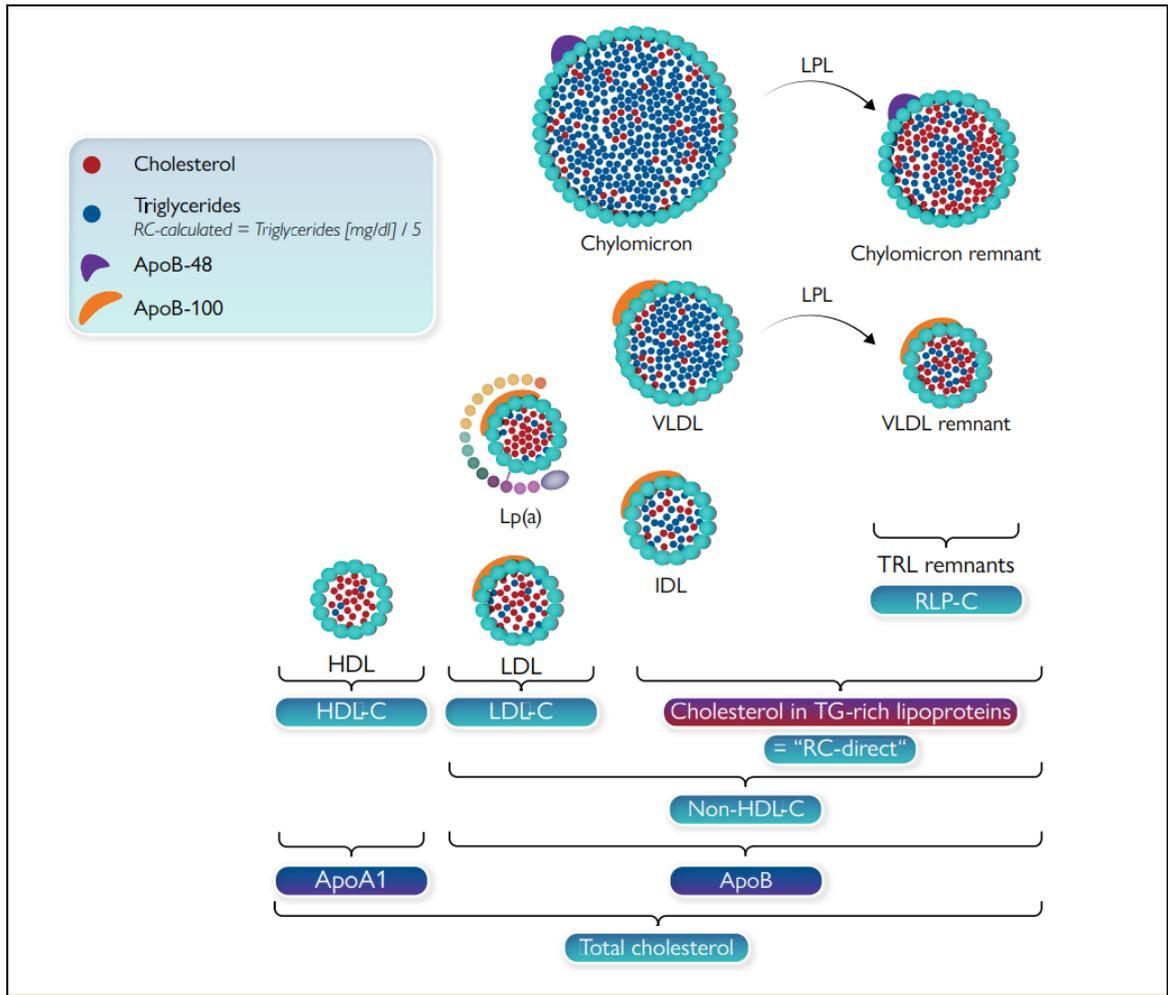


Abb. 5: Verschiedene Lipoproteine und Zusammensetzung des Non-HDL-Cholesterins. Stützebecher PE. et al., Eur Heart J. 2023; 44:1446–48. **(35)**

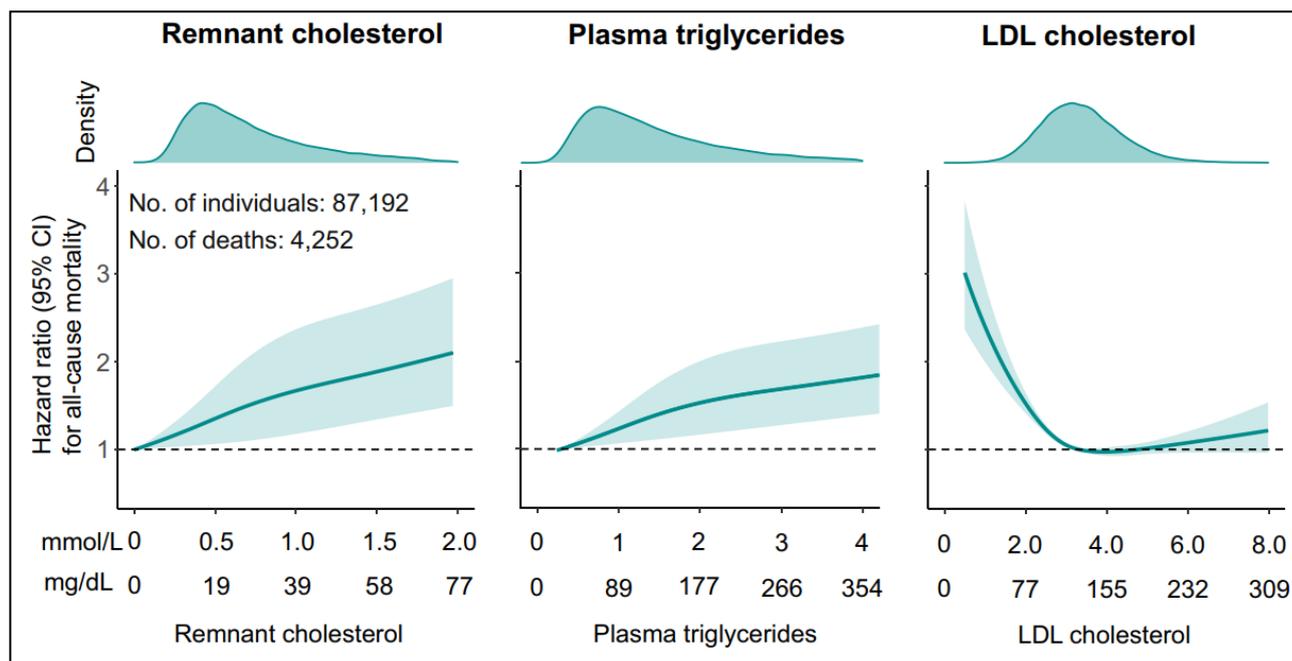


Abb. 6: Gesamtmortalität als Funktion von Remnant-Cholesterin, Triglyceriden und LDL-Cholesterin in der Copenhagen Central Populationsstudie. Wadstrom BN. et al., Eur Heart J. 2023; 44:1432–45. (36)

8.3.2.2 HDL-Cholesterin

Etwas aus dem Fokus war in den letzten Jahren das HDL-Cholesterin. Diesem Thema widmet das European Heart Journal einen aktuellen Übersichtsartikel (38). **High-Density-Lipoprotein-Partikel (HDL)** tragen eine große Anzahl von Proteinen und Lipiden, die verschiedene Funktionen haben. HDL-Cholesterin Partikel üben mehrere Schutzaktivitäten aus. Sie transportieren Cholesterin und andere Lipide zwischen verschiedenen Zellen wie eine „Fähre“ und dienen anderen Funktionen, einschließlich der Kommunikation mit Zellen und der Inaktivierung biologischer Gefahren wie bakterieller Lipopolysaccharide. Diese Funktionen werden von ganzen HDL-Partikeln oder bestimmten Proteinen ausgeübt, die von HDL getragen werden, und nicht von seinem Cholesterinanteil. Daher ist die Messung des HDL-Cholesterins möglicherweise nicht der ideale Parameter, evtl. wäre die Anzahl der Partikel oder die Angabe zu transportierten Proteinen ein besserer Prädiktor der kardiovaskulären Prognose. Außerdem gibt es Hinweise für eine U-förmige Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und Prognose. Extrem hohe HDL-Cholesterinwerte sind mit einer Erhöhung von kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert.

8.3.2.3 Lipoprotein(a)

Neben dem LDL-Cholesterin ist auch ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel mit der kardiovaskulären Prognose assoziiert. Eine aktuelle Arbeit untersucht den Einfluss eines erhöhten Lipoprotein(a)-Spiegels auf das Abtreten von MALE (Major Adverse Limb Ischemia)-Ereignissen (39). Es wurden 16.513 Patienten (medianes Alter: 58,2 Jahre; 9.774 Männer 59,2 %) in eine Kohortenstudie eingeschlossen. Patienten mit erhöhtem Lipoprotein (a) hatten eine kürzere Überlebenszeit und häufiger ein MALE-Ereignis als Patienten mit normalen

Lipoprotein(a)-Werten. Die 1-Jahres-Inzidenz schwerwiegender unerwünschter MALE-Ereignisse lag bei 2,4 % insgesamt und bei 4,5 % in der Gruppe von Patienten mit sehr hohen Lipoprotein(a)-Werten. Lipoprotein(a) konnte außerdem als unabhängiger Prädiktor von MALE-Ereignissen identifiziert werden.

Eine weitere Arbeit untersuchte die Assoziation zwischen einem erhöhten Lipoprotein(a) und der Prävalenz einer PAVK oder eines Aortenaneurysmas in der Copenhagen General Population Studie (40). Es wurden Daten von 108.146 Teilnehmern analysiert. Eine Erhöhung des Lipoprotein(a) oberhalb der 99. Perzentile (143 mg/dL) war im Vergleich zu unterhalb der 50. Perzentile (< 9 mg/dL) mit einer 3-fachen Erhöhung des Risikos einer PAVK und dem 3-fach erhöhten Risikos von MALE (Major Adverse Limb Ereignissen) assoziiert. Das Risiko für ein Aortenaneurysma war um den Faktor 2,2 erhöht.

Aktuell ist jedoch offen, welcher Grenzwert für eine Lipoprotein(a)-Erhöhung pathologisch ist und inwieweit eine medikamentöse Senkung zur Verbesserung der Prognose führt. Noch laufende Endpunktstudien werden hoffentlich zur Klärung beitragen.

Kommentar: Fettstoffwechselstörungen sind ein weltweites Problem und trotz neuer Therapieoptionen werden die Zielwerte für LDL-Cholesterin in der Mehrzahl der Fälle unter lipidsenkender Therapie nicht erreicht.

Neben dem LDL-Cholesterin spielen weitere Lipide wie das Remnant-Cholesterin, Triglyceride oder Lipoprotein(a) in der Pathogenese der Atherosklerose eine Rolle.

8.4 Ernährung

8.4.1 Nutzen und Folgen einer Ernährung mit oder ohne Fleisch

Eine ungesunde Ernährung wird als wichtiger Faktor für Tod und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingestuft.

Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte den Einfluss einer Ernährung mit rotem Fleisch auf Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und eines Diabetes mellitus (41,42). Es wurden 43 Beobachtungsstudien (N = 4,46 Millionen Teilnehmer) mit dem Endpunkt Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung und 27 Beobachtungsstudien (N = 1,76 Millionen Teilnehmer) mit dem Endpunkt Auftreten eines Diabetes mellitus eingeschlossen. Der Konsum von Fleisch war mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und einem neuen Diabetes mellitus assoziiert.

Eine weitere Metaanalyse untersuchte im Gegenzug dazu die Auswirkungen einer fleischlosen (vegetarisch oder vegan) Ernährung auf das Lipidprofil (43,44). Insgesamt 30 Studien wurden eingeschlossen. Eine vegane oder vegetarische Ernährung führte im Mittel zu einer 7%-igen Reduktion des Gesamtcholesterins, zu einer 10%-igen Reduktion des LDL-Cholesterins und zu einer 14%-igen Reduktion von Apolipoprotein B.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin weist in einem Positionspapier allerdings auf mögliche Mangelerscheinungen bei rein veganer Ernährung hin (45). Hier heißt es: „Bei einer rein pflanzlichen Ernährung ist eine ausreichende Versorgung mit einigen Nährstoffen nicht oder nur schwer möglich“ (45). Zu den kritischen Nährstoffen gehören vor allem Vitamin B12, verschiedene essentielle Aminosäuren, langkettige n3-Fettsäuren sowie Riboflavin, Vitamin D und verschiedene Mineralstoffe wie Calcium, Eisen, Jod, Zink und Selen. Daher wird die rein vegane Ernährung in der Schwangerschaft, Stillzeit sowie für Kinder nicht empfohlen.

8.4.2 Empfehlungen für eine gesunde Ernährung

Die Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)-Studie hat als Ziel einen Score für gesunde Ernährung zu entwickeln, der weltweit anwendbar ist (46,47). Hierzu wurden Daten aus fünf unabhängigen Studien aus 80 Ländern mit insgesamt 245.000 Personen eingeschlossen. Ein höherer PURE Healthy Diet Score, der Obst, Gemüse, Nüsse, Hülsenfrüchte, Fisch und Milchprodukte umfasst, war mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden und senkte das kardiovaskuläre Risiko insgesamt. Dieses Ergebnis fand sich für Personen mit oder ohne Herz-Kreislauferkrankung und in allen Regionen der Welt, insbesondere in Ländern mit niedrigem Einkommen.

Die empfohlenen Komponenten des PURE Healthy Diet Scores sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In einem Editorial zu dem Artikel kommt der Autor zu dem Schluss, dass man seitens Politik und Meinungsbildnern mehr Wert auf eine gesunde Ernährung legen müsste, um kardiovaskuläre Erkrankungen zu vermeiden und Leben zu retten (47).

Nahrungsmittel	Menge	Beispiele für eine Portion
Früchte und Gemüse	4–5 Portionen pro Tag	1 Apfel, 1 Birne, 1 Banane, 1 Tasse Blattgemüse, ½ Tasse anderes Gemüse
Hülsenfrüchte	3–4 Portionen pro Woche	½ Tasse Bohnen oder Linsen
Nüsse	7 Portionen pro Woche	Drei Nüsse
Fisch	2–3 Portionen pro Woche	10 g gekochter Fisch
Milchprodukte	14 Portionen pro Woche	1 Tasse Milch, 1 Becher Joghurt 50 g Käse
Getreide	Moderate Mengen, 1 Portion täglich	1 Scheibe Brot (40 g), 75–120 g gekochter Reis
Unverarbeitetes Fleisch	Moderate Mengen, max. 1 Portion täglich	100 g gekochtes rotes Fleisch oder Geflügel

Tab. 2: Komponenten des PURE Healthy Diet Scores mit Beispielen. Mente A. et al., Eur Heart J. 2023; 44:2.560–79. (46)

Kommentar: Eine gesunde Ernährung auf Basis von Gemüse und Früchten mit wenig Fleisch reduziert signifikant die Manifestation von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes und Fettstoffwechselstörungen und das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen.

Der „PURE Healthy Diet Score“ macht einen praktischen Vorschlag für eine gesunde Ernährung anhand von anschaulichen Beispielen. Es ist allerdings eine große Herausforderung für die gesamte Gesellschaft und insbesondere für uns Ärzte diese Empfehlung in konkrete Maßnahmen umzusetzen.

8.5 Bewegungstherapie und Gefäßsport

8.5.1 Effekte von Bewegungstherapie

Bewegungsmangel wird inzwischen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse diskutiert. Bewegung verbessert sowohl die körperliche als auch psychische Gesundheit. Eine aktuelle Übersichtsarbeit fasst die verschiedenen pathophysiologischen und klinischen Effekte von Bewegung zusammen **(48)**. Bewegung reduziert oxidativen Stress, chronische Entzündungen, verbessert die kardiovaskuläre Insulinsensitivität und reguliert verschiedene Stoffwechselprozesse.

Außerdem fördert Bewegungstherapie die Mobilisierung von Stammzellen, stärkt die Autophagie und die Funktion der muskulären Mitochondrien.

Die klinischen Effekte von Training beinhalten unter anderem eine Verbesserung von Gedächtnisfunktionen, die Reduktion des Blutdrucks, die Besserung der Herzfunktion, die Optimierung des Lebermetabolismus und Lipidwerte, verbessert die Muskelfunktion und hat positive Effekte auf das Immunsystem. Die einzelnen Effekte auf verschiedene Organfunktionen sind in **Abbildung 7** zusammengefasst **(48)**.

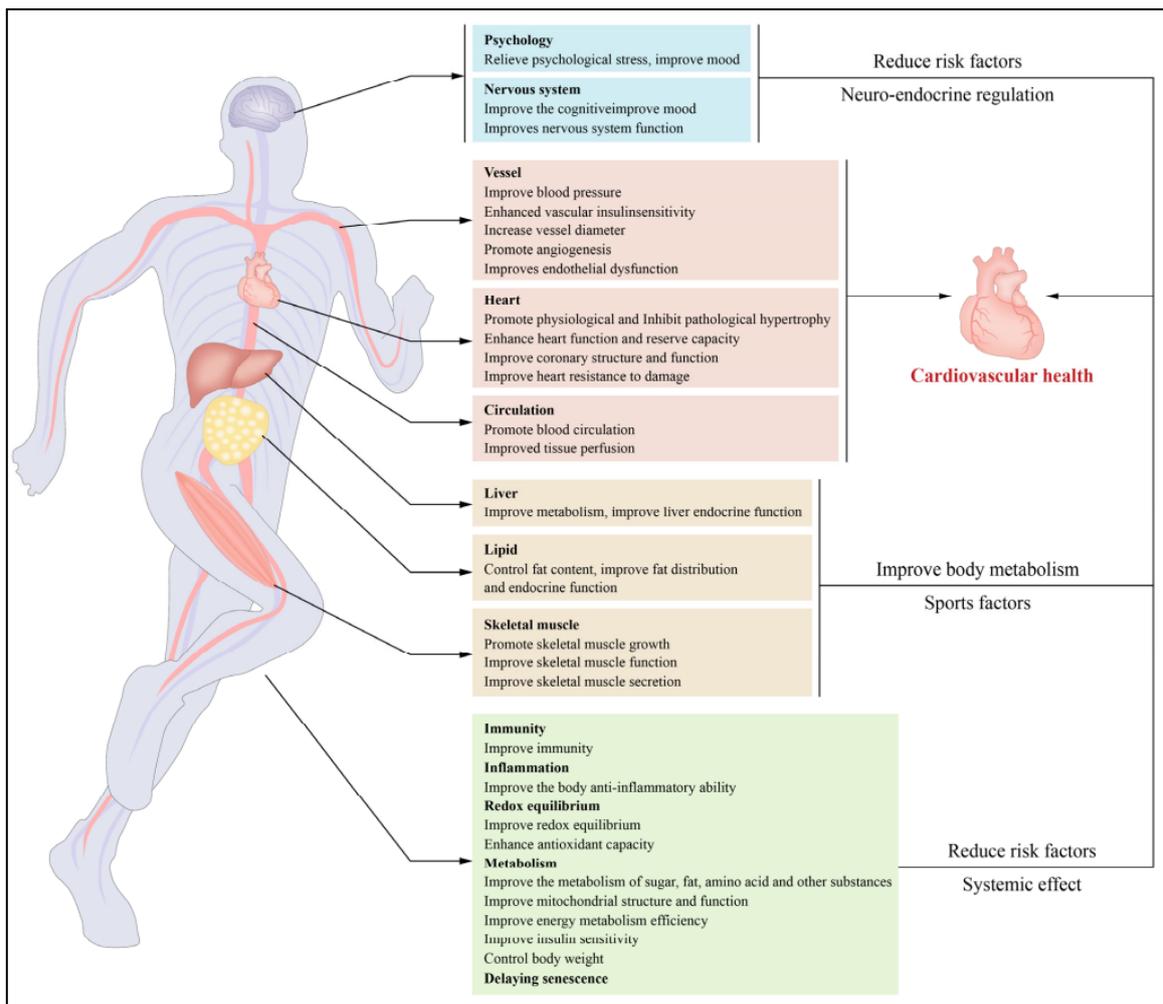


Abb. 7: Effekte von Bewegungstherapie. Wang B. et al., J. Clin. Med. 2022; 11(24), 7511. (48)

8.5.2 Gefäßsport in Deutschland

Gefäßsport wird in allen Leitlinien für Patienten mit PAVK dringend empfohlen (4). Bewegungstraining führt nicht nur zu einer Verlängerung der Gehstrecke, sondern auch zur Verbesserung der kardiovaskulären Prognose und ist daher die jeder Bewegungstherapie bei Claudicatio intermittens. Die besten Effekte hat hierbei das Training in einer Gefäßsportgruppe (4). Leider trainieren nur eine Minderheit der Patienten mit Claudicatio intermittens in einer Gefäßsportgruppe. Zum einen gibt es zu wenig Angebote zum anderen stehen der Teilnahme auf Seiten der Patienten Hindernisse im Weg (schwere Erreichbarkeit des Trainingsortes, zeitliche Limitation vor allem bei Berufstätigen Patienten etc.). Aufklärung ist jedoch sowohl auf Seite der Patienten als auch auf Seiten der ärztlichen Kollegen dringend notwendig.

In einer aktuellen Umfrage bei 235 Patienten mit PAVK (65 % Claudicatio intermittens), die stationär behandelt wurden, zeigt sich, dass ein großer Teil (64 %) der Patienten nicht ausreichend über Gehtraining aufgeklärt wurde (49). Weitere Limitationen der Patienten waren fehlende Zeit oder zu wenig konkrete Informationen über Trainingsmöglichkeiten. Nur ein kleiner Anteil der Patienten (5 %) gibt an, kein Interesse an einem Training zu haben.

Eine weitere Umfrage unter Gefäßmedizinern zeigt, dass die Mehrzahl der Kollegen sich durchaus der positiven Effekte von Gefäßsport bewusst ist, sie aber dennoch viele Hindernisse im klinischen Alltag sehen (50). Nur 35 % der Gefäßmediziner kannten einen lokalen Ansprechpartner für Gefäßsport bzw. eine konkrete Trainingsgruppe.

Auch mit besserer Aufklärung und einer breiteren Verfügbarkeit ist es vermutlich nicht realistisch, allen Patienten in eine strukturierte Gefäßsportgruppe einzubinden. Daher kommt alternativen Trainingsprogrammen eine wichtige Bedeutung zu.

8.5.3 Prognose bei Gefäßsport

Eine aktuelle „Single-Center-Studie“ untersuchte die Langzeitprognose eines überwachten Trainingsprogramms für zu Hause auf die Mortalität bei Patienten mit Claudicatio intermittens (51). In dieser retrospektiven Analyse wurden Daten von 400 Patienten zwischen 2012 und 2015 analysiert. 200 Patienten erhielten ein im Krankenhaus verordnetes Gehprogramm mit Übungen für zu Hause und 200 Patienten dienten als Kontrollkollektiv.

Die 7-Jahres-Überlebensrate war signifikant höher bei Patienten mit Training (Männer 82 %, Frauen 90 %) im Vergleich zu Patienten ohne Training (Männer 44 %, Frauen 45 %). Außerdem war der Anteil von Krankenhausaufenthalten ($p < 0,001$) und Amputationen ($p = 0,016$) in der Trainingsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Zusammenfassend zeigt sich, dass bei PAVK-Patienten die aktive Teilnahme an einem Trainingsprogramm zu Hause mit geringerer Sterberate und einer besseren Langzeitprognose assoziiert war.

8.5.4 Art des Trainings

Auch die Art des Trainings hat Einfluss auf die klinischen Effekte. So scheint das Training mit Nordic Walking Stöcken die Effektivität von Gefäßsport nochmals zu erhöhen (4). Eine aktuelle Studie untersuchte den Effekt von Nordic Walking Stöcken alleine oder in Kombination mit Gefäßsport auf die Gehstrecke von Patienten mit Claudicatio intermittens (52). Hierzu wurden 166 Patienten mit Claudicatio intermittens eingeschlossen. Alle Patienten erhielten Nordic Walking Stöcke und ein Teil erhielten Anweisungen für ein Training zu Hause, ein weiterer Teil wurde in ein supervidiertes Trainingsprogramm eingeschlossen, die restlichen Patienten erhielten nur eine Anweisung zum Training. Nach einem Jahr war allerdings kein Unterschied zwischen den Trainingsgruppen festzustellen.

Eine weitere Arbeit untersuchte den Einfluss eines hoch-intensiven Interwalltrainings auf Gehstrecke und Lebensqualität (53). Hierzu wurden 40 Patienten in ein spezielles Programm 3-mal pro Woche für 6 Wochen eingeschlossen. Dieses Programm erwies sich als sehr effektiv. Bereits nach kurzer Zeit verbesserte sich die Gehstrecke um 94 m und die Lebensqualität im SF-36-Fragebogen um 2,2 Punkte. Leider wurde keine Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen.

In einer aktuellen Übersicht werden verschiedene Untersuchungen zum Einsatz von Technologie-assistierten Maßnahmen bei Gefäßsporttraining für zu Hause analysiert (54). Es wurden 25 Arbeiten in die Analyse integriert. Die meisten

Studien verwendeten Smartphone basierte Maßnahmen in Form von Apps oder regelmäßigem Telefoncoaching durch professionelles Personal. Dabei zeigt sich, dass ein Training zu Hause mit technischer Unterstützung effektiv ist und viele Vorteile mit sich bringt. Neben einer verbesserten Motivation führen Feedback-Mechanismen zu einer stärkeren Adhärenz und es gibt effektive Möglichkeiten des Therapie-Monitorings (**Abbildung 8**).

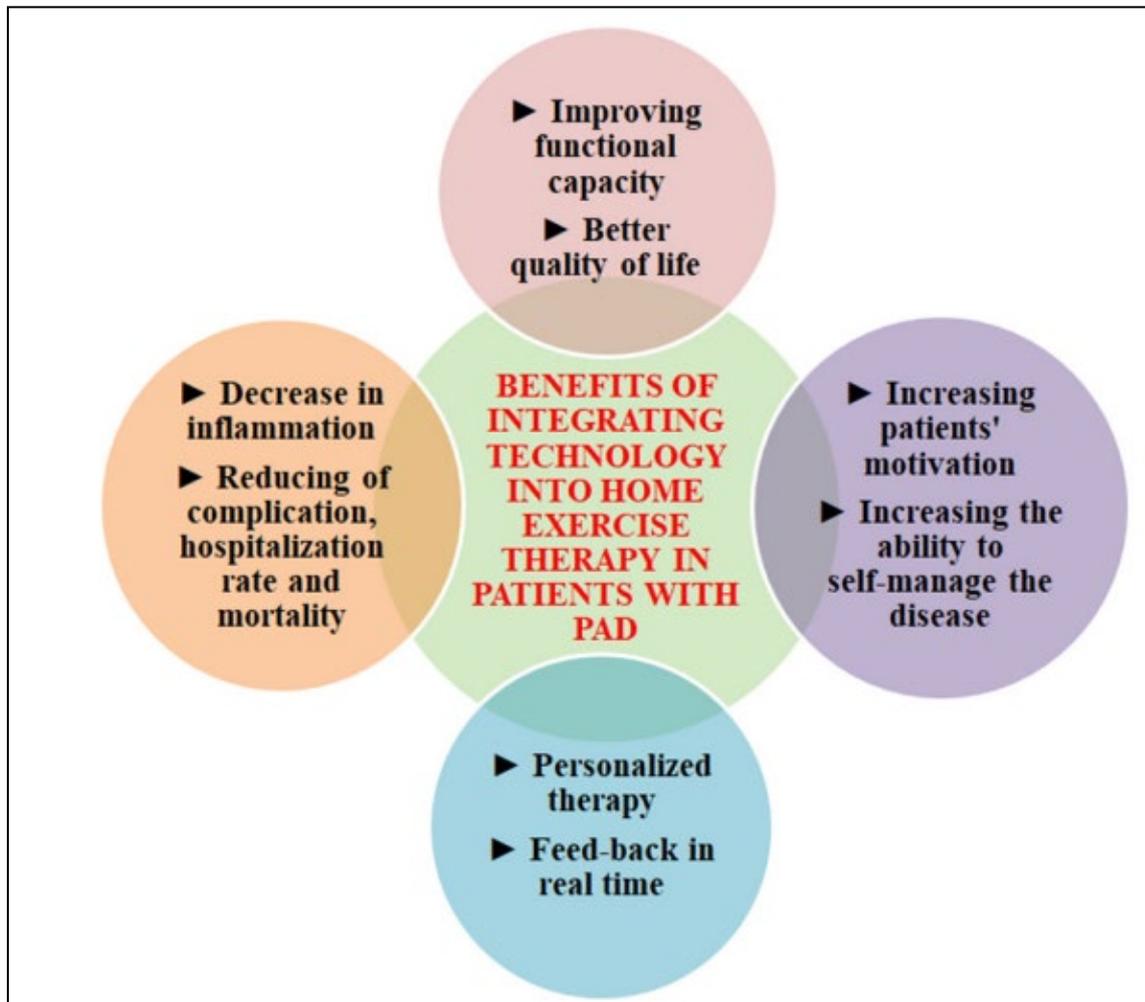


Abb. 8: Effekte von Gefäßtraining zu Hause mit Hilfe von technischer Unterstützung. Rotundu A. et al., J Clin Med. 2023; 12,7635. (54)

Kommentar: Training verbessert die kardiovaskuläre Prognose und verlängert die Gehstrecke bei Patienten mit PAVK. Dennoch führen nur wenige Patienten mit PAVK im klinischen Alltag ein konsequentes Gefäßsporttraining durch. Die Limitationen sind vielfältig und liegen sowohl auf der Seite der Patienten als auch auf der Seite der Gefäßmediziner.

Zusätzliche Maßnahmen wie die Verwendung von Nordic Walking Stöcken, die Durchführung eines intensivierten Trainingsprogramms oder die Hilfe von technischer Unterstützung wie Apps können die Adhärenz und Effektivität von Gefäßsport verbessern.

8.6 Literatur

1. **The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med.* 2023; 389: 1273-1285.**
2. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1994-2004.
3. Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, et al. Long-term effectiveness and safety of initiating statin therapy after index revascularisation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Heart Assoc* 2020; e0118338.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extra-cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J.* 2018; 39: 763-816.
5. **Wittig T, Pflug T, Schmidt A, et al. Impact of Optimal Medical Therapy on reinter-vention and survival rates after endovascular infrapopliteal revascularization. *J Clin Med.* 2023; 12, 5146. <https://doi.org/10.3390/jcm1215514>.**
6. **Kavurma MM, Boccanfuso L, Cutmore C, et al. A hidden problem: peripheral artery disease in women. *Eur Heart J.* 2023; 9: 342-350.**
7. **Canonico ME, Hsia J, Hess CN, et al. Sex differences in guideline-directed medical therapy in 2021–22 among patients with peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2023 Jun;28(3):233-235.**
8. Kim Y, Weissler EH, Long CA, et al. Sex-based differences in outcomes after lower extremity bypass for chronic limb-threatening ischemia. *Atherosclerosis.* 2023; 384:117157.
9. Barenbrock H, Feld J, Lakomek A, et al. Sex-related differences in outcome after endovascular revascularization for lower extremity artery disease. *Vasa.* 2022, 51: 29–36.
10. **Lanzer P and Ferraresi R. Mediasklerose: Epidemiologie und klinische Bedeutung. *Dtsch Arztebl Int.* 2023; 120: 365–72. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0066.**
11. **Nikolajevic J and Sabovic M. Inflammatory, Metabolic, and Coagulation Effects on Medial Arterial Calcification in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3132. <https://doi.org/10.3390/ijms24043132>.**
12. **Wang X, Ma H, Li X, et al. Joint association of loneliness and traditional risk factor control and incident cardiovascular disease in diabetes patients. *Eur Heart J.* 2023; 44: 2583-91.**
13. **Marx N, Federici M, Schütt K et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023; 44: 4043-4140.**
14. **SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023; 44: 2544–2556.**
15. Ryden L, Ferrannini G, Standl E. Risk prediction in patients with diabetes: is SCORE 2D the perfect solution? *Eur Heart J.* 2023; 44: 2557–2559.
16. Moore PW, Malone K, VanValkenburg D et al. GLP1-rezeptorantagonisten für Gewichtsverlust: Pharmakologie und klinische Implikationen. *Adv Therapy.* 2023; 40: 723-42.
17. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389: 1069-84.
18. Wharton S, Blevins T, Connery L et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389: 877-88.
19. **Rodrigues BT, Vangaveti VN, Urkunde R et al. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 16 2022; 102397.**
20. **Salm J, Böhme T, Noory E, et al. Arterial leg ulcers—Bacterial patterns, antimicrobial resistance and clinical characteristics, a retrospective single-centre cohort, 2012–2021. *Plos one* 2023; 18(8): e0290103.**
21. **Martin SS, Niles JK, Kaufman HW et al. Lipid distributions in the Global Diagnostics Network across five continents. *Eur Heart J* 2023; 44: 2305-18.**
22. Barkas F and Ray KK. The global diagnostic network: what can we learn from half a billion lipid measurements between 2018 and 2020? *Eur Heart J.* 2023; 44: 2319-21.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188.

24. Ray KK, Haq I, Bilitou A. et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *The Lancet Regional Health*. 2023; 29: 100624.
25. Gaba P, O'Donoghue ML, Park J-G, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023; 147: 1192-1203.
26. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL et al. Transiently achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2023; 44: 1408–17.
27. Genest J. Transient very low LDL-C levels: a legacy effect for cardiovascular prevention? *Eur Heart J*. 2023; 44: 1418-20.
28. Badimon L, Mendieta G and Vilahur G. Statins revisited: therapeutic applications beyond lipid lowering? *Eur Heart J* 2023; 44: 2332–34.
29. Liuzzo G and Patrono C. Targeting residual cardiovascular risk in the statin era: cholesterol or inflammation? *Eur Heart J*. 2023; 44: 1973-75.
30. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023; 401:1293–1301.
31. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al, Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023; 388:1353-64.
32. Alexander JH. Benefits of Bempedoic Acid - Clearer Now. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1425-26.
33. Keaney JF. Bempedoic Acid and the Prevention of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1427-30.
34. Ridker PM, Lei L, Louie MJ et al. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation*. 2024; 149: 28–35.
35. Stützebecher PE, Katzmann JL and Laufs U. What is „remnant cholesterol“? *Eur Heart J*. 2023; 44: 1446-48.
36. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, et al. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2023; 44: 1432–45.
37. Cao Y-X, Dou K-F and Li J-J. Remnant cholesterol as a lipid-lowering target may have a long way to go. *Eur Heart J*. 2023; 44: 3481-82.
38. Eckardstein A, Nordestgaard AG, Remaley AT et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*. 2023; 44, 1394–1407.
39. Guédon AF, De Fremerville J-B, Mirault T. et al. Association of Lipoprotein(a) Levels With Incidence of Major Adverse Limb Events. *JAMA Network Open*. 2022; 5:e2245720.
40. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF. Lipoprotein(a) and Risks of Peripheral Artery Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Major Adverse Limb Events. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82: 2265-76.
41. Shi W, Huang X, Schooling CM, et al. Red meat consumption, cardiovascular diseases, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2626-35.
42. Estruch R, Lamuela-Raventós RM and Ros E. To eat or not to eat red meat? Artificial intelligence should help us to find the answer. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2636-38.
43. Koch CA, Kjeldsen EW and Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2609-22.
44. Maki KC and Kirkpatrick CF. Plant-based dietary patterns and atherogenic lipoproteins. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2623-25.
45. Richter M, Boeing H, Grünewald-Funk D et al. Vegane Ernährung Position der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) Ernährungs-Umschau international. 2016/04; M220-M230.
46. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, et al. Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2560-79.
47. Mozaffarian D. Identifying nutritional priorities for global health: time for a more PURE focus on protective foods. *Eur Heart J*. 2023; 44: 2580-82.
48. Wang B, Gan L, Deng Y, et al. Cardiovascular Disease and Exercise: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *J. Clin. Med*. 2022, 11(24), 7511.

49. Yi L, Rother U, Rosenberg Y et al. A prospective survey study on the education and awareness about walking exercise amongst inpatients with symptomatic peripheral arterial disease in Germany. *Vasa*. 2023, 52; 218-223.
50. Rother U, Dörr G, Malyar N, et al. How German vascular surgeons and angiologists judge walking exercise for patients with PAD Results from a nationwide survey amongst 743 members of two major scientific societies. *Vasa*. 2023, 52; 224–229.
51. Lamberti N, Traina L, Savrie C, et al. Lower All-Cause Mortality Risk in Females and Males with Peripheral Artery Disease following Pain-Free Home-Based Exercise: A 7-Year Observational Study. *J Pers Med*. 2023; 13, 636.
52. Sandberg A, Nordanstig J, Cider A et al. The Impact of Nordic Pole Walk Advice Alone or in Combination With Exercise Strategies on Daily Physical Activity in Patients With Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *Physical Therapy*, 2023;103:1–10.
53. Pymer S, Harwood AE, Rhavindhran B et al. High-intensity interval training in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2023; 78: 1048-56.
54. **Rotundu A, Oancea A, Mastaleru A, et al. Benefits of Integrating Technology into Home Exercise Therapy in Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease, *J Clin Med*. 2023, 12, 7635. <https://doi.org/10.3390/jcm12247635>.**

9 SCHLAGANFALL

9.1 Therapie des akuten Hirninfarktes: I.v.-Thrombolyse

- 9.1.1 Tenecteplase (TNK)
 - 9.1.1.1 Pharmakologische Aspekte
 - 9.1.1.2 Dosisfindung
 - 9.1.1.3 Effektivität und Sicherheit
 - 9.1.1.4 Tenecteplase im erweiterten Zeitfenster (> 4,5 Stunden)
 - 9.1.1.5 Tenecteplase und Wake up-Schlaganfall
 - 9.1.1.6 Anwendung in mobilen Stroke Units
 - 9.1.1.7 Zukünftige Studien
- 9.1.2 Bestehende orale Antikoagulation mit DOAKs
- 9.1.3 Thrombolyse begleitend zur Thrombektomie

9.2 Therapie des akuten Hirninfarktes: Mechanische Thrombektomie

- 9.2.1 Bereits demarkierter, ausgedehnter Hirninfarkt
- 9.2.2 Intraarterielle Thrombolyse post-Thrombektomie
- 9.2.3 Thrombektomie in der hinteren Zirkulation einschließlich A. cerebri posterior
- 9.2.4 Vorbestehende Behinderung des Patienten

9.3 Merkkarten für die Kitteltasche

9.4 Extra- und intrakranielle atheromatöse Stenosen hirnversorgender Arterien

- 9.4.1 Therapeutisches Regime nach akuter Stentimplantation
- 9.4.2 Therapie der asymptomatischen A. carotis interna-Stenose

9.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Forschungsunterstützung: Öffentliche Fördermittel: DFG, Land NRW, British Heart Foundation, JW Goethe Universität, Innovationsfond des GBA
Private Fördermittel: AstraZeneca, Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Pfizer, Roche Diagnostics

Vortragstätigkeit: Boehringer Ingelheim, Sanofi, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lilly, Biogen

Investment/Aktienbesitz: Patente: Europäisches Patent (Nr. 04 765 563.4), U.S. Patent (No.:14/711,228)

Einleitung

Wie bereits in den vergangenen Jahren angedeutet, spielt die Weiterentwicklung der intravenösen Thrombolyse eine wichtige Rolle in der Akutbehandlung des Hirninfarktes. Ein entscheidender Schritt ist dabei die Etablierung neuer Thrombolytika, die gegenüber der seit 25 Jahren etablierten Alteplase gewisse Vorteile aufweisen können. In den letzten Jahren konnte Tenecteplase als wirksame und sichere Alternative zu Alteplase etabliert werden. Die Darstellung der zugrundeliegenden Datenbasis ist das diesjährige Schwerpunktthema. Darüber hinaus gibt es neue Evidenz für die intravenöse Thrombolyse im sogenannten erweiterten Zeitfenster und möglicherweise auch für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten, die unter oraler Antikoagulation mit DOAKs einen Hirninfarkt erleiden. Die Indikationserweiterung für die mechanische Thrombektomie bei Patienten mit bereits demarkiertem Hirninfarkt wurde weiter unterstützt. Ein spezielles Thema ist die optimale Begleittherapie einer akuten Stentimplantation im Rahmen einer mechanischen Thrombektomie und einer intravenösen Thrombolyse. Die Behandlung asymptotischer Stenosen ist ein Dauerthema, vieles spricht für eine überwiegend konservative Therapie.

9.1 Therapie des akuten Hirninfarktes: i.v.-Thrombolyse

Der interventionelle Standard zur Behandlung des akuten Hirninfarktes der interventionellen Therapie der akuten zerebralen Ischämie ist seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts die intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (0,9 mg/kg KG bis maximal 90 mg, 10 % als Bolus, der Rest über 60 Minuten kontinuierlich), intravenös appliziert beginnend innerhalb von 4,5 Stunden nach definitivem Beginn der neurologischen Symptomatik. Seit mehr als 5 Jahren wird die genetisch modifizierte Tenecteplase bzgl. eines gleichwertigen oder evtl. vorteilhaften Einsatzes zur i.v.-Thrombolyse getestet **(1)**.

9.1.1 Tenecteplase (TNK)

9.1.1.1 Pharmakologische Aspekte

Tenecteplase (TNK) ist ein rekombinant hergestellter Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA). Es ist eine Modifikation der Alteplase und hat dadurch eine höhere Fibrinaffinität, einen schnelleren Wirkeintritt und vor allen Dingen eine längere Halbwertszeit **(1)**. Des Weiteren wird TNK weniger durch den Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) inhibiert **(1)**. Diese pharmakologischen Aspekte versprechen eine bessere Wirksamkeit bei einzeitiger Bolusapplikation **(1)**.

9.1.1.2 Dosisfindung

Eine Reihe von Dosisfindungsstudien und die nachfolgenden randomisierten Studien haben Dosierungen zwischen 0,1 mg/kg und 0,4 mg/kg Körpergewicht getestet **(1–4)**. Die Rate intrazerebraler Blutungen war unter der Dosis von 0,4 mg/kg KG mit 2,3 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,9–11,4 %) nicht-signifikant, aber doch relevant höher als mit 0,25 mg/kg KG (1,6 %; 95 %-KI 0,4–

3,3 %; $p = 0,16$) (1). Drei umfangreiche randomisierte Studien (EXTEND-AI TNK part1, AcT und TASTE-A) haben die Dosis von 0,25 mg/kg (Maximaldosis 25 mg) verwendet und Nicht-Unterlegenheit gegen Alteplase in einer Dosis von 0,9 mg/kg (Maximaldosis 90 mg) gezeigt (4–6). Eine Erhöhung der Blutungsrate konnte nicht mehr festgestellt werden (1). Somit wird die zukünftig empfohlene Dosis 0,25 mg/kg Körpergewicht mit einer voraussichtlichen Maximaldosis von 25 mg sein (1).

9.1.1.3 Effektivität und Sicherheit

Auf der Basis von insgesamt 9 randomisierten Studien gegen den Komparator Alteplase (0,9 mg/kg KG) konnte in der folgenden Metaanalyse gezeigt werden, dass TNK signifikant nicht unterlegen ist (7). Die Ergebnisindikatoren wurden in Wirksamkeit (frühe Gefäßrekanalisation, exzellente Erholung, gute Erholung und frühe neurologische Besserung) und Sicherheit (schlechte Erholung, symptomatische intrazerebrale Blutung, parenchymale Blutung Typ 2 (PH2) nach Thrombolyse und Mortalität) unterteilt. Es wurden Daten für Patienten in der TNK-Gruppe (Dosis 0,25 mg/kg) und der Alteplase-Gruppe (Dosis 0,9 mg/kg) extrahiert und die relativen Risiken als Odds Ratios (ORs) und 95 %-KI ausgedrückt. Insgesamt wurden $N = 2.994$ Patienten mit akutem Hirninfarkt innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn aus 9 RCTs eingeschlossen. In der direkten Analyse von TNK 0,25 mg/kg und Alteplase 0,9 mg/kg zeigten die aggregierten Ergebnisse, dass TNK 0,25 mg/kg die frühe Gefäßrekanalisation (OR 2,07; 95 %-KI 1,19–3,59) und die exzellente Erholung (OR 1,15; 95 %-KI 1,01–1,32) signifikant erhöhte (7). Es gab keinen signifikanten Unterschied für gute Erholung oder frühe neurologische Besserung. Die Sicherheitsergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen TNK und Alteplase hinsichtlich schlechter Erholung, symptomatischer intrazerebraler Blutung und Mortalität. Eine Netzwerk-Metaanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den konkurrierenden Therapien (TNK 0,1 mg/kg, TNK 0,25 mg/kg, TNK 0,32 mg/kg, TNK 0,4 mg/kg, Alteplase 0,9 mg/kg) in Bezug auf Wirksamkeit oder Sicherheit (7). TNK 0,25 mg/kg war vergleichbar mit Alteplase 0,9 mg/kg in Bezug auf Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse nach Thrombolyse innerhalb von 4,5 Stunden bei akutem Myokardinfarkt (7).

Die Frage, ob TNK ebenfalls im Kontext mit nachfolgender Thrombektomie (Bridging) gleichermaßen effektiv ist wie Alteplase, wurde bereits 2018 in der EXTEND-IA TNK-Studie versucht zu beantworten (8). Patienten mit ischämischen Schlaganfall, die eine Okklusion der A. carotis interna, der A. basilaris oder der A. cerebri media hatten und für eine Thrombektomie geeignet waren, wurden randomisiert, um TNK (0,25 mg/kg Körpergewicht; maximale Dosis, 25 mg) oder Alteplase (0,9 mg/kg; maximale Dosis, 90 mg) innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn zu erhalten. Das primäre Ergebnis war die Reperfusion von mehr als 50 % des betroffenen ischämischen Territoriums oder das Fehlen eines extrahierbaren Thrombus zum Zeitpunkt der ersten angiografischen Beurteilung. Nichtunterlegenheit von TNK wurde getestet, gefolgt von Überlegenheit. Sekundäre Ergebnisse umfassten den mRS-Score nach 90 Tagen. Sicherheitsergebnisse waren Tod und symptomatische intrazerebrale Blutung. Von $N = 202$ eingeschriebenen Patienten wurden 101 TNK und 101 Alteplase zugeteilt. Das primäre Ergebnis trat bei 22 % der mit TNK behandelten Patienten im Vergleich zu 10 % der mit Alteplase behandelten Patienten auf (Inzidenzdifferenz, 12 Prozentpunkte; 95 %-KI 2–21;

Inzidenzverhältnis 2,2; 95 %-KI 1,1–4,4; $p = 0,002$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,03$ für Überlegenheit). TNK führte zu einem besseren funktionellen Ergebnis nach 90 Tagen als Alteplase (medianer modifizierter mRS-Score 2 vs. 3; OR 1,7; 95 %-KI, 1,0–2,8; $P = 0,04$). Symptomatische intrazerebrale Blutungen traten bei 1 % der Patienten in jeder Gruppe auf (8). TNK vor der Thrombektomie war mit einer höheren Inzidenz der Reperfusion und einem besseren funktionellen Ergebnis als Alteplase bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall verbunden, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn behandelt wurden (8).

Aus der selben Studienserie erfolgte noch eine Nachuntersuchung, in welchen Fällen TNK zu einer besseren Rekanalisation vor Thrombektomie geführt hat (9). Der Effekt von TNK im Vergleich zu Alteplase wurde insgesamt und in Untergruppen verglichen, basierend auf intrakranieller Verschlussstelle, Kontrastpermeabilität (gemessen über Restflussgrade) und Thrombuslast (gemessen über Thrombuslast-Scores), ermittelt mittels Computertomographie-Angiographie. Die Anpassung für Kovariaten erfolgte mittels logistischer Regressionsmodelle (9). TNK war mit höheren Chancen auf frühe Reperfusion assoziiert (75/369 [20 %] vs. Alteplase 9/96 [9 %]; OR_{adj} , 2,18, 95 %-KI, 1,03–4,63). Der Unterschied zwischen den Thrombolytika war bei Okklusionen mit geringer Thrombuslast besonders deutlich (TNK 66/261 [25 %] vs. Alteplase 5/67 [7 %], OR_{adj} , 3,93, 95 %-KI 1,50–10,33) im Vergleich zu Läsionen mit hoher Thrombuslast (TNK 9/108 [8%] vs. Alteplase 4/29 [14%], OR_{adj} , 0,58, 95 %-KI, 0,16–2,06; $p = 0,01$) (9). Der Behandlungseffekt der TNK war überlegen bei distalen M1- oder M2-Verschlüssen (53/176 [30 %] vs. Alteplase 4/42 [10 %], OR_{adj} , 3,73, 95 %-KI 1,25–11,11), aber beide Thrombolytika hatten eine begrenzte Wirksamkeit bei Verschlüssen der distalen A. carotis interna (TNK 1/73 [1 %] vs. Alteplase 1/19 [5 %]) (9). TNK zeigt eine überlegene frühe Reperfusion im Vergleich zu Alteplase bei Läsionen mit geringer Thrombuslast (9).

In einer aktuellen retrospektiven Serie konnte die Überlegenheit von TNK gegenüber Alteplase hinsichtlich einer frühen Rekanalisation bestätigt werden (10). Die Wahrscheinlichkeit einer frühen Rekanalisation nach i.v.-Thrombolyse mit TNK oder Alteplase wurde bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall durch Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation retrospektiv verglichen. Frühe Rekanalisation wurde definiert als TICI-Score von 2b–3 im ersten angiografischen Durchlauf oder nicht-invasive Gefäßbildgebung bei Patienten mit früher neurologischer Verbesserung. Die Analysen basierten auf Propensity-Score-Überlappungsgewichtung (was zu einer exakten Balance in Patientengeschichte, Schlaganfallmerkmalen und Erstmanagement zwischen den Gruppen führte) und wurden mit angepasster logistischer Regression bestätigt (Sensitivitätsanalyse). Eine stratifizierte Analyse basierend auf vorab festgelegten Prädiktoren für frühe Rekanalisation (IVT-to-Rekanalisationszeit, Verschlussstelle und Thrombuslänge) wurde durchgeführt (10). Insgesamt wurden $N = 1.865$ Patienten eingeschlossen. Frühe Rekanalisation trat bei 156/787 (19,8 %) unter TNK und 199/1.078 (18,5%) mit Alteplase behandelten Patienten auf (OR 1,09, 95 %-KI 0,83–1,44, $p = 0,52$) (10). TNK zeigte allerdings bei Thromben > 10 mm eine signifikant höhere Chance auf frühe Rekanalisation gegenüber Alteplase auf (OR 2,43, 95 %-KI 1,02–5,81, $p = 0,04$) (10). Beide Thrombolytika erreichten eine frühe Rekanalisation bei ca. einem Fünftel der Patienten mit proximalem Gefäßverschluss ohne signifikante Interaktion mit IVT-to-Rekanalisationszeit und Verschlussstelle. Im Vergleich zu Alteplase war TNK

mit einer zweifach höheren Wahrscheinlichkeit einer ER bei größeren Thromben assoziiert.

Es wurde auch untersucht, ob es unter TNK zu einer erhöhten Rate an lokalen Komplikationen in der Leiste nach Punktion für Thrombektomie kommt (11). Alle Patienten, die von Januar 2020 bis August 2022 IV-Thrombolytika vor der mechanischen Thrombektomie bei proximalem Gefäßverschluss erhielten, wurden überprüft. Im Mai 2021 wurde in den USA Alteplase zu TNK als primäres Thrombolytikum für alle Schlaganfallpatienten zugelassen, was den Vergleich der Raten von femoralen Zugangsstellenkomplikationen zwischen Alteplase und TNK ermöglichte. Große (chirurgisch behandelte) und kleinere (konservativ behandelte) Zugangsstellenkomplikationen wurden bewertet. N = 139 Patienten unterzogen sich einer transfemorale mechanischen Thrombektomie, von denen 46/139 (33,1 %) Tenecteplase und 93/139 (66,9 %) Alteplase erhielten. In allen Fällen (n = 139) wurde eine 8F-Schleuse ohne sonografische Führung eingeführt und der Gefäßverschluss mit einem perkutanem Verschlussystem durchgeführt. Die Inzidenz von konservativ behandelten Leistenhämatomen (2,2 % vs. 4,3 %), verzögerter Blutungsstillung, die eine manuelle Kompression erforderte (6,5 % vs. 2,2 %) und arterieller Okklusion, die eine Operation erforderte (2,2 % vs. 1,1 %), war ähnlich zwischen den der TNK- und der Alteplase-Gruppe. Es wurde keine Dissektionen, arteriovenöse Fistel oder retroperitonealen Hämatome beobachtet (11).

Kommentar: Zusammenfassend kann man sagen, dass die aktuelle Datenlage eine Nicht-Unterlegenheit von TNK gegen Alteplase in Bezug auf die allgemeine Wirksamkeit bei ischämischem Hirninfarkt zeigt. Bei Patienten mit proximalem Gefäßverschluss zeigt sich eine höhere Rate einer sogenannten frühen Rekanalisation. Ob dies von der Thrombuslast abhängig ist oder mit dem schnelleren Wirkungseintritt zusammenhängt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine erhöhte Rate an Lokalkomplikationen nach Leistenpunktion liegt nicht vor.

In einigen Ländern gibt es bereits eine Zulassung für den Einsatz von TNK bzw. in einigen Regionen wurde bereits ein Off-Label-Use von TNK durchgeführt. Aus den Erfahrungen dieser klinischen Anwendungen ergeben sich unkontrollierte „Real World“-Beobachtungen. Derzeit liegen insgesamt 6 Beobachtungsstudien vor (12–17). Es bestätigt sich die höhere Wahrscheinlichkeit einer frühen Rekanalisation (ca. 20 % unter TNK vs. 10 % unter Alteplase) (13). Auch ein Trend zu einem besseren klinischen Endergebnis wird in diesen Studien deutlich (16). Auch die Prozesszeiten („door-to-needle“, „door-to-groin-puncture“) sind unter TNK aufgrund der einfacheren Applikation verkürzt (16). Eine erhöhte Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen wurde nicht beobachtet (13,14,16). Im Gegenteil, in einer großen Serie von N = 9.238 Patienten, von denen N = 1.925 mit TNK behandelt wurden, fand sich eine reduzierte Blutungswahrscheinlichkeit: 1,8 % unter TNK, 3,6 % unter Alteplase (OR_{adj} 0,42, 95 %-K 0,30–0,58, $p < 0,01$) (17). Es ist jedoch anzumerken, dass in anderen Serien auch eine erhöhte Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen beobachtet wurde (15) oder sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (12).

Kommentar: Zusammenfassend kann man aber festhalten, dass sich auch in den sog. „Real-World“-Beobachtungsdaten ein Trend zu einer Überlegenheit der Gabe von TNK gegenüber Alteplase abzeichnet.

9.1.1.4 Tenecteplase im erweiterten Zeitfenster (> 4,5 Stunden)

Für den Einsatz der i.v.-Thrombolyse mit Alteplase im erweiterten Zeitfenster bis 9 Stunden ergab sich die Evidenz vor allem aus der EXTEND-Studie aus dem Jahr 2019. Dies setzte jedoch den bildmorphologischen Nachweis eines ausreichend großen Anteils rettbarer Gewebes voraus. Ob dies auch für Patienten mit unklarem Zeitfenster über das verlängerte Zeitfenster hinaus gilt, konnte nur aus weiteren Subgruppen anderer Studien abgeleitet werden. In einer Metaanalyse mit insgesamt 4 Studienpopulationen konnte gezeigt werden, dass die i.v.-Thrombolyse mit Alteplase wahrscheinlich auch außerhalb der festen Zeitfenster effektiv und sicher eingesetzt werden kann (18). Es zeigte sich jedoch eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit und auch ein Trend zu einer erhöhten Mortalität (18). Mit der Etablierung der TNK, die möglicherweise eine höhere Wirksamkeit bei besserem Sicherheitsprofil aufweisen, stellt sich erneut die Frage, ob damit auch diese Patienten mit einer i.v.-Thrombolyse behandelt werden können.

Die CHABLIS-T-Studie der Phase 2a ist eine offene, randomisierte, klinische Studie, die von Forschern initiiert und in 13 Zentren in ganz China durchgeführt wurde (19). Patienten mit rettbarer Hirngewebe in der automatisierten Perfusionsbildgebung, die sich innerhalb von 4,5–24 Stunden nach dem letzten asymptomatischen Status vorstellten, wurden randomisiert, um entweder 0,25 mg/kg Tenecteplase oder 0,32 mg/kg Tenecteplase zu erhalten (19). Der primäre Endpunkt war definiert als das Erreichen einer signifikanten Reperfusion ohne symptomatische intrakranielle Blutung 24–48 Stunden nach der intravenösen Thrombolyse. Insgesamt wurden N = 86 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall bei proximalem Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation in die Studie eingeschlossen. Alle N = 86 Patienten erhielten entweder 0,25 mg/kg (n = 43) oder 0,32 mg/kg (n = 43) Tenecteplase. 14 von 43 Patienten in der 0,25 mg/kg Tenecteplase-Gruppe und 10 von 43 Patienten in der 0,32 mg/kg Tenecteplase-Gruppe erreichten den primären Endpunkt einer verbesserten Perfusion (19). Relevante Blutungskomplikationen traten nicht auf (19). In diesem Feld besteht aber erheblicher Forschungsbedarf.

9.1.1.5 Tenecteplase und Wake up-Schlaganfall

Die aktuelle Evidenz unterstützt den Einsatz der intravenösen Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten mit „Wake up“-Schlaganfall (Zeitfenster völlig unbekannt), die mittels cMRT oder CT-Perfusionsbildgebung ausgewählt wurden. Der Zugang zu komplexen bildgebenden Verfahren ist jedoch häufig eingeschränkt. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob eine thrombolytische Behandlung mit intravenösem TNK innerhalb von 4,5 Stunden nach dem Erwachen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Symptombeginn unbekannt) allein auf der Basis einer nativen CT zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung sinnvoll ist. Die Hypothese war, dass die pharmakologische Überlegenheit der TNK gegenüber Alteplase den Verzicht auf eine aufwendige Bildgebung mittels cMRT oder CT-Perfusionsbildgebung als Selektionsgrundlage erlauben würde (20).

TWIST ist eine von Forschern initiierte, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte, verblindete Endpunktstudie, die in 77 Krankenhäusern in 10 Ländern durchgeführt wurde (20). Eingeschlossen wurden Patienten 18 Jahre oder älter mit akuten ischämischen Schlaganfallsymptomen („National Institutes

of Health Stroke Scale“ (NIHSS) > 3 Punkte) beim Erwachen. Es erfolgte eine nicht kontrastmittelverstärkte, d. h. nativen CT-Untersuchung des Kopfes. Die Thrombolyse mit TNK musste innerhalb von 4,5 Stunden nach dem Erwachen gestartet werden. Die Patienten wurden (1:1) entweder einer einmaligen intravenösen Bolusgabe von TNK (0,25 mg/kg Körpergewicht, maximal 25 mg) oder einer Placebogabe (keine Thrombolyse) mittels eines zentralen, webbasierten, computergenerierten Randomisierungsplans zugeteilt. Der primäre Endpunkt war das funktionelle Outcome, beurteilt durch den mRS-Score nach 90 Tagen, analysiert mittels ordinaler logistischer Regression in der „Intention-to-treat“-Population (20). Insgesamt wurden N = 578 der erforderlichen 600 Patienten eingeschlossen (288 TNK, 290 Placebo). Die Behandlung mit TNK war nicht mit einem besseren funktionellen Ergebnis, gemessen am mRS-Wert nach 90 Tagen, assoziiert (OR_{adj} 1,18; 95 %-KI 0,88–1,58; p = 0,27). Die Sterblichkeit nach 90 Tagen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (28 [10 %] Patienten in der TNK-Gruppe und 23 [8 %] in der Kontrollgruppe; HR_{adj} 1,29, 95 %-KI 0,74–2,26; p = 0,37). Symptomatische intrakranielle Blutungen traten bei 6 [2 %] Patienten in der Tenecteplase-Gruppe vs. 3 [1 %] in der Kontrollgruppe auf (OR_{adj} 2,17, 95 %-KI 0,53–8,87; p = 0,28), während intrakranielle Blutungen bei 33 [11 %] vs. 30 [10 %] Patienten auftraten (OR_{adj} 1,14, 95 %-KI 0,67–1,94; p = 0,64) (20).

Kommentar: Bei Patienten mit „Wake up“-Schlaganfall, die mittels nativer Computertomographie (CT) ausgewählt wurden, war die Behandlung mit TNK nicht mit einem besseren funktionellen Ergebnis nach 90 Tagen gegenüber Placebo (!) assoziiert. Die Anzahl der symptomatischen Blutungen und aller intrakraniellen Blutungen in beiden Behandlungsgruppen war ähnlich wie in früheren Studien mit Wake up-Schlaganfallpatienten, die mittels fortgeschrittener Bildgebung ausgewählt wurden. Die aktuelle Evidenz unterstützt nicht die Behandlung mit TNK bei Patienten, die mittels nicht nativer CT ausgewählt wurden. Die Notwendigkeit einer komplexen Bildgebung, um die richtigen Patienten auszuwählen, scheint über diese Studiendaten bestätigt zu werden.

9.1.1.6 Anwendung in mobilen Stroke Units

Mobile Schlaganfalleinheiten (MSUs), die mit CT-Scannern ausgestattet sind, verkürzen die Zeit bis zur thrombolytischen Behandlung und verbessern die Patientenergebnisse. Es wurde die Hypothese getestet, ob TNK, die in einer MSU verabreicht werden, zu einer überlegenen Reperfusion bei Ankunft im Krankenhaus im Vergleich zu Alteplase führen **(21)**. Bei der TASTE-A-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-II-Studie, die an der Melbourne MSU und fünf tertiären Krankenhäusern in Melbourne, Australien, durchgeführt wird. Patienten (≥ 18 Jahre) mit ischämischem Schlaganfall, die für eine thrombolytische Behandlung geeignet waren, wurden in der MSU randomisiert und erhielten innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn entweder die Standardbehandlung Alteplase (0,9 mg/kg, intravenös verabreicht mit 10 % als Bolus über 1 Minute und 90 % als Infusion über 1 Stunde) oder TNK (0,25 mg/kg, verabreicht als intravenöser Bolus über 10 Sekunden), bevor sie zur weiteren Behandlung ins Krankenhaus transportiert wurden **(21)**. Der primäre Endpunkt war das Volumen der Perfusionsläsion bei der Ankunft im Krankenhaus, bewertet durch CT-Perfusionsbildgebung. Sekundäre Sicherheitsendpunkte waren ein modifizierter mRS-Wert von 5 oder 6 nach 90 Tagen,

symptomatische intrazerebrale Blutung und jede Blutung innerhalb von 36 Stunden sowie Tod nach 90 Tagen **(21)**.

Insgesamt wurden N = 104 Patienten eingeschlossen und entweder auf TNK (n = 55) oder Alteplase (n = 49) randomisiert. Bei Krankenhausaufnahme war das Volumen der Perfusionsläsion unter TNK signifikant kleiner (median 12 ml [3–28]) als unter Alteplase (35 ml [18–76]; adjustierte Inzidenzrate-Ratio 0,55, 95 %-KI 0,37–0,81; p = 0,003) **(21)**. Nach 90 Tagen wurde bei 8 (15 %) mit Tenecteplase und 10 (20 %) mit Alteplase behandelten Patienten eine mRS von 5 oder 6 berichtet (OR_{adj} 0,70, 95 %-KI 0,23–2,16; p = 0,54). 5 (9 %) der mit Tenecteplase und 5 (10 %) der mit Alteplase behandelten Patienten verstarben nach 90 Tagen aus unbekannter Ursache (aOR 1,12, 95 %-KI 0,26–4,90; p = 0,88) **(21)**. Bei keiner der Behandlungsgruppen wurde eine symptomatische intrazerebrale Blutung innerhalb von 36 Stunden beobachtet. Bis zum 90. Tag wurden 13 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet: 5 (5 %) bei Patienten, die mit Tenecteplase behandelt wurden, und 8 (8 %) bei Patienten, die mit Alteplase behandelt wurden **(21)**.

Kommentar: Die Behandlung mit Tenecteplase in einer mobilen Stroke Unit (MSU) führte zu einer überlegenen Rate an früher Reperfusion im Vergleich zu Alteplase, es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt. Diese Studie liefert Beweise zur Unterstützung der Verwendung von TNK in MSUs.

9.1.1.7 Zukünftige Studien

Eine ganze Reihe randomisierter Studien befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase und wird in den kommenden Jahren weitere Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenecteplase im Vergleich zu Alteplase im 4,5-Stunden-Fenster liefern: ATTEST 2, TASTE, TRACE II, NORTEST-2b, BRIDGE-TNK **(1)**. Es werden auch neue Indikationen getestet, z. B. Gefäßverschlüsse mit geringer klinischer Symptomatik (TEMPO-2) **(1)**. Auch die Anwendung in einem erweiterten oder unbekanntem Zeitfenster ist Gegenstand laufender Studien (TIMELESS, TRACE II, POST ETERNAL, ETERNAL-LVO). Über die Ergebnisse kann in den nächsten Jahren berichtet werden **(1)**.

9.1.2 Bestehende orale Antikoagulation mit DOAKs

Die Vorbehandlung mit einem oralen Antikoagulans ist a priori eine Kontraindikation für die Gabe eines Thrombolytikums. Eine Ausnahme stellt die Einnahme von Dabigatran dar, das durch die Gabe von Idarucizumab wirksam und langanhaltend antagonisiert werden kann und unmittelbar danach die Gabe von Alteplase und wahrscheinlich auch TNK ermöglicht. Die Hypothese ist jedoch, dass, wenn es trotz der Einnahme insbesondere eines direkten oralen Antikoagulans (DOAK) bei Vorhofflimmern zu einem zerebralen ischämischen Ereignis kommt, die Einnahme entweder unregelmäßig erfolgte oder unterdosierte war. Eine i.v.-Thrombolyse könnte also trotzdem sicher durchgeführt werden, ohne dass eine Antagonisierung vorher erfolgen muss.

Diese Hypothese sollte in einer retrospektiven Studie in Bezug auf das intrazerebrale Blutungsrisiko genauer untersucht werden **(22)**. Diese internationale, multizentrische, retrospektive Kohortenstudie umfasste 64 Schlaganfallzentren in Europa, Asien, Australien und Neuseeland. Eingeschlossen wurden konsekutive erwachsene Patienten mit ischämischem

Schlaganfall, die eine intravenöse Thrombolyse (mit oder ohne Thrombektomie) erhielten **(22)**. Patienten, deren letzte bekannte DOAK-Einnahme mehr als 48 Stunden vor Beginn des Schlaganfalls lag, wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 832 Patienten mit aktueller DOAK-Einnahme mit 32.375 Kontrollen ohne aktuelle DOAK-Einnahme verglichen **(22)**. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (sICH) innerhalb von 36 Stunden nach intravenöser Thrombolyse. Von den N = 33.207 eingeschlossenen Patienten waren 14.458 (43,5 %) weiblich, das mediane Alter betrug 73 Jahre. Von den N = 832 DOAK-Patienten erhielten 252 (30,3%) eine DOAK-Antagonisierung (alle Idarucizumab), 225 (27,0 %) hatten DOAK-Spiegelmessungen und 355 (42,7 %) erhielten eine i.v.-Thrombolyse ohne Messung der DOAK-Plasmaspiegel oder Antagonisierung. Die sICH-Rate betrug 2,5 % bei DOAK-Patienten im Vergleich zu 4,1 % bei Kontrollpatienten ohne Antikoagulation. Eine kürzliche DOAK-Einnahme war mit einem geringeren Risiko für sICH nach intravenöser Thrombolyse im Vergleich zu keiner Antikoagulation verbunden (OR_{adj} 0,57) **(22)**. Somit gibt diese Analyse keinen Hinweis auf eine erhöhte intrakranielle Blutungsrate bei DOAK-Einnahme innerhalb der letzten 48 Stunden **(22)**.

Eine systematische Literaturrecherche identifizierte einschließlich der oben zitierten Arbeit 5 nicht-randomisierte Beobachtungsstudien mit insgesamt N = 239.879 Patienten mit akutem Hirninfarkt **(23)**. Primärer Endpunkt war die symptomatische intrakranielle Blutung (sICH). Sekundäre Endpunkte waren ein exzellentes funktionelles Ergebnis (mRS 0–1), funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0–2) und Mortalität. Von den N = 239.879 Patienten, die mit intravenöser Thrombolyse behandelt wurden, hatten N = 3.400 (1,42 %) DOAKs vor dem Schlaganfall eingenommen **(23)**. Die sICH-Raten unterschieden sich statistisch nicht zwischen Patienten, die DOAKs einnahmen, und solchen, die keine Antikoagulation einnahmen (OR 0,98; 95 %-KI 0,67–1,44; $p = 0,92$; OR_{adj} 0,81; 95 %-KI 0,64–1,03; $p = 0,09$). Patienten, die DOAKs eingenommen hatten, wiesen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein exzellentes Ergebnis (adjustierte OR 1,22; 95 %-KI 1,06–1,40; $p < 0,01$) und funktionelle Unabhängigkeit (OR_{adj} 1,25; 95 %-KI 1,10–1,42; $p < 0,01$) bei Entlassung auf. Nach Adjustierung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität und anderen Wirksamkeitsendpunkten zwischen den Gruppen **(23)**. Diese Metaanalyse deutet auch darauf hin, dass die Einnahme von DOAKs vor dem Schlaganfall das Risiko eines sICH bei ausgewählten Patienten, die mit einer intravenösen Thrombolyse behandelt werden, nicht signifikant erhöht. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen **(23)**.

Kommentar: Diese Daten sind natürlich für den klinischen Alltag von großer Bedeutung. Bisher stellt die anamnestische Angabe der Einnahme eines oralen Antikoagulans mit Ausnahme von Dabigatran eine Kontraindikation für die Gabe einer intravenösen Thrombolyse dar. Zum einen ist die Gabe eines Thrombolytikums in Unkenntnis einer vorbestehenden Antikoagulation mit einem DOAK nach den oben genannten Daten keine Konstellation, die zwangsläufig zu einer symptomatischen Blutungskomplikation führen muss. Andererseits eröffnen die Daten die Möglichkeit einer randomisierten Studie, die möglicherweise die Einnahme eines DOAK aus der Liste der Kontraindikationen streichen könnte.

9.1.3 Thrombolyse begleitend zur Thrombektomie

Zwei in den letzten Jahren in China durchgeführte randomisierte Unterlegenheitsstudien legten nahe, dass bei Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss auf eine intravenöse Thrombolyse zusätzlich zur Thrombektomie verzichtet werden kann. Vier randomisierte Studien aus Japan, Australien und Europa konnten dies jedoch nicht bestätigen. Inzwischen liegt eine Metaanalyse vor, die die Frage noch einmal differenzierter analysiert (24). Auf der Ebene der Studienergebnisse konnten insgesamt Daten von $N = 2.331$ Patienten ausgewertet werden. Die gepoolte Odds Ratio für ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS 0–2) betrug OR 0,93 (95 %-KI 0,79–1,10; $p = 0,38$) (24). Damit wird in der Metaanalyse der Schwellenwert für die Nicht-Unterlegenheit der alleinigen Thrombektomie nicht erreicht (24). In der Bridging-Gruppe traten etwas mehr Blutungen auf, das Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen war jedoch nicht erhöht (24). Die European Stroke Organisation empfiehlt daher, weiterhin am Bridging-Prinzip festzuhalten (24).

9.2 Therapie des akuten Hirninfarktes: Mechanische Thrombektomie

Die endovaskuläre mechanische Thrombektomie ist seit 2015 fester Bestandteil der akuten Schlaganfalltherapie bei proximalem Gefäßverschluss. Für die vordere Zirkulation (distale A. carotis interna, A. cerebri media im Segment M1 und M2, A. cerebri anterior) ist das Verfahren vor allem in Kombination mit der intravenösen Thrombolyse innerhalb der ersten 6 Stunden nach sicherem Therapiebeginn sicher und effektiv einsetzbar. Darüber hinaus kann das Verfahren bis zu 9 Stunden zusammen mit der i.v.-Thrombolyse und bis zu 24 Stunden allein eingesetzt werden, wenn durch multiparametrische CT- oder MRT-Bildgebung ein ausreichend großer Anteil an rettbarem Gewebe nachgewiesen wurde. Auch bei unbekanntem Zeitfenster kann das Verfahren erfolgreich eingesetzt werden. Einschränkungen gab es bisher vor allem bei weit distal gelegenen Verschlüssen ($\geq M3$ der A. cerebri media, A. cerebri posterior) und bei bereits in der initialen Bildgebung deutlich demarkiertem Infarkt. Letzteres ist mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen verbunden. Die Ausdehnung eines bereits etablierten Infarktes im Bereich der A. cerebri media wird mit dem sogenannten ASPECT-Score („Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score“) quantifiziert. Hierzu wurden neue Daten publiziert, die eine vorsichtige Erweiterung der Indikationsstellung zur mechanischen Thrombektomie erlauben.

9.2.1 Bereits demarkierter, ausgedehnter Hirninfarkt

Wie bereits erwähnt, war ein bereits deutlich demarkierter Infarkt ($ASPECT \leq 5$) in der intimen Bildgebung in den bisherigen Studien eine Kontraindikation sowohl für die Thrombolyse als auch für die mechanische Thrombektomie. Der Grund war ein vermutetes ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, da einerseits ein erhöhtes Risiko einer intrazerebralen Blutung nach Rekanalisation besteht und andererseits natürlich der therapeutische Hub kleiner wird. Die Kontraindikation für die intravenöse Thrombolyse besteht weiterhin. Im Jahr 2022 wurden bereits drei randomisierte Studien publiziert (RESCUE-Japan LIMIT, SELECT2 und ANGEL-ASPECT) (25–27), die einen positiven Effekt der

Rekanalisation eines proximalen Gefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation bei Patienten mit einem ASPECT-Score ≤ 5 sowohl im 4,5-Stunden-Fenster als auch darüber hinaus zeigen konnten. Wichtig ist an dieser Stelle noch der Hinweis, dass die Therapieentscheidung ohne den Nachweis rettbarer Gewebes erfolgte, somit auf eine multiparametrische Bildgebung verzichtet wurde. Aus diesen drei Studien wurde nun eine Metaanalyse generiert, die die Ergebnisse der drei randomisierten Studien zusammenfasst **(28)**.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das relative Risiko für funktionelle Unabhängigkeit, definiert als mRS 0–2 nach 90 Tagen. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren frühe neurologische Besserung, Tod jeglicher Ursache nach 90 Tagen und der Anteil der Patienten, die eine dekompressive Hemikraniektomie benötigten. Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Risiko der Entwicklung einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (sICH). Insgesamt erfüllten 3 Studien (RESCUE Japan-LIMIT, SELECT 2 und ANGEL ASPECTS) mit $N = 1.011$ Patienten die vordefinierten Einschlusskriterien ($N = 510$ in der Thrombektomiegruppe und $N = 501$ in der konservativen Kontrollgruppe) **(28)**. Alle zeigten in der initialen Bildgebung (CT oder MRT) einen Infarkt im Bereich der A. cerebri media mit einem ASPECT-Score von 3–5 (entspricht einer Hypodensität von 30–50 % des Gesamtgebietes) **(28)**. Zusätzlich wurde ein interventionsbedürftiger arterieller Verschluss in der vorderen Zirkulation gefunden **(28)**. Das kombinierte relative Risiko (RR) für den primären Endpunkt (mRS 0–2 nach 90 Tagen) betrug 2,53 (95 %-KI 1,84–3,47; $p < 0,0001$) zugunsten der mechanischen Thrombektomie **(28)**. Der primäre Sicherheitsendpunkt sICH war in der Thrombektomiegruppe mit einer kombinierten RR von 1,84 (95 %-KI 0,94–3,60; $p = 0,5157$) nicht signifikant erhöht **(28)**. Die Mortalitätsraten waren in beiden Gruppen ähnlich (26,67 % in der Thrombektomiegruppe vs. 27,94 % in der Kontrollgruppe; RR 0,95 (95 %-KI 0,78–1,16; $p = 1,0$) **(28)**. Bei Patienten mit großen Gefäßverschlüssen und niedrigem ASPECT-Score (3–5) war die Thrombektomie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für funktionelle Unabhängigkeit und frühe neurologische Besserung assoziiert, bot aber keinen Mortalitätsvorteil **(28)**.

Eine weitere randomisierte Studie, die in Europa und Kanada durchgeführt wurde, schloss ebenfalls Patienten mit einem ASPECT-Score von 3–5 ohne Nachweis eines relevanten Anteils rettbarer Gewebes innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn ein **(29)**. Der primäre Endpunkt war das funktionelle Ergebnis auf der gesamten modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen, das von verblindeten Prüfern beurteilt wurde. Insgesamt wurden $N = 253$ Patienten randomisiert ($N = 125$ Patienten zur endovaskulären Thrombektomie und $N = 128$ Patienten zur konservativen Kontrollgruppe) **(29)**. Die Studie wurde nach der ersten geplanten Zwischenanalyse wegen nachgewiesener Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen. Nach 90 Tagen war die endovaskuläre Thrombektomie mit einer Verschiebung der Verteilung des mRS-Scores in Richtung eines besseren Ergebnisses (OR 2,58; 95 %-KI 1,60–4,15; $p = 0,0001$) und einer reduzierten Mortalität (HR 0,67; 95 %-KI 0,46–0,98; $p = 0,038$) assoziiert **(29)**. Symptomatische intrakranielle Blutungen traten bei 7 (6 %) Patienten mit Thrombektomie und bei 6 (5 %) Patienten mit alleiniger medikamentöser Behandlung auf **(29)**.

Kommentar: Die endovaskuläre Thrombektomie kann bei Patienten mit einem bereits deutlich demarkierten Infarkt im Mediaterritorium durchgeführt werden und geht mit einem verbesserten funktionellen Ergebnis und niedrigerer Mortalität bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall durch große Gefäßverschlüsse einher. Als Bildgebung reicht eine native cCT plus CTA.

9.2.2 Intraarterielle Thrombolyse post-Thrombektomie

Es wird geschätzt, dass nur 27 % der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und proximalem Gefäßverschluss, die nach mechanischer Thrombektomie erfolgreich reperfundiert wurden, nach 90 Tagen frei von Behinderungen sind. Eine unvollständige mikrozirkulatorische Reperfusion könnte zu diesem ebenfalls suboptimalen klinischen Nutzen beitragen. Zudem wird eine optimale Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes (TICI \geq 2b; definiert als substantielle Perfusion mit Füllung der distalen Äste von mindestens 50 % des dargestellten Territoriums) nur in ca. 40 % aller Thrombektomien erreicht (30). In früheren Studien wurde bereits versucht, einen positiven Effekt einer begleitend zur Thrombektomie durchgeführten intraarteriellen Thrombolyse zu untersuchen. Die damaligen Ergebnisse waren jedoch aufgrund einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit enttäuschend (1).

In der im Jahr 2022 publizierte CHOICE-Studie wurde erneut der Effekt einer reduzierten Dosis von intraarteriell applizierter Alteplase auf das Rekanalisationsergebnis untersucht (31). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 2b. In die Studie wurden N = 121 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall aufgrund eines proximalen Gefäßverschlusses eingeschlossen, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls mit einer Thrombektomie behandelt wurden und einen erweiterten TICI-Score von 2b–3 aufwiesen (31). Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder intraarterielle Alteplase (0,225 mg/kg; Maximaldosis 22,5 mg) über 15 bis 30 Minuten (N = 61) oder Placebo (N = 52) (31). Der primäre Endpunkt war der Unterschied im Anteil der Patienten, die nach 90 Tagen einen mRS-Score von 0 oder 1 erreichten. Die Sicherheitsergebnisse umfassten die Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen und Todesfälle (31). Der Anteil der Teilnehmer mit einem modifizierten mRS 0–1 nach 90 Tagen betrug 59,0 % (36/61) mit Alteplase und 40,4 % (21/52) mit Placebo (angepasste Risikodifferenz 18,4 % (95 %-KI, 0,3–36,4 %; p = 0,047) (31). Der Anteil der Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Blutungen innerhalb von 24 Stunden betrug 0 % unter Alteplase und 3,8 % unter Placebo (Risikodifferenz -3,8 %; 95 %-KI, -13,2 % bis 2,5 %). Die Sterblichkeit nach 90 Tagen betrug 8 % mit Alteplase und 15 % mit Placebo (Risikodifferenz -7,2 %; 95 %-KI -19,2 % bis 4,8 %) (31). Möglicherweise kann bei Patienten, bei denen durch die Thrombektomie ein gutes lokales Rekanalisationsergebnis erzielt wurde, die zusätzliche Gabe eines Thrombolytikums in reduzierter Dosis durch Verbesserung der Mikrozirkulation von Vorteil sein (31). Weitere Studien sind jedoch bereits in der Rekrutierungsphase, vor allem um die Sicherheitsaspekte besser zu beleuchten (BRETIS-TNK, ALLY, TECNO) (1). Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie mit Patienten zu verfahren ist, die vor der Thrombektomie bereits ein Thrombozytenaggregationshemmer erhalten haben („Bridging“).

9.2.3 Thrombektomie in der hinteren Zirkulation einschließlich A. cerebri posterior

Die Evidenz für den Einsatz der mechanischen Thrombektomie in der hinteren Zirkulation ist ebenso eindeutig durch Studiendaten belegt wie in der vorderen Zirkulation. Ein aktueller Übersichtsartikel beschreibt nochmals die Evidenz der verschiedenen Revaskularisationsstrategien bei unterschiedlichen Verschluss-typen in der hinteren Zirkulation (32). Immerhin treten ca. 30 % aller akuten ischämischen Schlaganfälle in der hinteren Zirkulation auf. Bei einem erheblichen Anteil dieser Gruppe findet sich entweder ein Verschluss in der extra- oder intrakraniellen Vertebralarterie (ca. 20 %), in der A. basilaris in ihren drei Segmenten (ca. 10 %) oder in den Aa. cerebri posteriores (ca. 30 %). Viele Patienten haben auch eine Kombination verschiedener Verschlussarten (32).

Für die endovaskuläre Therapie der **A. basilaris** zeigen zwei aktuelle Metaanalysen einen ähnlichen Trend. In die Analyse von Abdalkader et al. wurden 4 randomisierte Studien eingeschlossen (33). Untersucht wurde der gepoolte Effekt der mechanischen Thrombektomie innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn im Vergleich zur konservativen Therapie auf die mRS 3 Monate. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem mRS von 0–3 (33). Als sekundäre Endpunkte wurden symptomatische intrakranielle Blutungen (sICH) und die 3-Monats-Mortalität analysiert. In die 4 RCTs wurden N = 988 Patienten eingeschlossen. Die Interventionsgruppe zeigte eine höhere Chance für eine mRS von 0–3 nach 90 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (45,1 % vs. 29,1 %; OR 1,99; 95 %-KI 1,04–3,80; p = 0,04) (33). Patienten, die eine mechanische Thrombektomie erhielten, hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höheres sICH-Risiko (5,4 % vs. 0,8 %; OR 7,89; 95 %-KI 4,10–15,19; p < 0,01). Dagegen war die Mortalität in der Interventionsgruppe geringer (35,5 % vs. 45,1 %; OR 0,64; 95 %-KI 0,42–0,99; p = 0,05). Für diese Endpunkte zeigte sich keine Abhängigkeit vom initialen NIHSS (< 10 vs. ≥ 10) (33).

In der zweiten Metaanalyse von Pressmann et al. wurden die gleichen 4 randomisierten Studien (N = 991) und zusätzlich 3 Kohortenstudien (N = 1.030) aufgenommen (34). Es wurde eine etwas andere statistische Methodik verwendet. In den randomisierten Studien wurde ein gutes funktionelle Ergebnis (mRS 0–3) nach 90 Tagen in der Interventionsgruppe statistisch signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe (RR = 1,54; 95 %-KI 1,16–2,04; p = 0,003) und tendierte in Kohortenstudien zur Signifikanz (RR = 2,64; 95 %-KI = 0,87–8,00; p = 0,09) (34). Der mittlere mRS nach 90 Tagen war in der Interventionsgruppe in RCTs niedriger (mittlere Differenz -0,65; 95 %-KI -1,07–-0,22; p = 0,003), jedoch nicht in den Kohortenstudien (mittlere Differenz -0,84, 95 %-KI -2,48 – +0,79; p = 0,31) (34). Symptomatische intrazerebrale Blutung (sICH) war statistisch signifikant mit mechanischer Thrombektomie in RCTs assoziiert (OR 6,36; 95 %-KI 2,24–18,07; p < 0,001) und statistisch nicht signifikant in Kohortenstudien (OR 4,51; 95 %-KI 1,00–20,33; p = 0,05) (34). Die Mortalität nach 90 Tagen war in der Thrombektomiegruppe sowohl in den RCTs (OR 0,76; 95 %-KI 0,65–0,88; p < 0,001) als auch in den Kohortenstudien (OR 0,36; 95 %-KI 0,26–0,50; p < 0,001) statistisch niedriger (34).

Kommentar: Die mechanische Thrombektomie eines Verschlusses der A. basilaris ist nach zwei unabhängigen Metaanalysen auf nahezu identischer Datenbasis mit höheren Raten guter funktioneller Ergebnisse und niedrigeren Raten von Tod und Behinderung trotz höherer Raten periprozeduraler sICH assoziiert.

Die Evidenz zur endovaskulären mechanischen Thrombektomie der **A. cerebri posterior** ist bisher sehr begrenzt (35). In eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 konnten keine randomisierten Studien, sondern nur retrospektive Fallserien eingeschlossen werden (35). Als primärer Endpunkt wurde ein funktionell unabhängiges Ergebnis (mRS 0–2) nach 3 Monaten gewählt, Sicherheitsendpunkte waren symptomatische intrakranielle Blutungen (sICH) sowie die Mortalität (35). Als primärer Endpunkt wurde eine mRS von 0–2 nach 3 Monaten gewählt, Sicherheitsendpunkte waren Mortalität und Inzidenz symptomatischer intrakranieller Blutungen (sICH) (35). 12 Studien mit insgesamt N = 679 Patienten wurden in die Metaanalyse eingeschlossen: N = 338 Patienten mit endovaskulärer Thrombektomie plus bester medizinischer Versorgung und N = 341 Patienten nur mit bester medizinischer Versorgung. Ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS 0–2) nach 3 Monaten wurde bei 58,0 % (95 %-KI 43,83–70,95 %) der Thrombektomie-Patienten und bei 48,1 % (95 %-KI 40,35–55,92 %) der Kontrollpatienten erreicht (35). Die Mortalität betrug 12,6 % (95 %-KI 7,30–20,93 %) bzw. 12,3 % (95 %-KI 8,64–17,33 %) (35). sICH traten bei 4,2 % (95 %-KI 2,47–7,03 %) der Thrombektomie-Patienten und bei 3,2 % (95 %-KI 1,75–5,92) der Kontrollgruppe auf (35). Für keinen Endpunkt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (35).

Diese Daten werden durch die PLATO-Studie ergänzt (36). Hierbei handelt es sich um eine multinationale Fall-Kontroll-Studie, die an 27 Standorten in Europa und Nordamerika durchgeführt wurde (36). Eingeschlossen wurden konsekutive Patienten mit isoliertem A. cerebri posterior Verschluss, die sich innerhalb von 24 Stunden nach ihrem letzten Wohlbefinden vorstellten. Die Entscheidung, ob die Patienten mit endovaskulärer Thrombektomie plus bestmöglicher medikamentöser Therapie oder nur konservativ behandelt wurden, lag bei den Klinikern vor Ort. Um einen sicherlich vorhandenen Bias zu kontrollieren, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Primäre Endpunkte waren die 90-Tage-Änderung der modifizierten Rankin-Skala (mRS) und eine ≥ 2 -Punkte-Reduktion auf der (NIHSS) (36). Bei den N = 1.023 eingeschlossenen Patienten traten die Verschlüsse in den Segmenten P1 (41,2 %), P2 (49,2 %) und P3 (7,1 %) auf. Insgesamt wurde bei 43 % eine intravenöse Thrombolyse und bei 37 % eine mechanische Thrombektomie durchgeführt (36). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der 90-Tage-mRS-Änderung (OR_{adj} 1,13; 95 %-KI, 0,85–1,50; $p = 0,41$). Die mechanische Thrombektomie war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Abnahme um ≥ 2 Punkte auf der NIHSS-Skala verbunden (OR_{adj} 1,84; 95 %-KI, 1,35–2,52; $p = 0,0001$). Die mechanische Thrombektomie war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein exzellentes Ergebnis (OR_{adj} 1,50; 95 %-KI, 1,07–2,09; $p = 0,018$), eine vollständige Visuserholung und ähnliche Raten funktioneller Unabhängigkeit (modifizierte Rankin-Skala, 0–2) verbunden (36). Es wurde jedoch eine signifikant höhere sICH-Rate (6,2 % vs. 1,7 %; $p = 0,0001$) und eine erhöhte Mortalität (10,1 % vs. 5,0 %; $p = 0,002$) gefunden (36).

Kommentar: Die mechanische Thrombektomie der A. cerebri posterior ist technisch möglich. Die bisherigen Daten, zumindest aus kontrollierten Serien, zeigen keinen eindeutigen Vorteil der endovaskulären Therapie gegenüber der besten konservativen Therapie einschließlich der intravenösen Thrombolyse. Eine signifikant erhöhte Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen und vor allem eine signifikant erhöhte Mortalität sind zumindest zum jetzigen Zeitpunkt relevante Argumente gegen einen routinemäßigen Einsatz der endovaskulären Thrombektomie bei Verschluss der A. cerebri posterior.

9.2.4 Vorbestehende Behinderung des Patienten

Aktuelle Leitlinien geben keine Empfehlungen zur mechanischen Thrombektomie im erweiterten Zeitfenster (> 6 Stunden nach dem letzten bekannten asymptomatischen Status) bei Patienten mit proximalem Gefäßverschluss und vorbestehender Behinderung (mRS > 1). In der nachfolgend dargestellten Studie werden die funktionellen Ergebnisse der mechanischen Thrombektomie im Vergleich zur konservativen Behandlung bei Patienten mit vorbestehender Behinderung, die sich im Zeitfenster von 6 bis 24 Stunden mit akutem LVO vorstellen, verglichen (37). Analysiert wurde eine multinationale Kohorte (61 Standorte, 6 Länder von 2014 bis 2020) von Patienten mit vorbestehender (oder Basis-) mRS 2 bis 4 und proximalem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf, die 6–24 Stunden nach dem letzten asymptomatischen Zeitpunkt behandelt wurden (37). Primärer Endpunkt war die Rückkehr zur vorherigen mRS nach 90 Tagen. Von N = 554 eingeschlossenen Patienten wurden N = 448 einer Thrombektomie unterzogen. Dies war mit einer höheren Chance verbunden, nach 90 Tagen wieder das vorherige Behinderungsniveau zu erreichen (OR 3,96; 95 %-KI 1,78–8,79) (37). Bei Patienten mit vorbestehender Behinderung, die sich innerhalb des Zeitfensters von 6 bis 24 Stunden vorstellten, war die Thrombektomie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, die Ausgangsbehinderung wieder zu erreichen (37).

9.3 Merkkarten für die Kitteltasche

Die Herausforderung besteht nun darin, die sich ständig weiterentwickelnde Studienevidenz in einen im klinischen Alltag umsetzbaren Algorithmus zu überführen, denn ein solcher Algorithmus muss so handhabbar sein, dass eine kontinuierliche Optimierung der Prozessmarker DNT und DPT möglich ist. Im Folgenden werden zwei Kitteltaschenkarten vorgeschlagen, die dies ermöglichen.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES AKUTEN ZEREBROVASKULÄREN SYNDROMS

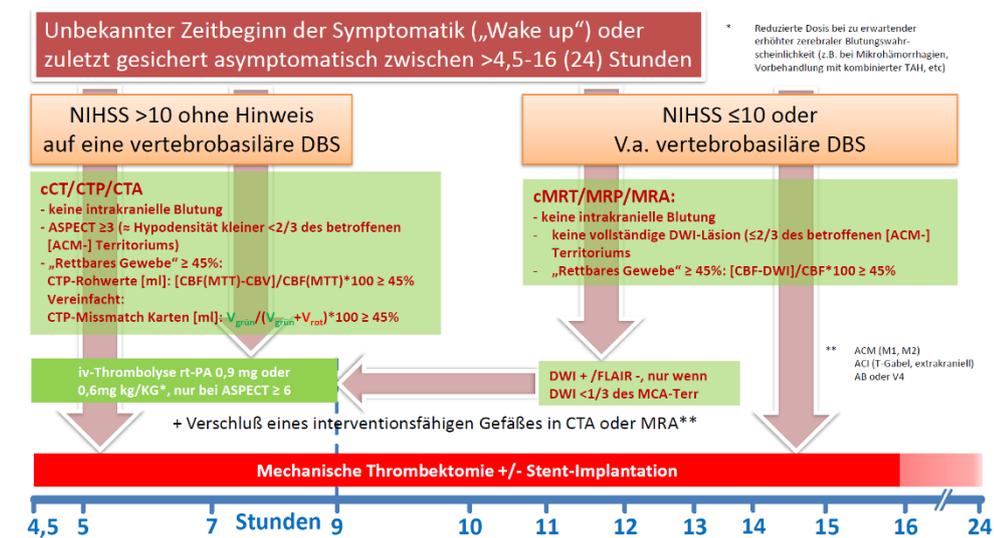
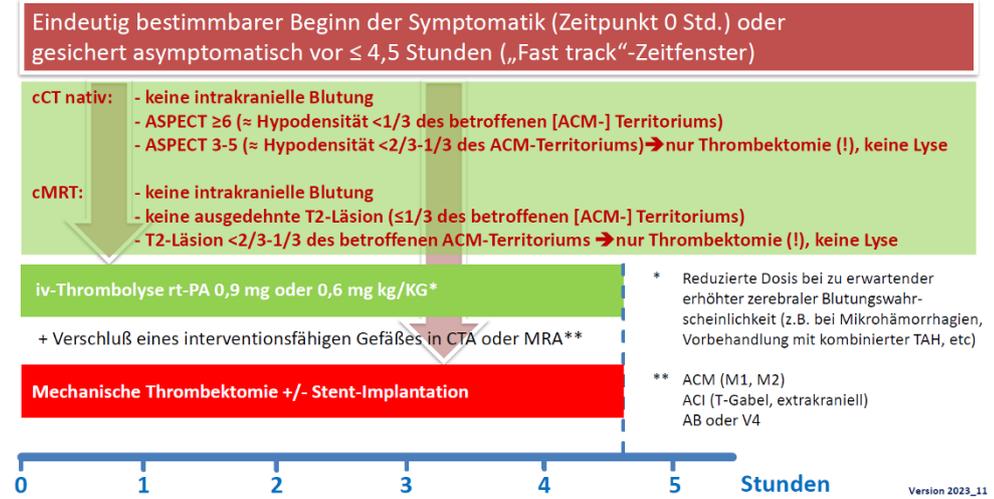


Abb. 1: Pocketkarten für die Kitteltasche, die einerseits den sogenannten „Fast track“ beschreiben, also das sehr schnelle Vorgehen bei eindeutigem Zeitfenster und andererseits das individualisierte Vorgehen bei unklarem oder verlängertem Zeitfenster. (M. Sitzer)

9.4 Extra- und intrakranielle atheromatöse Stenosen hirnversorgender Arterien

9.4.1 Therapeutisches Regime nach akuter Stentimplantation

Das periprozedurale antithrombotische Regime könnte das Risiko-Nutzen-Profil einer notfallmäßigen Stentimplantation bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall aufgrund einer Tandemläsion (extrakranieller Gefäßprozess plus intrakranieller embolischer Gefäßverschluss) beeinflussen. Die folgenden gegenläufigen Faktoren sind zu berücksichtigen: Liegt bei einem Patienten ein intrakranieller Gefäßverschluss vor, so wird zunächst eine intravenöse Thrombolyse angestrebt, gefolgt von einer angiographischen Darstellung. Findet sich ein proximaler Gefäßprozess (z. B. hochgradige Stenose oder

Verschluss der vorgeschalteten A. carotis interna), der den Zugang zum intrakraniellen Gefäß behindert, muss dieses Hindernis zuerst beseitigt werden, zumal es auch für den nachgeschalteten intrakraniellen Embolus verantwortlich ist. In den meisten Fällen ist dafür eine Stentimplantation erforderlich. Dabei muss nach der Implantation rasch eine effektive Thrombozytenfunktionshemmung (TAH) etabliert werden. Dies kann zusammen mit der Hyperperfusion nach erfolgreicher Rekanalisation, der noch nachwirkenden Thrombolyse und einem sich entwickelnden Hirninfarkt mit einer signifikant erhöhten intrazerebralen Blutungswahrscheinlichkeit assoziiert sein. Ein Verzicht oder eine Verzögerung der Einleitung einer effektiven TAH kann zu einem akuten Stentverschluss führen. Bisher gab es hierzu keine Empfehlungen, das Vorgehen in den Schlaganfallzentren war sehr unterschiedlich.

Zu diesem Thema wurde nun ein systematischer Review und eine Metaanalyse durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Antithrombotika nach akuter Stentimplantation in der vorderen Zirkulation zu bewerten (38). Insgesamt konnten 34 Studien mit N = 1.658 Patienten identifiziert werden (38). Als primärer Endpunkt wurde ein gutes funktionelles Ergebnis nach 90 Tagen definiert. Sekundäre Endpunkte waren symptomatische intrazerebrale Blutungen, In-Stent-Thrombosen, verzögerte Stent-Thrombosen und erfolgreiche Rekanalisation. Es wurde festgestellt, dass der Einsatz von keinen Antikoagulanzen (no-TAH), einzelnen Antikoagulanzen (mono-TAH), dualen Antikoagulanzen (dual-TAH) oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (GPI) zu ähnlichen Raten guter funktioneller Ergebnisse führte, mit einem marginalen Vorteil von GPI gegenüber mono-TAH (OR 1,88; 95 %-KI 1,05–3,35) (38). Es wurde keine Zunahme symptomatischer intrazerebraler Blutungen unter dualer TAH oder GPI im Vergleich zu no-TAH oder mono-TAH beobachtet. Auch die Raten verzögerter Stent-Thrombosen waren in allen Gruppen ähnlich, wobei das Risiko akuter Stent-Thrombosen durch GPI und duale-TAH im Vergleich zu mono-TAH und no-TAH geringfügig, aber nicht signifikant reduziert wurde (38).

Kommentar: Qualitativ hochwertige randomisierte Studien liegen zu diesem Thema bisher nicht vor. Die Evidenz der Empfehlungen basiert auf kontrollierten Fallberichten aus verschiedenen Schlaganfallzentren. Daher ist von einem relevanten Bias auszugehen. Dennoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Regimen. Eine duale Plättchenhemmung (ASS+CPG oder ASS+Ticagrelor) kann wahrscheinlich ohne signifikant erhöhtes Risiko parallel zur Stentimplantation eingesetzt werden. Für den Einsatz von intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmern kann keine eindeutige Empfehlung gegeben werden.

9.4.2 Therapie der asymptomatischen A. carotis interna-Stenose

Die optimale Behandlung von Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose wird seit jeher kontrovers diskutiert. Insbesondere durch die stetige Weiterentwicklung der konservativen Therapieoptionen (u. a. Statine, gerinnungsaktive Kombinationstherapie wie z. B. ASS plus Rivaroxaban; „best medical treatment“ [BMT]) ist der Nutzen der interventionellen Therapie (Karotisendarterektomie [TEA] oder Karotisarterienstentimplantation [CAS]) unklar. Es fehlten randomisierte Daten zum Vergleich von TEA und CAS im Vergleich zu einer alleinigen modernen BMT. Ziel der SPACE-2-Studie war es, TEA plus BMT direkt mit CAS plus BMT und beide mit BMT allein zu vergleichen (39). Vorab ist anzumerken, dass die Studie als dreiarmlige Studie geplant war,

aber aufgrund von Rekrutierungsproblemen auf ein zweiarmiges Design reduziert wurde (SPACE-2a: TEA plus BMT vs. BMT; SPACE-2b: CAS plus BMT vs. BMT) **(39)**.

SPACE-2 war eine multizentrische, randomisierte, nicht verblindete, kontrollierte Studie, die an 36 Studienzentren in Österreich, Deutschland und der Schweiz durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 50–85 Jahren mit einer asymptomatischen Karotisstenose der distalen A. carotis communis oder der extrakraniellen A. carotis interna von mindestens 70 % nach den Kriterien des European Carotid Surgery Trial (entspricht ca. 60 % nach NASCET) **(39)**. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die kumulative Inzidenz von Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen oder von ipsilateralem ischämischem Schlaganfall innerhalb von 5 Jahren **(39)**. Der primäre Sicherheitsendpunkt war jeglicher Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach TEA oder CAS **(39)**.

In 10 Jahren Rekrutierungszeit wurden N = 513 Patienten in SPACE-2 rekrutiert: N = 203 (40 %) TEA plus BMT, N = 197 (38 %) CAS plus BMT und N = 113 (22 %) BMT **(39)**. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 59,9 Monate **(39)**. Die kumulative Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunkts betrug 2,5 % mit TEA plus BMT, 4,4 % mit CAS plus BMT und 3,1 % mit BMT allein **(39)**. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Risiko für den primären Wirksamkeitsendpunkt für TEA plus BMT im Vergleich zu BMT allein oder für CAS plus BMT im Vergleich zu BMT allein **(39)**. Superiorität von CEA oder CAS gegenüber BMT wurde nicht gezeigt, daher wurde keine Nicht-Unterlegenheitsprüfung durchgeführt. In den TEA- und CAS-Gruppen traten jeweils 5 Schlaganfälle und keine Todesfälle innerhalb der 30 Tage nach dem Eingriff auf. Während des 5-Jahres-Beobachtungszeitraums traten drei ipsilaterale Schlaganfälle sowohl in der CAS plus BMT-Gruppe als auch in der BMT-allein-Gruppe auf, keiner in der TEA plus BMT-Gruppe **(39)**.

Kommentar: Die vorliegenden Daten sind aufgrund der geringen Fallzahl schwierig zu interpretieren. Keine der drei Gruppen verhält sich auffällig hinsichtlich des primären Endpunktes. In allen Endpunkten gibt es einen gewissen Trend zugunsten der TEA und zu Ungunsten der Stentimplantation, allerdings ohne Signifikanz. Folgende Empfehlungen, die auch schon vor der Publikation der SPACE-2-Studie ausgesprochen wurden, sollten im klinischen Alltag umgesetzt werden:

- 1) Eine asymptomatische Stenose der A. carotis interna sollte primär konservativ unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten der Primärprävention behandelt werden (Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion, Fitnesstraining, an verbindlichen Zielwerten orientierte pharmakologische Behandlung der medizinischen Risikofaktoren, Mono-TAH). Regelmäßige klinische und Ultraschall-Kontrollen sind sinnvoll.
- 2) Eine geplante Intervention sollte auf vermeintliche Hochrisikogruppen bezüglich einer zerebralen Ischämie konzentriert werden (v. a. gesicherte Stenosegradprogression, hoher initialer Stenosegrad, echoarme Plaquetextur, kontralateraler Gefäßprozess oder ältere Infarkte in der zerebralen Bildgebung).

- 3) Eine geplante Intervention sollte auf vermeintliche Niedrigrisikogruppen bezüglich einer periinterventionellen Komplikation konzentriert werden (v. a. jüngeres Alter und keine relevanten Begleiterkrankungen).
- 4) Wahrscheinlich ist die TEA in Lokalanästhesie das sicherste Verfahren bei ausgewählten Patienten.

9.5 Literatur

1. **Tsvigoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, Fischer U et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. Lancet Neurol 2023; 22(5): 418-429.**
2. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, Thommessen B et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet Neurol 2017; 16(10): 781-788.
3. Li S, Pan Y, Wang Z, Liang Z, Chen H, Wang D, Sui Y et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. Stroke Vasc Neurol 2022; 7(1): 47-53.
4. Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, Thirunavukkarasu S et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400(10347): 161-169.
5. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, Idicula T, Hagberg G, Nordby LM, Jenssen KN et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2022; 21(6): 511-519.
6. Bivard A, Huang X, Levi CR, Spratt N, Campbell BCV, Cheripelli BK, Kalladka D et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials. Neurology 2017; 89(1): 62-67.
7. **Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. Efficacy and safety outcomes of Tenecteplase versus Alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. J Neurol Sci 2024; 458: 122912.**
8. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. N Engl J Med 2018; 378(17): 1573-1582.
9. Yogendrakumar V, Churilov L, Guha P, Beharry J, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Yassi N et al. Tenecteplase Treatment and Thrombus Characteristics Associated With Early Reperfusion: An EXTEND-IA TNK Trials Analysis. Stroke 2023; 54(3): 706-714.
10. Checkouri T, Gerschenfeld G, Seners P, Yger M, Ben Hassen W, Chausson N, Olindo S et al. Early Recanalization Among Patients Undergoing Bridging Therapy With Tenecteplase or Alteplase. Stroke 2023; 54(10): 2491-2499.
11. Hendrix P, Collins MK, Goren O, Weiner GM, Dalal SS, Melamed I, Kole MJ et al. Femoral Access-Site Complications with Tenecteplase versus Alteplase before Mechanical Thrombectomy for Large-Vessel-Occlusion Stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2023; 44(6): 681-686.
12. Psychogios K, Palaodimou L, Katsanos AH, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, Spiliopoulos S et al. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. Ther Adv Neurol Disord 2021; 14: 1756286420986727.
13. Hendrix P, Collins MK, Griessenauer CJ, Goren O, Melamed I, Weiner GM, Dalal SS et al. Tenecteplase versus alteplase before mechanical thrombectomy: experience from a US healthcare system undergoing a system-wide transition of primary thrombolytic. J Neurointerv Surg 2023; 15(e2): e277-e281.
14. Mohan A, Komakula S, Murali S, Anand P, Shah D, Vishnu VY, Pandit AK et al. Biosimilar Tenecteplase Versus Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Real World Study. Ann Indian Acad Neurol 2023; 26(1): 54-58.
15. Qureshi AI, Baskett WI, Bains NK, French BR, Siddiq F, Gomez CR, Shyu CR. Outcomes with IV tenecteplase and IV alteplase for acute ischemic stroke with or without thrombectomy in real-world settings in the United States. J Stroke Cerebrovasc Dis 2023; 32(2): 106898.
16. Ranta A, Tyson A, Lallu B, Wu TY, Punter M, Manoczki C, Chalissery J et al. Tenecteplase real-world data: A three phase sequential comparison. Eur Stroke J 2023; 8(4): 942-946.
17. Warach SJ, Ranta A, Kim J, Song SS, Wallace A, Beharry J, Gibson D et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage With Tenecteplase vs Alteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke: The Comparative Effectiveness of Routine Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke (CERTAIN) Collaboration. JAMA Neurol 2023; 80(7): 732-738.
18. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, Sarraj A, Barreto AD, Köhrmann M, Krogias C et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. Neurology 2020; 94(12): e1241-e1248.

19. Cheng X, Hong L, Lin L, Churilov L, Ling Y, Zhang Y, Yang L et al. CHinese Acute Tissue-Based Imaging Selection for Lysis In Stroke Tenecteplase II (CHABLIS-T II): rationale and design. *Stroke Vasc Neurol* 2024.
20. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, Christensen H, Engelter ST, Indredavik B, Jatužis D et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2023; 22(2): 117-126.
21. **Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, Yan B et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2022; 21(6): 520-527.**
22. **Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, Scheitz JF, Ringleb P, Goganau I, Kaesmacher J et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol* 2023; 80(3): 233-243.**
23. **Liang H, Wang X, Quan X, Qin B, Zhang J, Liang S, Liang Z. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke taking direct oral anticoagulants prior to stroke: a meta-analysis. *J Neurol* 2023; 270(9): 4192-4200.**
24. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, De Marchis GM, Fonseca AC et al. European Stroke Organisation - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J* 2022; 7(1): 1-xxvi.
25. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, Matsumaru Y et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med* 2022; 386(14): 1303-1313.
26. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, Chen M et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. *N Engl J Med* 2023.
27. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, Yuan G et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. *N Engl J Med* 2023.
28. **Panigrahi B, Thakur Hameer S, Bhatia R, Haldar P, Sharma A, Srivastava MVP. Effect of endovascular therapy in large anterior circulation ischaemic strokes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Stroke J* 2023; 8(4): 932-941.**
29. Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, Bonekamp S, Aamodt AH, Fuentes B, Gizewski ER et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023; 402(10414): 1753-1763.
30. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Davalos A et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387(10029): 1723-1731.
31. Renú A, Millán M, San Román L, Blasco J, Martí-Fàbregas J, Terceño M, Amaro S et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(9): 826-835.
32. **Salerno A, Michel P, Strambo D. Revascularization of arterial occlusions in posterior circulation acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 2024; 37(1): 26-31.**
33. Abdalkader M, Finitis S, Li C, Hu W, Liu X, Ji X, Huo X et al. Endovascular versus Medical Management of Acute Basilar Artery Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2023; 25(1): 81-91.
34. Pressman E, Goldman H, Wang C, Mhaskar R, Guerrero WR, Mokin M, Vakharia K. A meta-analysis and systematic review of endovascular thrombectomy versus medical management for acute basilar artery occlusion. *Clin Neurol Neurosurg* 2023; 234: 107986.
35. Berberich A, Finitis S, Strambo D, Michel P, Herweh C, Meyer L, Hanning U et al. Endovascular therapy versus no endovascular therapy in patients receiving best medical management for acute isolated occlusion of the posterior cerebral artery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2022; 29(9): 2664-2673.
36. Nguyen TN, Qureshi MM, Strambo D, Strbian D, Rätty S, Herweh C, Abdalkader M et al. Endovascular Versus Medical Management of Posterior Cerebral Artery Occlusion Stroke: The PLATO Study. *Stroke* 2023; 54(7): 1708-1717.
37. Siegler JE, Qureshi MM, Nogueira RG, Tanaka K, Nagel S, Michel P, Vigilante N et al. Endovascular vs Medical Management for Late Anterior Large Vessel Occlusion With Prestroke Disability: Analysis of CLEAR and RESCUE-Japan. *Neurology* 2023; 100(7): e751-e763.

38. **Diana F, Abdalkader M, Behme D, Li W, Maurer CJ, Pop R, Hwang YH et al. Antithrombotic regimen in emergent carotid stenting for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: a meta-analysis of aggregate data. J Neurointerv Surg 2024; 16(3): 243-247.**
39. **Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, Böckler D et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2022; 21(10): 877-888.**

10 SUPRAAORTALE ÄSTE – INVASIVE THERAPIEN

10.1 Carotisrevaskularisation/CEA

- 10.1.1 CEA – Zeitpunkt der Intervention nach akutem Schlaganfall
- 10.1.2 Langzeitergebnisse nach Carotisrevaskularisation
- 10.1.3 Langzeit-Nachbetreuung nach Carotisrevaskularisation
- 10.1.4 Carotisrevaskularisation – geschlechterspezifisches Outcome
- 10.1.5 CEA bei älteren Patienten
- 10.1.6 Outcome nach CEA in Abhängigkeit von der Verschlusstechnik
- 10.1.7 Kosteneffektivität der CEA bei symptomatischen Patienten
- 10.1.8 Krankenhauswiederaufnahmerate nach CEA und CAS
- 10.1.9 Statine bei Carotisrevaskularisation
- 10.1.10 Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei CEA

10.2 Carotisstenting

- 10.2.1 CAS in Hochvolumenzentren
- 10.2.2 CAS bei jüngeren Patienten
- 10.2.3 CAS bei radiogenen Carotisstenosen – Langzeitergebnisse
- 10.2.4 Carotisrevaskularisation bei vorausgegangenem Herzinfarkt
- 10.2.5 Carotisstenting bei Fibromuskulärer Dysplasie
- 10.2.6 Notfallmäßiges Stenting bei Tandemokklusionen
- 10.2.7 Distale Embolieprotektion bei transfemoralem CAS
- 10.2.8 TCAR vs. transfemorales CAS bei *hostile neck*
- 10.2.9 TCAR vs. CEA
- 10.2.10 Hämodynamische Instabilität bei Carotisstenting
- 10.2.11 Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei CAS
- 10.2.12 Protaminantagonisierung bei TCAR
- 10.2.13 Carotidisdissektion nach TCAR

10.3 Spezielle Indikationen – Halsarterien

- 10.3.1 Medikamentöse Therapie der asymptomatischen Carotisstenose
- 10.3.2 Carotisstenose nach Strahlentherapie für Kopf- und Halstumore
- 10.3.3 Langzeitoutcome nach Halsarteriendissektion
- 10.3.4 Schlaganfall bei Halsarteriendissektion und LVO
- 10.3.5 Extrakranielle Aneurysmen der A. vertebralis
- 10.3.6 TCAR bei Aneurysmen der extrakraniellen A. carotis
- 10.3.7 Autologe Bifurkations-Interpositions-Grafts
- 10.3.8 Abdeckung der A. subclavia bei TEVAR
- 10.3.9 Versorgung von Verletzungen der A. subclavia

10.4 Fazit für die Praxis

10.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Keine

10.1 Carotisrevaskularisation/CEA

10.1.1 CEA – Zeitpunkt der Intervention nach akutem Schlaganfall

Inwieweit das postoperative Ergebnis nach Carotisendarterektomie (CEA) vom Schweregrad des Schlaganfalls und dem Zeitpunkt der Intervention abhängig ist, überprüften Solomon et al. (1) in der Datenbasis der *Vascular Quality Initiative* (VQI) der Jahre 2012 bis 2020. Sie fanden 15.601 Patienten, von ihnen hatten 30 % einen *modified Rankin scale* (mRS)-Score von 0; 34 % einen mRS-Score von 1; 17 % von 2; 11 % von 3; 8 % von 4; und 1 % von 5. 9,3 % der Patienten unterzogen sich einer CEA < 2 Tagen, 46 % innerhalb 3 bis 14 Tagen, 36 % innerhalb 15 bis 90 Tagen und 8,4 % innerhalb 91–180 Tagen nach dem akuten Ereignis. Insgesamt zeigten sich mit abnehmendem mRS-Score und ansteigendem Zeitpunkt bis zur CEA niedrigere Raten an perioperativem Schlaganfall/Tod (Abb. 1). Patienten mit minimaler Behinderung (mRS-Score 0–1) scheinen von einer CEA innerhalb 3–14 Tagen zu profitieren. Umgekehrt hatten Patienten mit schwerer Behinderung (mRS-Score 5) in jedem Fall ein ungünstiges Outcome. Im Gegensatz zu den gegenwärtigen Leitlinien schienen Patienten mit einer milden (mRS-Score 2) und mäßigen (mRS-Score 3–4) Behinderung von einer Verzögerung des Eingriffs auf 15 bis 90 Tage hinsichtlich perioperativem Tod/Schlaganfall zu profitieren. Die Botschaft war, dass die Schwere des Schlaganfalls in die präoperative Risikoevaluation und die Entscheidung über den Zeitpunkt der Intervention einfließen sollte.

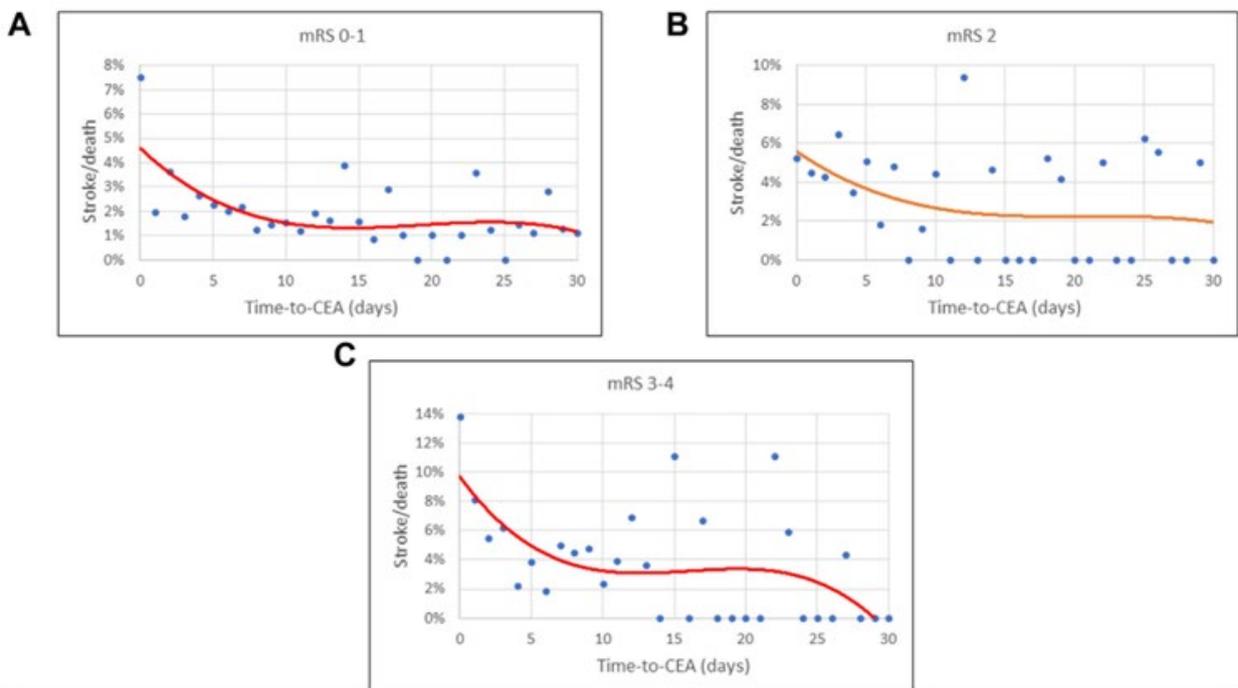


Abb. 1: Perioperativer Schlaganfall/Tod nach CEA in Abhängigkeit vom Schweregrad des Schlaganfalls (modified Ranking Scale, mRS) und dem Zeitpunkt der Intervention nach dem akuten Ereignis. A - mRS score 0 bis 1; B - mRS score 2; C - mRS score 3 bis 4. Solomon Y et al., *J Vasc Surg.* 2023; 77:529–537. (1)

10.1.2 Langzeitergebnisse nach Carotisrevaskularisation

Langzeitergebnisse nach Carotisrevaskularisation in Deutschland berichteten Zimmermann et al. (2) auf Basis von 22.637 Patienten einer Krankenversicherung (DAK-Gesundheit). 15.005 (66,3 %) Patienten waren asymptomatisch und 17.955 (79,3 %) unterzogen sich einer CEA. Die 30-Tagesterblichkeit bei Patienten mit akutem Schlaganfall betrug bei Carotisstenting (CAS) 2,1 %, bei CEA 0,7 %. Asymptomatische Patienten wiesen eine 30-Tagesterblichkeit von 0,4 % nach CEA und 0,8 % nach CAS auf. Die 1-Jahres-Sterblichkeit jeglicher Ursache wurde für CEA mit 5,7 %, für CAS mit 8,4 % in der Gruppe mit akutem Schlaganfall berechnet, für die asymptomatischen Patienten betrug sie 4,1 % (CEA) bzw. 6,2 % (CAS). Die kombinierte Rate für jeglichen Schlaganfall und Sterblichkeit war nach 1 Jahr 6,3 % (CEA für asymptomatische Stenose), 8,7 % (CAS für asymptomatische Stenose) und 12,5 % bei dringlicher CAS bei akutem Schlaganfall. Nach 5 Jahren wurde eine Schlaganfallrate über alle mit 7,4 % nach CEA und 9,0 % nach CAS gefunden. Es ließ sich folgern, dass in der klinischen Praxis bei Patienten mit Carotisrevaskularisation die Schlaganfall- und Sterblichkeitsraten nach Krankenhausentlassung deutlich höher sind als in einigen randomisierten Studien berichtet. Dies wirft Fragen zur Indikation der Carotisrevaskularisation und zur Langzeitüberwachung dieser Patienten sowie zur Durchführung der besten medikamentösen Therapie nach dem Eingriff auf. Lücken in der postoperativen Versorgung im klinischen Alltag sind zu vermuten. Das Langzeit-Schlaganfall-freie Überleben nach elektiver CEA und CAS bei symptomatischer Carotisstenose zeigt Abb. 2.

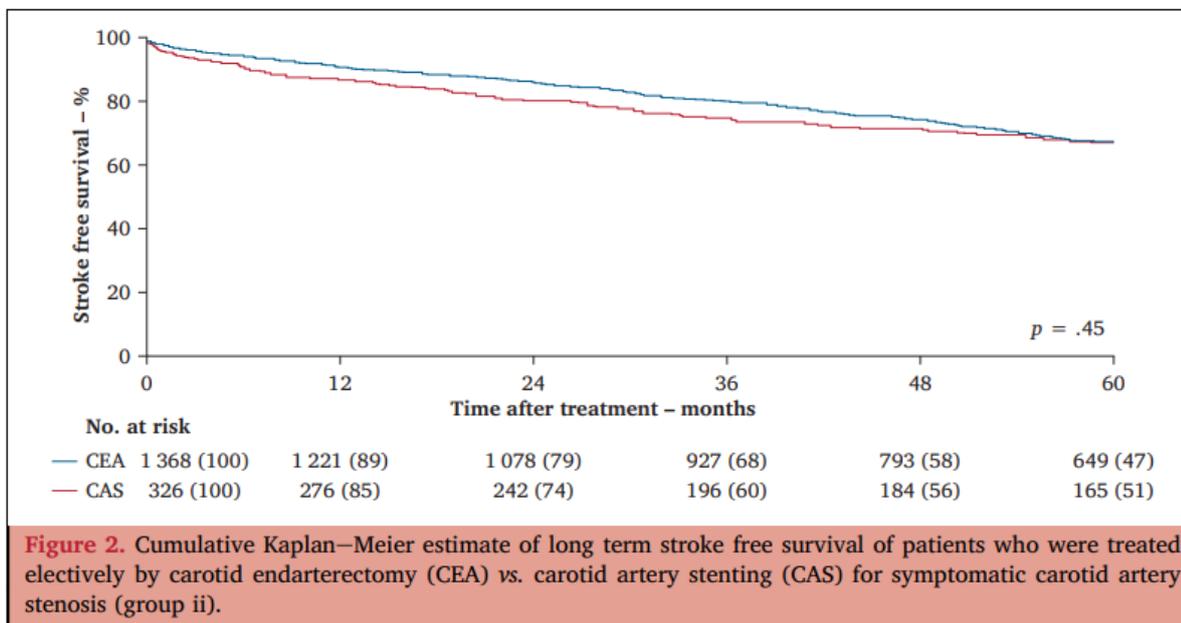


Abb. 2: Langzeit-Schlaganfall-freies Überleben nach elektiver CEA und CAS bei symptomatischer Carotisstenose. Zimmermann M et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023; 66:493–500. (2)

Kommentar: Die Auswertung von Krankenkassendaten zum Langzeitoutcome von Patienten nach Carotisrevaskularisation demonstriert im klinischen Alltag deutlich ungünstigere Ergebnisse als nach den Ergebnissen randomisierter Studien zu erwarten ist.

Die Langzeitsterblichkeit nach CEA in der Region Stockholm wurde von Wadén et al. (3) für die Jahre 1998 bis 2017 berichtet. Es handelte sich um 1.033 Patienten, mittlere Nachbeobachtungszeit $6,6 \pm 4,8$ Jahre, von ihnen wiesen 192 Patienten (19 %) eine asymptomatische Stenose auf. 349 Patienten starben während des Follow-up, 34,2 % der asymptomatischen und 33,7 % der symptomatischen Patienten ($p = 0,89$). Symptomatische Erkrankung beeinflusste nicht das Sterblichkeitsrisiko (adjustierte HR 1,14, 95 %-CI 0,81–1,62; Abb. 3 A). Die rohe Sterblichkeit war bei Frauen in den ersten 10 Jahren niedriger als bei Männern (20,8 % vs. 27,6 %, $p = 0,019$; Abb. 3 B). Eine Herzerkrankung war bei Frauen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (adjustierte HR 3,55, 95 %-CI 2,18–5,79), während bei Männern eine Behandlung mit Lipidsenkern protektiv war (adjustierte HR 0,61, 95 %-CI 0,39–0,96). Es konnte gezeigt werden, dass die beobachtete Sterblichkeit bei CEA-behandelten Patienten in den ersten 5 Jahren nach dem Eingriff höher war als in der gematchten Allgemeinbevölkerung, das gleiche galt für Patienten < 80 Jahren.

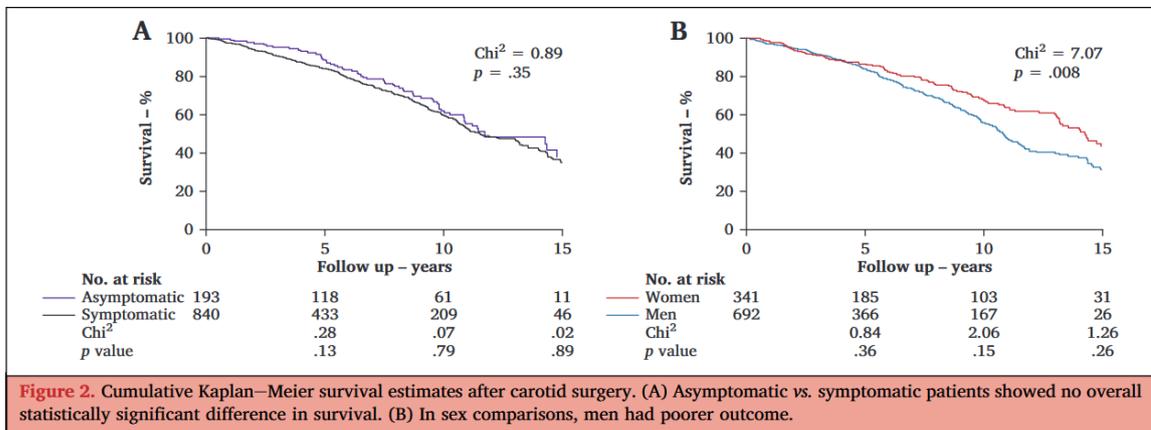


Abb. 3: Langzeitüberleben nach CEA bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten (A) sowie bei Frauen und Männern (B). Wadén K et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023;65:778–786. (3)

Kommentar: Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose haben eine ähnliche Langzeitsterblichkeit nach CEA. Das 5-Jahressterblichkeitsrisiko ist bei diesen Patienten höher als in der gematchten Allgemeinbevölkerung.

Die Langzeitergebnisse nach CEA in einer konsekutiven Kohorte von 1.872 Patienten (37 % symptomatisch) eines einzelnen Zentrums über die Jahre 2004 bis 2019 präsentierten Kirchhoff et al. (4). Über die Zeit nahm die Anwendung der Lokalanästhesie von 28 % auf 91 % zu und die Rate an intraoperativen Angiographien stieg auf 98,1 % an. Geprüft wurde, inwiefern die Anästhesie (allgemein oder lokal) und die intraoperative Qualitätskontrolle die Ergebnisse beeinflussten. Im Beobachtungszeitraum sank die kombinierte Schlaganfall- oder Tod-Rate von 3,7 % (Jahre 2004–2007) auf 1,5 % (2016–2019) und die Rate an schwerem perioperativem Schlaganfall oder Tod von 2,8 % auf 0,9 %. In der multivariablen Analyse waren die Anwendung der Lokalanästhesie (Odds Ratio [OR] 0,25, 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,1–0,62) und die intraoperative Angiographie (OR 0,09, 95 %-CI 0,10–0,81) mit einer niedrigeren perioperativen Schlaganfall- und Sterblichkeitsrate assoziiert. Die Botschaft war, dass die intraoperative Qualitätskontrolle und die Lokalanästhesie bei CEA zu favorisieren seien. Bei der Lokalanästhesie seien oberflächliche Blocks und

solche in Mittellage den tiefen vorzuziehen, wobei die Lokalanästhesie unter Ultraschallkontrolle zu erfolgen habe.

Chang et al. (5) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Effektivität von CEA + medikamentöse Standardtherapie (1.467 Patienten) vs. medikamentöse Standardtherapie allein (2.357 Patienten) hinsichtlich der Verhinderung eines ipsilateralen Schlaganfalls bei Patienten mit schwerer (70–99 %) asymptomatischer Carotisstenose. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 68 Monate. Insgesamt verstarben von 3.824 Patienten 46,0 %, 12 % gingen dem Follow-up verloren und 4,1 % entwickelten einen ipsilateralen Schlaganfall. Die kumulative Risikodifferenz für jedes Jahr Follow-up demonstrierte einen protektiven Effekt der CEA hinsichtlich der Verhinderung eines Schlaganfalls ab dem zweiten Jahr des Follow-up (Risikodifferenz 1,1 %), der bis zum 8. Jahr anhielt (Risikodifferenz 2,6 %). Die Autoren gaben die Zahl der zu behandelnden Patienten („*number needed to treat*“, NNT), um einen Schlaganfall zu verhindern, mit 34 an. Diese Zahl ist höher als in früheren randomisierten Studien angegeben (dort 17 und 19) und belegt, dass die Effektivität der CEA zur Schlaganfallprophylaxe deutlich zurückgegangen ist.

10.1.3 Langzeit-Nachbetreuung nach Carotisrevaskularisation

Der Bedeutung eines postoperativen Follow-ups nach Carotisrevaskularisation gingen Elsayed et al. (6) anhand einer retrospektiven Analyse der VQI-Datenbasis nach. Geprüft wurde bei 58.840 Patienten, inwiefern ein 1-Jahres-Follow-up eingehalten wurde. 43,8 % dieser Patienten gingen der Nachbeobachtung verloren. Dies war nach CAS mit 54,5 % signifikant häufiger als nach CEA mit 42,3 % ($p < 0,001$). Die Rate an postoperativem Schlaganfall (30 Tage) war in der Gruppe ohne Follow-up mit 2,9 % höher als in der Gruppe mit Follow-up (dort 1,7 %; $p < 0,001$). In der Cox-Regressionsanalyse war ein Verlorengehen des Follow-up mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko nach 5 Jahren (Hazard Ratio, HR 1,4) und 10 Jahren (HR 1,3) assoziiert, gleiches galt für die Sterblichkeit nach 5 Jahren (HR 2,5) und 10 Jahren (HR 2,2; Abb. 4). Die Autoren erklärten den Nutzen des Follow-up mit einer früheren Erfassung von Restenosen bei der Bildgebung, besserer Behandlung von komplexen Komorbiditäten und Nachbetreuung bei den verschiedenen notwendigen medikamentösen Behandlungsregimen. Chirurgen sollten ihren Patienten die Wichtigkeit des Follow-up nach Carotisrevaskularisation klarmachen, speziell Patienten mit multiplen Komorbiditäten und postoperativen neurologischen Komplikationen.

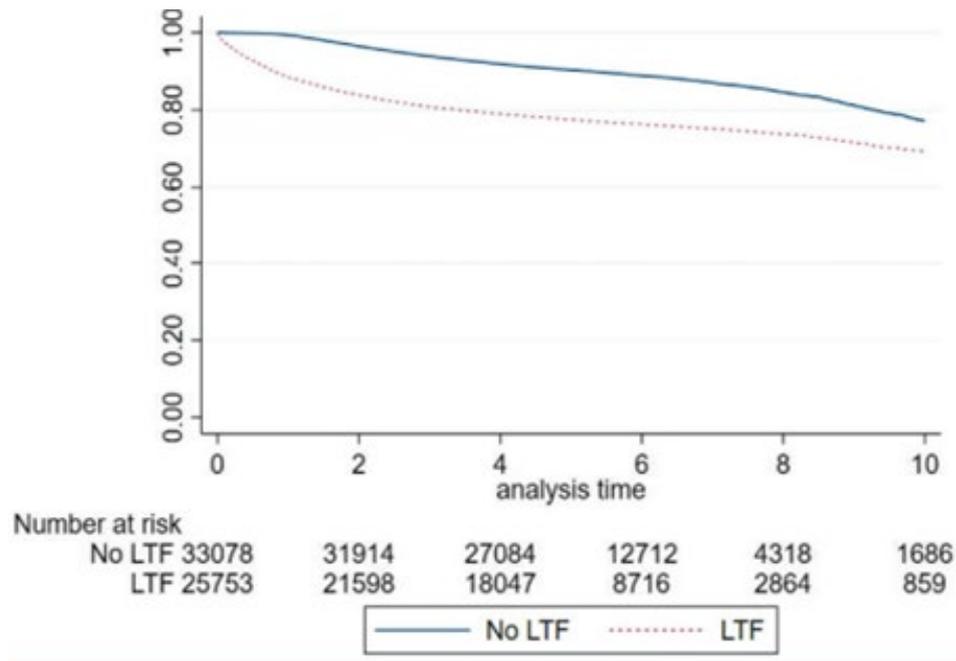


Abb. 4: Freiheit von Tod bei Patienten, die dem Follow-up nach Carotisintervention verlorengelassen (Lost to Follow-up, LTF) und solchen, die dem Follow-up nicht verlorengelassen (No LTF). Elsayed N et al., J Vasc Surg. 2023; 77:548–554. (6)

Kommentar: Das Follow-up nach Carotisintervention ist von hoher Bedeutung, um Risikopatienten zu identifizieren, die medikamentöse postoperative Behandlung zu verbessern, Restenosen zu erkennen und um damit potenziell Schlaganfall oder TIA nach dem Eingriff zu verhindern

10.1.4 Carotisrevaskularisation – geschlechterspezifisches Outcome

Geschlechterspezifischen Unterschieden bei der Carotis-Arteriosklerose (Plaque-Morphologie) gingen van Dam-Nolen et al. (7) in einer Metaanalyse von 42 Studien nach. Alle Arten von Plaque-Morphologien (Größe, Zusammensetzung) waren bei Männern ausgeprägter als bei Frauen. Dies galt auch für den Kalzifizierungsgrad. Inwieweit dies nur an den modifizierbaren Risikofaktoren lag (höhere Prävalenz von Rauchern, Diabetikern und Hypertonikern bei Männern) oder auch an genetischen Faktoren und hormonellen Einflüssen, muss im Detail offenbleiben.

Ziel einer Metaanalyse von Kremer et al. (8) war es, geschlechterspezifischen Unterschieden bei Wirksamkeit und Sicherheit der Revaskularisationsverfahren (Carotisendarteriektomie, CEA und Carotis-Stenting, CAS) bei asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen nachzugehen. Die Metaanalyse basierte auf 99.495 Patienten (35.160 Frauen, 64.335 Männer; 30 Studien). Das Schlaganfallrisiko nach CEA bei symptomatischen Carotisstenosen unterschied sich nicht bei Männern (3,6 %) und Frauen (3,9 %). Bei CAS fand sich eine nicht-signifikante Tendenz zu einer erhöhten Schlaganfallrate bei symptomatischen Stenosen bei Frauen, signifikante Unterschiede ergaben sich aber insgesamt nicht, was auch darauf beruhen konnte, dass Frauen in den Studien unterrepräsentiert waren. Das absolute Schlaganfallrisiko bei asymptomatischen Stenosen betrug nach CAS 3 % bei Frauen, verglichen mit 2,9 % bei Männern. Über alle gesehen konnten demnach

keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede im Outcome nach Carotisrevaskularisation bei asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen gefunden werden.

Mit den Daten der Metaanalyse geht eine Analyse der Daten der VQI von Li et al. (9) konform. Diese Autoren untersuchten 30-Tage- und 1-Jahres-Schlaganfall/Tod in einer Kohorte von insgesamt 52.137 Frauen und 79.974 Männern mit CEA. Die Operationszeit war bei Frauen kürzer als bei Männern (113,0 [SD 48,3] vs. 122,0 [SD 53,0] Minuten, $p < 0,001$). Frauen wiesen häufiger einen Bluthochdruck und Diabetes auf, aber seltener eine Koronarerkrankung. Die Ergebnisse 30 Tage und 1 Jahr nach CEA unterschieden sich jedoch bei Frauen und Männern nicht, dies galt sowohl für asymptomatische wie symptomatische Patienten (Abb. 5). Es gab keine Unterschiede in der 30-Tage-Schlaganfall/Tod-Rate zwischen Frauen und Männern (1,9 % vs. 1,8 %, OR 1,08). Gleiches galt für die Rate nach 1 Jahr (log-rank-Test: 5,3 % vs. 5,4 %; $p = 0,20$).

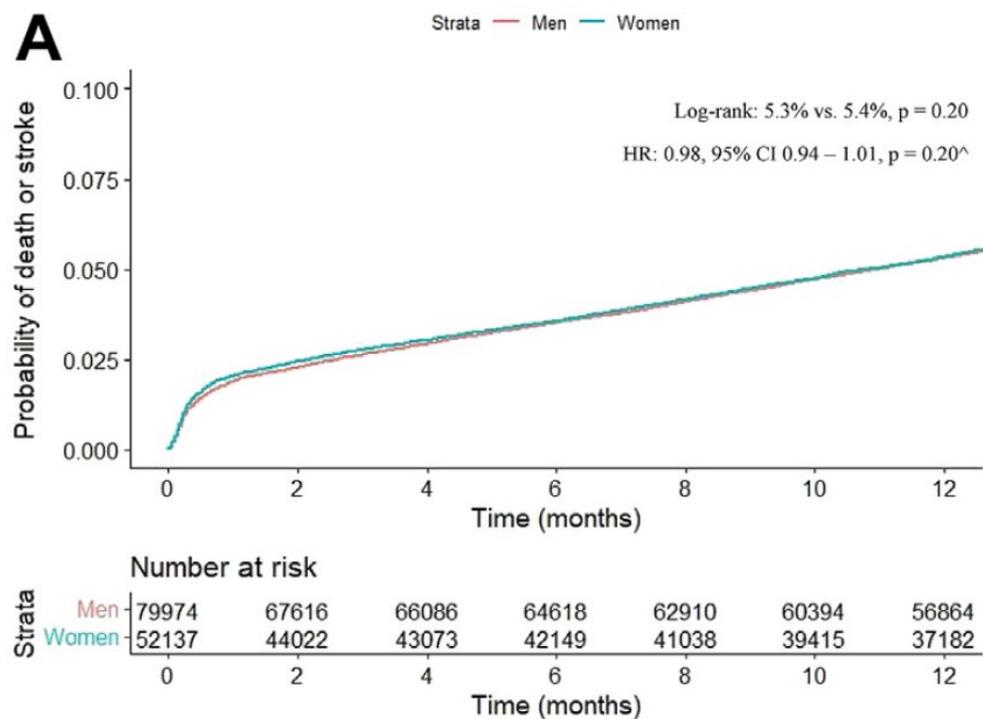


Abb. 5: Postoperative 1-Jahresrate an Schlaganfall/Tod nach CEA bei Männern und Frauen in der VQI-Datenbasis. Li B et al., Ann Vasc Surg. 2023; 88: 210–217. (9)

Indikation und Ergebnissen nach Carotisintervention (CEA und CAS) bei Frauen und Männern gingen auch Venermo et al. (10) anhand der Daten des VASCUNET-Registers nach. Es handelte sich bei CEA um 86.497 (66,4 %) Männer und 43.732 (33,6 %) Frauen. Bei CAS waren es 59.395 (63,5 %) Männer und 34.002 (36,5 %) Frauen. Bei CEA war der Anteil der asymptomatischen Stenosen verglichen mit den symptomatischen bei Frauen höher als bei Männern (38,4 % vs. 36,9 %, $p < 0,001$). Auch der Anteil der 80-Jährigen war bei Frauen höher als bei Männern, sowohl bei asymptomatischen (21,2 % vs. 19,9 %) als auch symptomatischen Patienten (24,3 % vs. 21,4 %). In der nicht-adjustierten Analyse für symptomatische und asymptomatische Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und

Frauen in der Rate an postoperativem kombiniertem Schlaganfall und/oder Tod, irgendein größeres kardiales Ereignis oder kombiniert Tod/Schlaganfall/größeres kardiales Ereignis nach CEA gefunden. Auch beim Stenting für asymptomatische und symptomatische Carotisstenosen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich postoperativer Komplikationen. Auch in diesem Register wurden demnach keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede beim perioperativen Outcome nach Interventionen bei Carotisstenose beobachtet.

Kommentar: Die Ergebnisse der Carotisrevaskularisation sind bei Frauen und Männern nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Männer statistisch signifikant ausgeprägtere morphologische Befunde aufweisen.

10.1.5 CEA bei älteren Patienten

In der VQI-Datenbank der Jahre 2012 bis 2021 fanden Habib et al. **(11)** 83.745 Patienten mit elektiver CEA, darunter 14.135 (16,9 %) 80-jährige und 69.610 (83,1 %) Patienten unter 80 Jahren. Die Indikationen zum Eingriff wurden als „hart“ definiert, wenn eine Stenose $\geq 80\%$ oder ipsilaterale neurologische Symptome vorlagen. Zusätzlich wurde die Gebrechlichkeit („*frailty*“) der Patienten mit einem Score klassifiziert. Über die Zeit stieg der Anteil der Patienten mit „harten“ Indikationen in der Gruppe der achtzigjährigen von 43,7 % auf 63,8 % an ($p < 0,001$). Gleichzeitig kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg in der kombinierten 30-Tagesterblichkeit und der perioperativen Schlaganfallrate, von 1,56 % in 2012 auf 2,96 % in 2021. Das schlaganfallfreie Überleben nach 2 Jahren war bei den achtzigjährigen signifikant niedriger als bei den jüngeren Patienten (78,1 % vs. 87,6 %; $p < 0,001$). Gleiches galt für das Überleben über alles (90,5 % vs. 95,1 %; $p < 0,001$). Hohe Gebrechlichkeitsklasse war mit einem erhöhten 2-Jahres-Schlaganfallrisiko (HR 2,26; $p < 0,001$) und erhöhter 2-Jahresterblichkeit assoziiert (HR 2,43; $p < 0,001$). Hingegen wiesen Achtzigjährige mit geringer Gebrechlichkeit Schlaganfall-freie und Überlebensraten über alles auf, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar waren (88,2 % vs. 87,6 %; $p = 0,158$ und 96,0 % vs. 95,1 %; $p = 0,151$).

Kommentar: Das chronologische Alter sollte nicht als eine Kontraindikation zur CEA gelten. Die Kalkulation der Gebrechlichkeit ist der bessere Prädiktor für das Outcome. Bei Patienten mit hohem Gebrechlichkeits-Score können die postoperativen Risiken den Nutzen der CEA übersteigen.

Leung et al. **(12)** gingen der Sicherheit der CEA bei symptomatischen älteren Patienten, speziell bei Achtzigjährigen in einer systematischen Übersicht mit Metaanalyse nach. In 47 Studien (107.587 Patienten) war das perioperative Schlaganfallrisiko 2,04 % bei Achtzigjährigen verglichen mit 1,85 % bei den nicht-Achtzigjährigen ($p = 0,046$). Die perioperative Sterblichkeit betrug 1,09 % (Achtzigjährige) vs. 0,53 % (nicht-Achtzigjährige), $p < 0,001$. Mit einer schrittweisen Erhöhung des Alters um 5 Jahre, wurde eine lineare Zunahme bei perioperativem Schlaganfall, Herzinfarkt und Sterblichkeit beobachtet ($p = 0,04$ bis $0,002$). Jedoch hat in den letzten 3 Jahrzehnten die Rate an perioperativem Schlaganfall/Tod bei Achtzigjährigen signifikant abgenommen (von 7,78 % [5,58–10,55] vor dem Jahr 2000 auf 2,80 % [2,56–3,04] nach 2010); $p < 0,001$. In der multivariaten Analyse individueller Patientendaten war ein Alter ≥ 85 Jahre unabhängig mit perioperativem Schlaganfall ($p < 0,001$) und Tod assoziiert

($p = 0,005$). Jedoch war das Überleben bei Achtzigjährigen vs. nicht-Achtzigjährigen nach 1 Jahr vergleichbar (95,0 % vs. 97,5 %; $p = 0,08$) wie auch das Schlaganfallrisiko nach 5 Jahren (11,93 % vs. 12,78 %; $p = 0,24$).

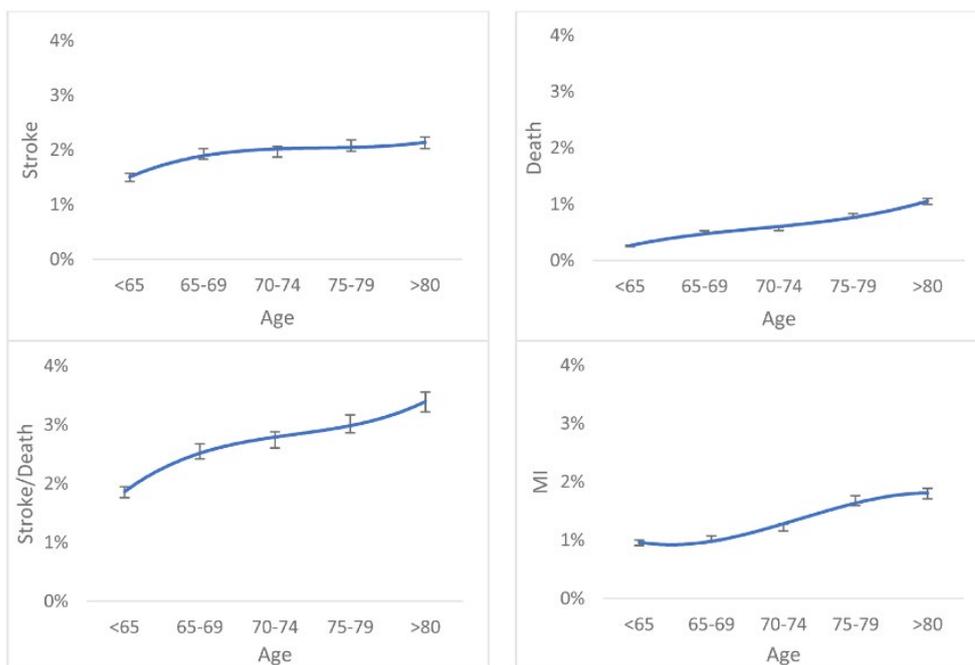


Abb. 6: Altersabhängige Zunahme an perioperativem Schlaganfall (stroke), Tod (death), Schlaganfall/Tod und Herzinfarkt (MI) nach CEA. Leung YYR et al., Stroke. 2023; 54:457–467. (12)

Kommentar: Zwar findet sich mit zunehmendem Alter ein moderater Anstieg des perioperativen Risikos bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose nach CEA, jedoch nimmt auch bei medikamentöser Therapie das Schlaganfallrisiko mit dem Alter zu. Es empfiehlt sich deshalb auch bei symptomatischen älteren Patienten die dringliche selektive Intervention.

10.1.6 Outcome nach CEA in Abhängigkeit von der Verschluss Technik

Jonsson et al. (13) konnten sämtliche Patienten ($n = 9.205$) erfassen, die im nationalen schwedischen Register mit einer primären CEA bei symptomatischer Carotisstenose in den Jahren 2008 bis 2019 registriert wurden. 2.495 Patienten unterzogen sich einer Eversions-CEA (EEA) und 6.710 einer konventionellen CEA. Die meist-verwendeten Patch-Materialien waren Dacron ($n = 3.921$), PTFE ($n = 588$) und bovines Perikard ($n = 413$). Bei 1.788 Patienten erfolgte der Primärverschluss der CEA ohne Patch. Die Schlaganfallrate innerhalb 30 Tagen postoperativ machte insgesamt 3,0 % aus. Der Primärverschluss war mit einer signifikant höheren Rate an ipsilateralem Schlaganfall (OR 1,7) und Schlaganfall oder Tod (OR 1,5) im Vergleich zur Gruppe mit Dacron-Patch assoziiert, gleiches galt, wenn man den Primärverschluss mit allen Patchgruppen zusammengefasst verglich. Patchverschluss und EEA unterschieden sich nicht, jedoch war die EEA mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Hyperperfusionssyndrom assoziiert. Das Langzeitrisiko für Schlaganfall oder Tod (mittleres Follow-up 4,2 Jahre) war hingegen nicht von der chirurgischen Technik oder dem Patchmaterial abhängig. Die Botschaft war, dass bei nicht wenigen Patienten der Primärverschluss weiterhin selektiv vorgenommen wird,

obwohl es bereits früher gezeigt werden konnte, dass der Patchverschluss dem Primärverschluss vorzuziehen ist. Dies sollte unterlassen werden. Was das Langzeitinfektionsrisiko anging, so wiesen bovines Perikard und die EEA das geringste Risiko auf. Die Daten empfehlen demnach bei CEA den Patchverschluss mit bovinem Perikard oder die EEA.

10.1.7 Kosteneffektivität der CEA bei symptomatischen Patienten

Zur Kosteneffektivität der CEA bei symptomatischen Patienten liegt ein Entscheidungsmodell aus der Perspektive des UK National Health Service vor (14). Es ist die erste Studie überhaupt, die zur Kosteneffektivität der Carotischirurgie im Vergleich zur sog. besten medikamentösen Therapie bei symptomatischen Patienten Stellung genommen hat. Geschätzt wurden die lebenslangen Kosten bei Anwendung der besten medikamentösen Therapie mit und ohne zusätzliche CEA. Das Basis-Kollektiv in diesem Entscheidungsmodell umfasste Patienten im Alter von 70 Jahren mit einer symptomatischen 70–99 % Stenose. In das Modell flossen die Kosten für medikamentöse Therapie/Jahr, für CEA sowie für nicht-behindernden und behindernden Schlaganfall und seine langfristigen Kosten ein. Im Ergebnis war die CEA bei einer 70–99 % Stenose kosteneffektiv gemäß den vom NICE vorgegebenen Grenzen, vor allem, wenn der Eingriff früh, bereits 48 Stunden nach dem neurologischen Ereignis erfolgte, bei einer absoluten Risikoreduktion für Schlaganfall von 5 % nach 5 Jahren. Für Stenosen von 50–69 % konnte die Kosteneffektivität hingegen nicht gesichert werden.

10.1.8 Krankenhauswiederaufnahmerate nach CEA und CAS

Nazari et al. (15) identifizierten in der *Nationwide Readmissions Database* der USA 522.040 asymptomatische und 55.485 symptomatische Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2015 zur Carotisrevaskularisation aufgenommen wurden. Bei den asymptomatischen Patienten wurden 88,3 % mit CEA und 11,7 % mit CAS behandelt, bei den symptomatischen Patienten waren es 80,7 % vs. 18,3 %. Asymptomatische CAS-Patienten hatten signifikant höhere ungeplante Krankenhauswiederaufnahmeraten als asymptomatische CEA-Patienten nach 30 Tagen (6,8 % vs. 5,7 %; $p < 0,001$) und nach 90 Tagen (12,2 % vs. 9,7 %; $p < 0,001$). Gleiches galt für symptomatische Patienten mit Wiederaufnahmeraten nach 30 Tagen von 9,1 % (CAS) vs. 7,7 % (CEA) und nach 90 Tagen von 17,0 vs. 12,8 % ($p < 0,001$). In einer Propensity-gematchten Kohorte zeigte sich, dass die ungeplante Wiederaufnahmerate nur bei asymptomatischen Patienten nach CAS höher als nach CEA war. Die wesentlichen Gründe für die 30-Tage-Wiederaufnahme waren akutes Nierenversagen und akutes respiratorisches Versagen bei asymptomatischen Patienten, bei symptomatischen Patienten kamen Hämatomate und kardiale unerwünschte Ereignisse hinzu. Die Autoren diskutierten Vermeidungsstrategien für eine Wiederaufnahme der Patienten und zählten hierzu die perioperative Gabe von Betablockern bei CAS und die Gabe von Protamin zur Vermeidung von postoperativen Blutungen. Die häufigste Ursache der Wiederaufnahme war aber der postoperative Schlaganfall, was zum Teil auf eine ungenügende Compliance mit der Medikation (Blutdruckmanagement, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer) nach Entlassung zurückgeführt wurde.

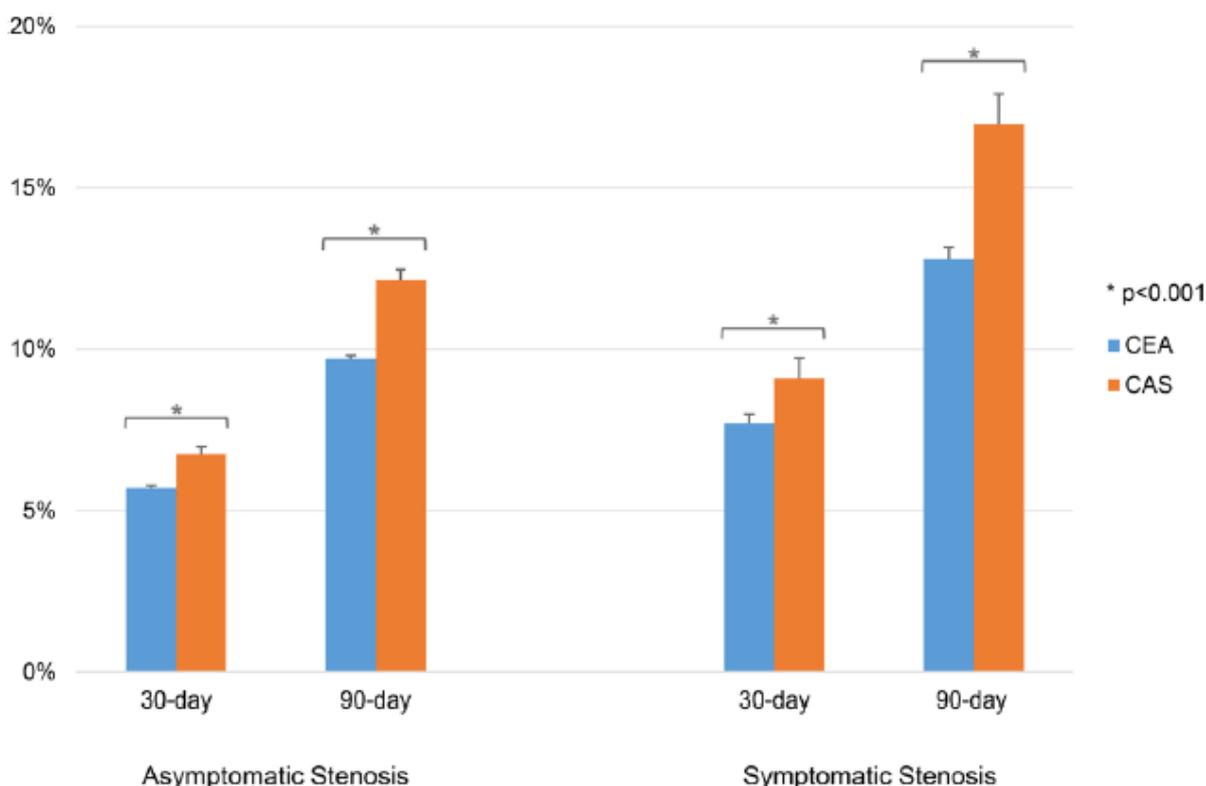


Abb. 7: Ungeplante Krankenhauswiederaufnahmerate nach CEA und CAS bei Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen Stenosen. Nazari P et al., J Neurointerv Surg. 2023; 15:242–247. (15)

Kommentar: Die ungeplante Wiederaufnahmerate nach Carotisrevaskularisation ist zumindest in den USA nicht gering und nach CAS höher als nach CEA. Schlaganfall ist die häufigste Ursache.

10.1.9 Statine bei Carotisrevaskularisation

Anjorin et al. (16) identifizierten alle Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2021 mit CEA, TFCAS (transfemorales Carotis-Stenting) oder TCAR (transcarotidale arterielle Revaskularisation) im Register der VQI erfasst wurden. Unter 97.835 Patienten mit CEA, 20.303 mit TFCAS und 22.371 mit TCAR erhielten 15 %, 17 % und 10 % präoperativ keine Statine. Im Vergleich zu Patienten mit Statintherapie waren keine Statine bei 13.434 gematchten CEA-Patienten mit einem höheren Risiko an perioperativem Schlaganfall/Tod assoziiert (1,7 % vs. 1,4 %; RR [relatives Risiko] 1,2). Gleiches galt für 2.707 gematchte TFCAS-Patienten (4,8 % vs. 2,8 %; RR 1,7). Hingegen gab es bei 2.089 gematchten TCAR-Patienten keine signifikanten Unterschiede bei Patienten ohne und mit Statintherapie (1,8 % vs. 1,6 %; RR 1,1). Die 5-Jahressterblichkeit bei Patienten ohne Statintherapie vs. mit Statintherapie betrug bei CEA 15 % vs. 10 % (Hazard Ratio HR 1,8) und bei TFCAS 18 % vs. 14 % (HR 1,5). Bei TCAR fanden sich keine signifikanten Unterschiede (14 % vs. 11 %; HR 1,3). Die Studie belegte demnach den Nutzen einer Statintherapie bei Carotisrevaskularisation (zumindest bei CEA und TFCAS signifikant) hinsichtlich der Langzeitsterblichkeit dieser Patienten und zeigte zum anderen ein Verbesserungspotential in der

Patientenversorgung auf, da insgesamt 14 % der Patienten vor Intervention und 9 % nach Intervention keine Statine erhielten. Die fehlende Signifikanz im Outcome bei Patienten mit und ohne Statintherapie in der TCAR-Gruppe erklärten die Autoren mit der mangelnden statistischen Power aufgrund der kleineren Anzahl an Patienten ohne Statine in dieser Gruppe und damit der geringeren Anzahl an Patienten, die zum Matching zur Verfügung standen. Insgesamt ist demnach die Statintherapie ein wesentlicher Bestandteil in der Langzeitbehandlung von Patienten mit Carotisrevaskularisation, die Daten demonstrieren ein deutliches Verbesserungspotential in dieser Hinsicht.

Letztere Aussage gilt speziell für die Behandlung von Frauen. In einer Analyse von 214.008 Patienten der VQI-Datenbasis waren 38,7 % der Patienten mit Carotisrevaskularisation Frauen, 61,3 % Männer (17). Insgesamt erhielten vor dem Eingriff 79,1 % der Patienten (77,2 % der Frauen, 80,4 % der Männer; $p < 0,001$) die beste medikamentöse Therapie (BMT), definiert als Behandlung sowohl mit Thrombozytenaggregationshemmern als auch Statinen. Nach Adjustierung der Daten hatten Frauen 11 % geringere Odds für eine BMT im Vergleich zu Männern, postoperativ wurden ihnen signifikant seltener BMT verschrieben (OR 0,82). Perioperativ waren Schlaganfall, Tod und Schlaganfall/Tod bei Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$), aber die Herzinfarktquote war bei Frauen höher (0,78 % vs. 0,62 %; $p < 0,001$). Die Wichtigkeit der BMT zeigte sich im perioperativen Outcome: Schlaganfall (1,20 % vs. 1,51 %, Tod (0,37 % vs. 0,66 %) und Schlaganfall/Tod (1,46 % vs. 1,98 %) waren bei allen Patienten unter BMT signifikant ($p < 0,001$) niedriger verglichen mit Patienten ohne BMT.

Kommentar: Das perioperative Outcome ist bei Patienten ohne beste medikamentöse Behandlung (BMT, Thrombozytenaggregationshemmung und Statine) signifikant schlechter als bei Patienten mit BMT. BMT ist ein Qualitätsparameter bei Carotisrevaskularisation.

10.1.10 Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei CEA

Patel et al. (18) fanden in der VQI-Datenbasis der Jahre 2010 bis 2021 insgesamt 125.469 Patienten mit CEA, davon hatten 82.920 (66 %) präoperativ eine Aspirin-Monotherapie erhalten, 42.549 (34 %) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH, Aspirin und Clopidogrel). Patienten mit DTAH waren häufiger symptomatisch (35 % vs. 26,3 %) und waren häufiger anamnestisch einer perkutanen Koronarintervention (PCI) oder einem Bypass (CABG) (45,9 % vs. 34,4 %) unterzogen worden. Nach Propensity-Score-Matching verblieben 2 Gruppen zu je 34.939 Patienten mit mono oder dualer Therapie. Während die Rate an größeren perioperativen Blutungen in der DTAH-Gruppe signifikant erhöht war (1,3 % vs. 0,8 %; RR 1,6; $p < 0,001$), gab es hinsichtlich MACE (Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (mono 2,2 %, dual 2,05 %; RR 0,9; $p = 0,329$). Das Schlaganfallrisiko allein betrachtet war zwar unter DTAH signifikant, aber absolut gesehen nur geringgradig niedriger (1,1 % vs. 1,4 %; $p = 0,001$) als bei Monotherapie. In Anbetracht des signifikant höheren Blutungsrisiko mit Notwendigkeit eines Reeingriffs bei DTAH empfahlen die Autoren, die DTAH bei CEA wenn möglich zu vermeiden.

10.2 Carotisstenting

10.2.1 CAS in Hochvolumenzentren

Anhand der Daten der National Readmissions Database (NRD) der Jahre 2010 bis 2015 (36.128 Patienten mit asymptomatischer und 8.390 Patienten mit symptomatischer Carotisstenose) untersuchten Liu et al. (19) die Beziehung zwischen Krankenhauswiederaufnahmerate und Krankenhausfallaufkommen bei Patienten mit CAS. Sehr hohes Fallaufkommen war definiert ≥ 79 Prozeduren/Jahr (Top 10 % aller Krankenhäuser). Asymptomatische Patienten, die in Kliniken mit sehr hohem Fallaufkommen behandelt wurden, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit (OR 0,88), kurzfristig (innerhalb 30 Tagen) und langfristig (innerhalb 90 Tagen; OR 0,91) wieder aufgenommen zu werden, verglichen mit asymptomatischen Patienten in Häusern mit geringerem Fallaufkommen. Hingegen unterschieden sich Häuser mit sehr hohem Fallaufkommen und die anderen nicht signifikant in der frühen und späten Wiederaufnahmerate bei symptomatischen Patienten. Die Studie belegt die Beziehung zwischen Fallaufkommen und Outcome, mit besseren Ergebnissen in den Häusern mit sehr hohem Fallaufkommen bei asymptomatischen Patienten.

Kommentar: Krankenhäuser mit sehr hohem Fallaufkommen weisen nach CAS die besseren Ergebnisse (geringere Wiederaufnahmeraten) bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose auf.

10.2.2 CAS bei jüngeren Patienten

In der VQI-Datenbasis fanden Ratner et al. (20) unter 35.802 Patienten mit transfemoralem Carotisstenting (TF-CAS) oder TCAR 2.912 (6,1 %) Patienten jünger ≤ 55 Jahre. Im Vergleich zu den älteren wiesen jüngere Patienten seltener eine koronare Herzerkrankung, Diabetes und Bluthochdruck auf, waren aber häufiger Frauen (45 % vs. 35,4 %; $p < 0,001$) und aktive Raucher (50,9 % vs. 24,0 %; $p < 0,001$). Auch hatten die Jüngeren häufiger als die Älteren vor dem Eingriff eine TIA oder einen Schlaganfall (70,7 % vs. 56,9 %; $p < 0,001$). Periprozedural kam es bei den Jüngeren seltener zu einem Herzinfarkt (0,3 % vs. 0,7 %; $p < 0,001$). Hinsichtlich Schlaganfallrate und Schlaganfall/Tod (2,6 % vs. 2,7 %; $p = 0,686$) unterschieden sich beide Gruppen aber nicht. Während eines mittleren Follow-up von 1 Jahr erlitten die jüngeren Patienten signifikant häufiger eine Restenose oder Verschluss (4,7 % vs. 2,3 %; $p < 0,001$) und eine Reintervention (3,3 % vs. 1,7 %; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Häufigkeit späterer Schlaganfälle gab es aber keine signifikanten Unterschiede (3,8 % vs. 3,2 %; $p = 0,129$). Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass bei jüngeren Patienten die Indikation zum Carotisstenting mit Zurückhaltung gestellt werden sollte, so lange nicht weitere Langzeitergebnisse vorliegen.

	Age ≤55 (n = 1167)	Age >55 (n = 17,901)	P value
Mortality	103 (4.7)	2258 (6.7)	<.001
Neurological event	37 (3.9)	367 (2.9)	.082
Stroke	24 (2.6)	213 (1.7)	.055
TIA	14 (1.5)	144 (1.1)	.350
Vertebrobasilar TIA/stroke	3 (0.3)	45 (.4)	.848
Procedural failure	23 (4.7)	192 (2.3)	.001
≥80% stenosis	8 (1.7)	124 (1.5)	.833
Occlusion	15 (3.0)	68 (0.8)	<.001
Ipsilateral reintervention	31 (3.3)	211 (1.7)	<.001

Tab. 1: Carotisstenting bei jüngeren und älteren Patienten: 1 Jahres-Ergebnisse. Ratner M et al., J Vasc Surg. 2023;78:695–701. (20)

10.2.3 CAS bei radiogenen Carotisstenosen – Langzeitergebnisse

Nasr et al. (21) berichteten anhand der Datenbasis der AURC, einer Gruppe von 11 akademischen französischen Gefäßchirurgen, über die Langzeitergebnisse nach Carotisstenting bei Patienten mit Strahlentherapie-verursachter Carotisstenose. Es ist eine der größten Studien dieser Art. 112 Patienten mit 121 CAS-Prozeduren gingen in die Erhebung ein. Das Zeitintervall zwischen Strahlentherapie und CAS betrug im Mittel 15 ± 12 Jahre. In 31,4 % der Fälle waren die Läsionen symptomatisch. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug $42,5 \pm 32,6$ Monate (Spanne 1–141 Monate). Die Sterblichkeit nach 5 Jahren war 23 %. Das neurologische Ereignis-freie Überleben war nach 5 Jahren 87,8 %, die In-Stent-Restenoserate 38,9 %. Diabetes und eine postoperative Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern waren signifikante Prädiktoren für eine In-Stent-Restenose. Die Autoren sprachen sich folglich für eine zweifache Thrombozytenaggregationshemmung nach Intervention über wenigstens 1 Monat aus. Die Freiheit von Zielgefäß-Revaskularisation betrug nach 5 Jahren 91,9 %. Die Autoren empfahlen CAS bei radiogenen Stenosen – zumindest in den Fällen, die für eine CEA nicht in Frage kommen – trotz der relativ hohen Restenoserate, da die Restenosen überwiegend asymptomatisch blieben.

10.2.4 Carotisrevaskularisation bei vorausgegangenem Herzinfarkt

Straus et al. (22) präsentierten die erste Studie, die das postoperative Outcome nach transfemoralem CAS (TFCAS), TCAR und CEA bei Patienten mit vorangegangenem Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten vor Carotisrevaskularisation vergleichend analysierte. Basis waren die Daten der VQI der Jahre 2016 bis 2022 mit 1.217 CEA (54,2 %), 445 TFCAS (19,8 %) und 584 TCAR (26,0 %). In der univariaten Analyse war CEA verglichen mit TFCAS und TCAR mit einer geringeren Rate an 30-Tagesterblichkeit (2,22 % vs. 5,17 % vs. 2,91 %), Schlaganfall/Tod/Herzinfarkt (4,93 % vs. 8,14 % vs. 5,82 %) und

postoperativer Hypotension (15,37 % vs. 24,03 % vs. 24,78 %) assoziiert, aber mit einer höheren Rate an Hypertension (22,84 % vs. 9,84 % vs. 12,82 %). Nach Adjustierung der Daten war TFCAS im Vergleich zu CEA mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall/Tod (adjustierte Odds Ratio, aOR 2,69; $p = 0,005$) und Schlaganfall/Tod/Herzinfarkt (aOR 1,67; $p = 0,025$) assoziiert. Das Outcome von TCAR und CEA unterschied sich hingegen nicht. Weiterhin waren TFCAS und TCAR im Vergleich zu CEA mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative Hypotension, aber verringertem Risiko einer Hypertension assoziiert. Im Fazit hatten Patienten mit vorausgegangenem präoperativem Herzinfarkt ein geringeres Risiko an postinterventionellem Schlaganfall, Tod und Herzinfarkt nach CEA im Vergleich zu TFCAS und vergleichbare Ergebnisse mit TCAR. Ein vorausgegangener Herzinfarkt sollte demnach kein Kriterium sein, TFCAS zu favorisieren. Die Entscheidung zwischen CEA und TCAR muss andere Kriterien berücksichtigen, wie anatomische Machbarkeit für TCAR, Charakteristika der Läsion und das Risiko der Hirnnervenverletzung.

Kommentar: Bei Patienten, die nach kürzlich vorangegangenem Herzinfarkt zur Carotisrevascularisation anstehen, sollte der Herzinfarkt kein Kriterium sein, TFCAS zu favorisieren. Zu bevorzugen sind CEA und TCAR bei vergleichbaren Ergebnissen.

10.2.5 Carotisstenting bei Fibromuskulärer Dysplasie

In einer retrospektiven Kohortenstudie der *Society for Vascular Surgery* VQI-Datenbasis von Dezember 2012 bis Mai 2021 fanden Porras-Colon et al. (23) 40.887 Patienten mit CAS, von denen 56 (0,14 %) eine fibromuskuläre Dysplasie (FMD) aufwiesen. Nach Matching ergaben sich 55 Patienten mit FMD, mittleres Alter $58,7 \pm 14$ Jahre, 62 % Frauen. Patienten mit FMD wiesen seltener einen Bluthochdruck auf (55 % vs. 82 %, $p = 0,002$), rauchten seltener (35 % vs. 80 %; $p < 0,001$), hatten seltener einen Diabetes (13 % vs. 45 %; $p < 0,001$) und seltener eine koronare Herzerkrankung (9 % vs. 45 %; $p < 0,001$) verglichen mit Patienten ohne FMD. In der FMD-Gruppe wurde bei 71 % zuvor eine TIA und in 57 % ein Schlaganfall gesehen. Bei 43 (78 %) Patienten wurde in der FMD-Gruppe der transfemorale Zugang gewählt, Flow-Umkehr erfolgte bei 9 (23 %) Patienten. Die meisten Eingriffe wurden in Lokalanästhesie (58 %) vorgenommen. FMD- und nicht FMD-Gruppen unterschieden sich nicht in perioperativem Schlaganfall, TIA oder 30-Tagesterblichkeit. Die 1-Jahr-Überlebensrate betrug in beiden Gruppen 100 %, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 328 Tagen, ohne Sterblichkeit oder Reinterventionen im Follow-up. 50 Patienten (91 %) erhielten postinterventionell eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Die Studie belegt, dass CAS bei FMD eine sichere und machbare Prozedur mit geringer Komplikationsrate darstellt.

10.2.6 Notfallmäßiges Stenting bei Tandemokklusionen

Die optimale Behandlungsstrategie bei akutem ischämischem Schlaganfall aufgrund von Tandemokklusionen, definiert als hochgradige Stenose oder Verschluss der zervikalen A. carotis interna (ICA) und ipsilateraler intrakranieller Verschluss der großen Gefäße, ist unklar. Wenngleich die Notwendigkeit einer intrakraniellen Revaskularisation evident ist, ist der optimale Behandlungszugang zu den extrakraniellen Okklusionen ungewiss. Diana et al. (24) verglichen in einer Metaanalyse (46 Studien, 6.395 Patienten) die Ergebnisse

der mechanischen Thrombektomie des intrakraniellen Verschlusses mit und ohne zusätzliches notfallmäßiges CAS. Die Metaanalyse ergab einen potenziellen Nutzen des CAS im Vergleich zum Nicht-Stenting, mit einer um 12,2 % höheren Chance, ein gutes funktionelles Ergebnis zu erreichen – trotz einem erhöhten Risiko für eine symptomatische intrazerebrale Blutung (dies der Haupteinwand gegen das zusätzliche Stenting).

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse gehen nicht konform mit der anschließend publizierten großen niederländischen MR CLEAN Registry-Studie (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*). Diese Studie (25) ging der Frage nach, wie ipsilaterale extrakranielle Stenosen der ICA bei der endovaskulären Behandlung des akuten Schlaganfalls (mechanische Thrombektomie) behandelt werden sollten: entweder mit alleinigem endovaskulärem Vorgehen (EVT) oder mit zusätzlichem CAS. Von 433 Patienten unterzogen sich 169 (39 %) der kombinierten Behandlung (EVT + CAS). In 123 von 168 Fällen erfolgte CAS vor der EVT. EVT mit und ohne CAS hatte ein vergleichbar gutes funktionelles Outcome (47 % vs. 42 %; adjustierte OR 0,90). Es gab auch keine Unterschiede in den sekundären Endpunkten dieser Studie mit Ausnahme eines erhöhten Risikos für ein neues Blutgerinnsel in einem anderen vaskulären Territorium in der EVT + CAS-Gruppe (aOR 2,96). Weitere randomisierte Daten bleiben abzuwarten, diese Studie konnte zumindest den zusätzlichen Nutzen eines extrakraniellen Carotisstenting bei endovaskulärer Behandlung des akuten Schlaganfalls nicht sichern.

Zu einem anderen Ergebnis kam eine Multicenter-Studie (17 Schlaganfallzentren, davon 16 aus den USA). Sie schloss 623 konsekutive Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Tandemläsionen (Stenose der extrakraniellen ICA > 50 %) ein, die innerhalb von 24 Stunden nach dem akuten Ereignis einer mechanischen Thrombektomie der großen intrazerebralen Gefäße unterzogen wurden (26). Bei 363 Patienten erfolgte zusätzlich ein Carotisstenting, bei 260 nicht. Nach Adjustierung für Confounder waren die Odds für ein günstiges Outcome (aOR, 1,67; 95 %-CI, 1,20–2,40; P = 0,007), ein günstiges Verschieben in den mRS-Score (aOR, 1,46; 95 %-CI, 1,02–2,10; P = 0,04) und erfolgreiche Reperfusion (aOR, 1,70; 95 %-CI, 1,02–3,60; P = 0,002) in der CAS-Gruppe signifikant höher verglichen mit der nicht-Stenting-Gruppe. Die Autoren folgerten, dass das Stenting extrakranieller Läsionen während der mechanischen Thrombektomie intrakranieller Verschlüsse der großen Gefäße eine sichere und effektive Behandlung bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall bei Tandemläsionen darstellt. CAS war mit erhöhten Odds für ein günstiges neurologisches Ergebnis und erfolgreiche Revaskularisation assoziiert – ohne erhöhtes Risiko einer symptomatischen intrazerebralen Blutung oder Sterblichkeit.

Kommentar: Notfallmäßiges Stenting der zervikalen Carotisstenose bei gleichzeitiger Thrombektomie des intrakraniellen Verschlusses verbessert möglicherweise die funktionellen Ergebnisse bei Tandemokklusionen, bei einem fraglich erhöhten Risiko an intrazerebralen Blutungen. Weitere Studien sind notwendig, um diese Aussage abzusichern.

10.2.7 Distale Embolieprotektion bei transfemoralem CAS

In der VQI-Datenbank der Jahre 2005–2021 fanden Wang et al. (27) 29.853 Patienten mit transfemoralem CAS (TFCAS), bei 28.213 (95 %) war versucht worden, einen distalen Embolie-Protektionsfilter zu platzieren, bei 1.640 (5 %) nicht. Nach Propensity Score 4:1 Matching ergaben sich 6.859 Patienten, bei 5.470 Patienten wurde ein Filter versucht, bei 1.389 Patienten nicht. Kein Filter-Versuch war mit einer signifikant höheren Schlaganfall-/Tod-Rate assoziiert (6,4 % vs. 3,8 %; $p < 0,001$). In einer zweiten Analyse wurden Patienten, bei denen die Filterplatzierung misslang, mit Patienten mit erfolgreicher Platzierung verglichen. Versagen der Filterplatzierung war mit einem ungünstigeren Outcome assoziiert (Schlaganfall/Tod 5,8 % vs. 2,7 %; $p < 0,001$). Jedoch fanden sich keine Unterschiede im Outcome zwischen Patienten mit misslungener Filterplatzierung und solchen, bei denen eine Filterplatzierung nicht versucht wurde (Schlaganfall/Tod 5,4 % vs. 6,2 %; $p = 0,99$). Die Daten dieser Erhebung unterstützen die Empfehlung der SVS, bei TFCAS routinemäßig distale Embolie-Protektionsfilter zu verwenden.

In-hospital Outcome	4:1 matched cohort (n = 6859)	
	No filter attempted (n = 1389), No. (%)	Filter attempted (n = 5470), No. (%)
Stroke/death	89 (6.4)	208 (3.8)
Stroke	51 (3.7)	135 (2.5)
Death	49 (3.5)	95 (1.7)
MI	11 (0.8)	18 (0.3)
TIA	9 (0.6)	41 (0.8)
Hyperperfusion symptoms	34 (2.5)	63 (1.2)

Tab. 2: Perioperatives Outcome bei transfemoralem CAS mit und ohne Embolie-Protektionsfilter. Wang SX et al., J Vasc Surg. 2023;77:1710–1719. (27)

Kommentar: Bei TFCAS soll routinemäßig ein distaler Embolie-Protektionsfilter verwendet werden. Wenn ein Filter nicht sicher platziert werden kann, sollte ein alternativer Zugang zur Carotisrevaskularisation überdacht werden.

10.2.8 TCAR vs. transfemorales CAS bei *hostile neck*

Unter 19.859 Patienten, die in der VQI-Datenbasis der Jahre 2016–2021 mit transcarotidaler arterieller Revaskularisation (TCAR) erfasst wurden, befanden sich 3.636 (18,3 %) mit *hostile neck*, definiert als Bestrahlung in der Anamnese oder vorangegangene Halschirurgie (einschließlich CEA) (28). In der univariaten Analyse wiesen Patienten mit *hostile neck* nach TCAR eine signifikant geringere Rate an postoperativem Schlaganfall/Tod auf als Patienten ohne *hostile neck* (1,2 % vs. 1,8 %; $p = 0,017$). Nach Adjustierung der Daten fanden sich jedoch keine Unterschiede bei Schlaganfall/Tod zwischen beiden Gruppen, allerdings hatten Patienten mit *hostile neck* eine um relative 30 % höhere Zugangs-Komplikationsrate. Zusätzlich wurden die Ergebnisse des transfemorales CAS (TFCAS) bei 3.197 Patienten mit *hostile neck* den Ergebnissen von TCAR bei *hostile neck* gegenübergestellt. Patienten mit TFCAS wiesen mit 2,2 % eine signifikant höhere Rate an Schlaganfall/Tod auf als Patienten mit TCAR (1,2 %;

$p < 0,001$). Auch war die Rate an technischem Versagen bei TFCAS signifikant höher (1 % vs. 0,4 %; $p < 0,001$). Nach diesen Daten ist TCAR bei Patienten mit *hostile neck* TFCAS signifikant überlegen und sollte als therapeutische Intervention bei diesen Patienten vorgezogen werden.

10.2.9 TCAR vs. CEA

Obwohl bereits gezeigt werden konnte, dass TCAR verglichen mit CEA ähnliche perioperative und 1-Jahresergebnisse hinsichtlich Schlaganfall und Tod aufweist, sind bis zu der jetzt von Zarrintan et al. (29) vorgelegten Analyse der Daten der VQI keine Vergleichsuntersuchungen mit einem Follow-up von mehr als 1 Jahr präsentiert worden. Bei letzterem Kollektiv handelte es sich um insgesamt 43.714 Patienten mit CEA und 8.089 Patienten mit TCAR. TCAR-Patienten waren älter und hatten mehr schwere Komorbiditäten. Die Autoren bildeten Propensity-Score gematcht zwei Gruppen von jeweils 7.351 Patienten. Bei den gematchten Kohorten gab es keine Unterschiede in der 1-Jahres-Sterblichkeitsrate (HR 1,13; $p = 0,065$), jedoch war TCAR nach 3 Jahren mit einem geringgradig erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert (HR 1,16; $p = 0,008$). Wenn zusätzlich nach initialem Symptomstatus stratifiziert wurde, fand sich das erhöhte Sterblichkeitsrisiko nur noch bei den symptomatischen Patienten (HR 1,33; $p = 0,008$) (Tabelle 3). Die Autoren führten die verbliebenen Unterschiede im Sterblichkeitsrisiko auf die höhere Komorbidität der TCAR-Patienten zurück, die trotz Propensity-Scoring in der Analyse nicht gänzlich ausgeglichen werden konnten. Des Weiteren wurden keine Unterschiede nach 3 Jahren in der Rate an Schlaganfällen oder Schlaganfall/Tod zwischen TCAR und CEA gefunden, das galt sowohl für symptomatische wie asymptomatische Patienten. Letztlich wird eine randomisierte Studie benötigt, um den Stellenwert von CEA und TCAR zu definieren.

Outcomes	TCAR (%)	CEA (%)	HR (95% CI) Reference = CEA	P
Asymptomatic				
1-year death	7.1	6.6	1.08 (0.92–1.27)	0.343
3-year death	20.3	18.9	1.10 (0.96–1.25)	0.166
Symptomatic				
1-year death	10.1	8.1	1.25 (0.98–1.60)	0.069
3-year death	24.2	18.5	1.33 (1.08–1.63)	0.008

CEA indicates carotid endarterectomy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TCAR, transcarotid artery revascularization.

Tab. 3: 1- und 3-Jahres-Sterblichkeit nach CEA und TCAR. Propensity-Score gematchter Vergleich der Daten der VQI. Zarrintan S et al., Ann Surg. 2023; 278: 559–567. (29)

Der Frage, ob TCAR auch bei Patienten indiziert werden kann, die bei CEA nur ein Standardrisiko aufweisen, gingen Liang et al. (30) in einer retrospektiven Propensity-gematchten Kohortenstudie nach. Verglichen wurden nach 1:3 Matching 2.962 Patienten mit TCAR vs. 8.886 mit CEA. Die Studie erfolgte unter Beteiligung der FDA, um die Zulassung für TCAR bei Standardrisiko zu erhalten. Studienendpunkte waren das Komposit-Outcome, 30-Tage-Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt und 1-Jahr ipsilateraler Schlaganfall. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im primären Komposit-Endpunkt (TCAR 3 %, CEA

2,6 %) nach 30 Tagen. Nach 1 Jahr war TCAR mit einer geringgradig höheren 1-Jahres-Schlaganfallrate assoziiert (1,6 % vs. 1,1 %; $p = 0,02$), aber nicht mit einer höheren Sterblichkeit (2,6 % vs. 2,5 %; $p = 0,67$). TCAR war mit einem geringeren Risiko der Hirnnervenschädigung und kürzerer Operationszeit verbunden. In dieser Studie hatte TCAR ein geringgradig erhöhtes Schlaganfallrisiko nach 30 Tagen und 1 Jahr verglichen mit CEA, was bedeuten könnte, dass TCAR nicht den gleichen Grad an Neuroprotektion wie die CEA bietet, jedoch war das Risiko insgesamt gering (Abb. 8). Vorsicht kann bei voluminösen oder zirkumferentiell verkalkten Läsionen geboten sein. Nach diesen Daten erhielt TCAR im Mai 2022 die FDA-Zulassung für Patienten mit Standardrisiko.

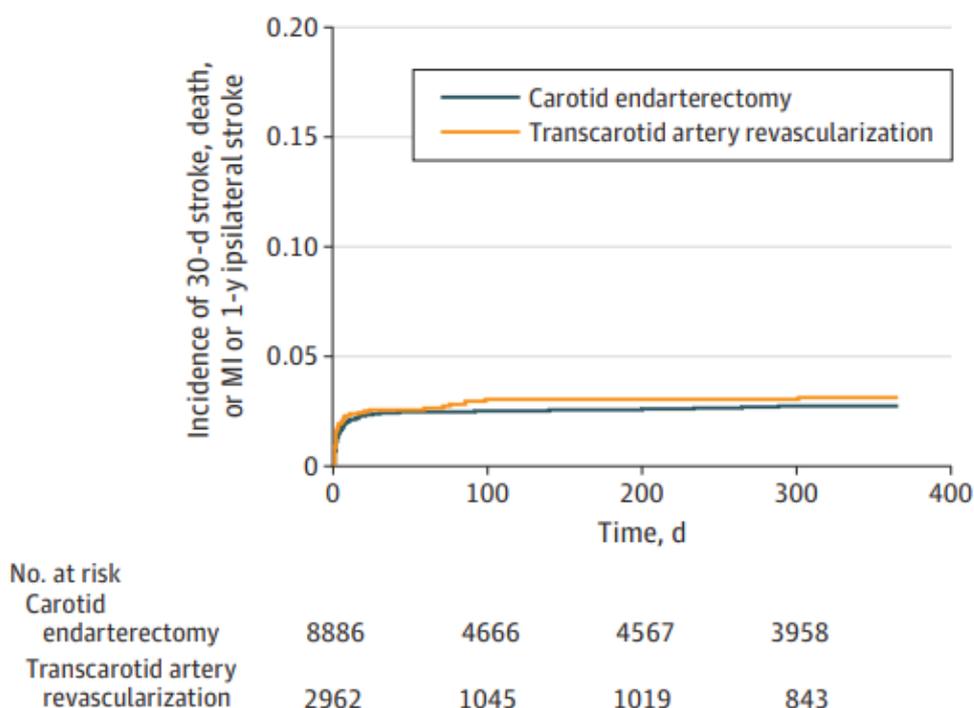


Abb. 8: Kaplan-Meier geschätzte 30-Tage-Schlaganfall-, Tod- oder Herzinfarktrate oder 1-Jahres ipsilateraler Schlaganfall bei Patienten mit CEA vs. TCAR. Liang P et al., JAMA Neurol. 2023; 80:437–444. (30)

Kommentar: Die Ergebnisse nach TCAR und CEA sind – unter Berücksichtigung der Risikofaktoren der Patienten – in den Registererhebungen weitgehendst vergleichbar. Dringend erforderlich ist eine randomisierte Studie, um den Stellenwert von TCAR im Vergleich zum Goldstandard der CEA genauer abzusichern.

10.2.10 Hämodynamische Instabilität bei Carotisstenting

Ein wichtiges Bedenken bei dem Carotisstenting ist die Möglichkeit einer periprozeduralen hämodynamischen Instabilität (HI), definiert als klinisch signifikante Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, entweder bei der Prozedur oder postinterventionell. Die intravaskuläre Manipulation des Carotisbulbus bei der Angioplastie und die Freisetzung des Stents können zu hämodynamischen Veränderungen führen, Erweiterung des Bulbus kann Barorezeptoren stimulieren. Als Konsequenz benötigen einige Patienten bei

CAS eine perioperative intravenöse antihypertensive oder antiarrhythmische Medikation, um einer HI vorzubeugen oder sie zu behandeln. Elsayed et al. (31) überprüften das Outcome von Patienten, die eine intravenöse Medikation zur Behandlung von Hypotension oder Hypertension nach CAS benötigten anhand der VQI-Datenbasis. Unter 38.510 Patienten (57,7 % TCAR, 42,3 % TFCAS) erhielten 30 % eine intravenöse Medikation, entweder für eine postoperative Hypotension (12,6 %) oder Hypertension (16,4 %). In der multivariablen Analyse war eine postoperative Hypotension mit einem höheren perioperativen Risiko für Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt (OR 3,1), Schlaganfall oder Tod (OR 2,9), Schlaganfall (OR 2,6), Tod (OR 3,5), Herzinfarkt (OR 4,7) und Blutung (OR 1,96) assoziiert im Vergleich zu normotensiven Patienten. Für die postoperative Hypertension galten identische Beziehungen, mit einem höheren Risiko für perioperativen Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt (OR 3,6) im Vergleich zu normotensiven Patienten. Darüber hinaus waren postoperative Hypotension und Hypertension mit einem ungünstigeren Überleben nach 1 Jahr assoziiert (Abb. 9). Die Studie bestätigte frühere Untersuchungen, die auf die Vermeidung des post-Stent-ballooning hinwiesen.

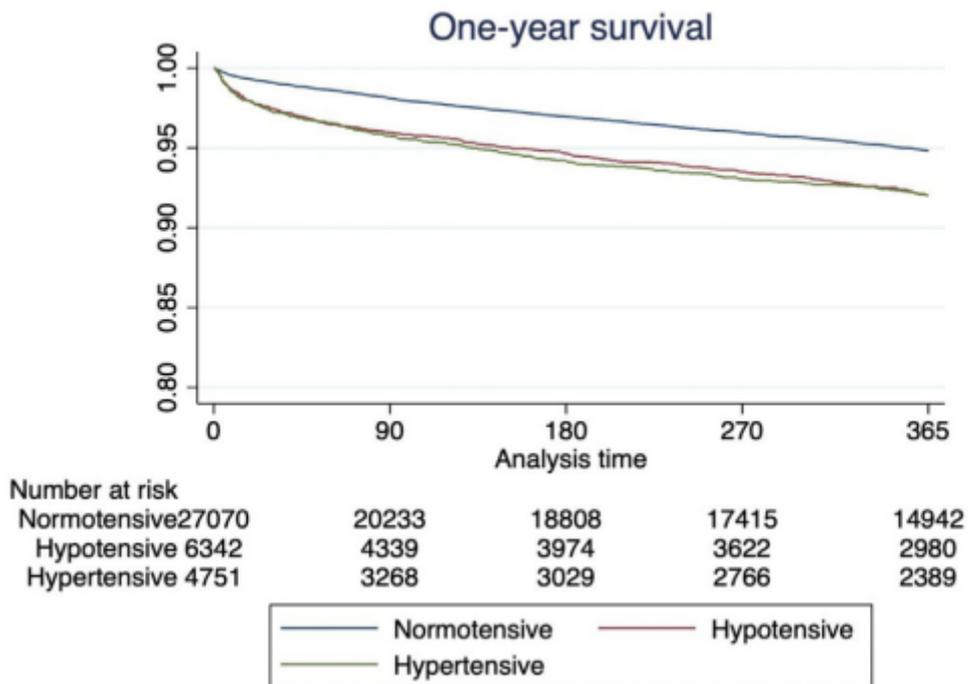


Abb. 9: 1-Jahresüberleben bei postoperativ normotensiven, hypo- und hypertensiven CAS-Patienten. Elsayed N et al., J Vasc Surg. 2023; 78: 446–453. (31)

Kommentar: Bei der postoperativen Instabilität bei CAS handelt es sich um eine ernste Situation mit negativem Einfluss auf kurz- und langfristiges Überleben. Diese Patienten benötigen eine aggressive medikamentöse Behandlung und sichere Techniken, um Hypo- und Hypertension möglichst zu vermeiden.

10.2.11 Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei CAS

Marcaccio et al. (32) gingen anhand der VQI-Datenbank der Frage nach, wie sich eine präoperative Mono- oder duale (D) Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) auf die Ergebnisse des transfemorale Carotisstenting

(TFCAS) und TCAR auswirkt. In der TFCAS-Gruppe hatten von 18.570 Patienten 70 % eine DTAH erhalten, 5,6 % keine TAH, 10 % nur ASA, 4,6 % lediglich einen P2Y12-Rezeptor-Inhibitor (P2Yi, wie z. B. Clopidogrel). In der TCAR-Gruppe waren es unter 25.459 Patienten 81 % mit DTAH, 2 % ohne TAH, 5,5 % nur ASA und 4,9 % nur P2Yi. Im Vergleich zur dualen Therapie war eine Aspirin-Monotherapie mit höheren Raten an Schlaganfall oder Tod assoziiert, während eine Monotherapie mit P2Y12-Inhibitoren mit ähnlichen Raten an Schlaganfall/Tod wie die DTAH-Gruppe assoziiert war. Hinsichtlich der Blutungskomplikationen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die zusätzliche Gabe einer TAH-Lade-Dosis zu Aspirin- oder P2Y12-Inhibitor-Monotherapie innerhalb 4 Stunden vor dem Eingriff beeinflusste die Ergebnisse nicht. Es lässt sich folgern, dass eine ASA-Monotherapie oder keine TAH vor CAS nicht erfolgen sollten. Die Daten bestätigen die Empfehlungen der Leitlinien, vor CAS eine DTAH durchzuführen, wobei aber eine P2Yi-Monotherapie den gleichen Nutzen wie eine DTAH haben könnte. Eine kurzfristige präoperative Ladedosis mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zusätzlich zur ASA- oder P2Yi-Monotherapie veränderte die Ergebnisse nicht. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Empfehlungen der Leitlinien, wonach Patienten mit CAS eine DTAH für > 3 Tage vor dem Eingriff erhalten sollten. In der Studie von Marcaccio et al. (32) war dies bei 30 % der TFCAS-Patienten und 19 % der TCAR-Patienten nicht erfolgt, was eine deutliches Verbesserungspotential aufzeigt.

Kommentar: Patienten mit CAS sollten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für ≥ 3 Tage vor dem Eingriff erhalten. Eine kurzfristige präoperative Ladedosis mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zusätzlich zur ASA- oder P2Yi-Monotherapie verändert die Ergebnisse der Monotherapie nicht.

10.2.12 Protaminantagonisierung bei TCAR

In einer retrospektiven Monocenter-Studie setzten Kanitra et al. (33) die Protaminantagonisierung bei 62 Patienten mit TCAR um. Das durchschnittliche Protamin/Heparin-Dosisverhältnis war $0,96 \pm 0,12$ mg/Unit Heparin; bei 7 Patienten betrug die Ratio weniger als 0,8 mg/U, bei einem Patienten mehr als 1,2 mg/U. Bei insgesamt 2 Patienten kam es zu Blutungskomplikationen, die konservativ beherrschbar waren. Kein Patient, bei dem das Protamin/Heparin-Verhältnis größer als 0,8 mg/U war, hatte eine postoperative Blutung. Bei 32,3 % der Patienten kam es zu einer Bradykardie und in 35 % zur Hypotension, was in 19 % die Gabe von Vasopressoren erforderlich machte. Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod wurden innerhalb 30 Tagen nicht beobachtet. Ob bei TCAR eine Protaminantagonisierung nach Heparinisierung erfolgen soll, ist offen. Die Studie demonstrierte die Sicherheit der Protaminantagonisierung unter den genannten Bedingungen, inwieweit sie mit geringeren Dosen als hier beschrieben durchgeführt werden könnte, sollte geprüft werden.

10.2.13 Carotidisdissektion nach TCAR

Eine der intraoperativen Komplikationen, die bei TCAR gesehen werden, ist die iatrogene Carotidisdissektion. Suh et al. (34) fanden in der *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) Datenbasis der FDA, die von der FDA zur Überwachung von FDA-genehmigten Devices unterhalten wird, 58 gemeldete Fälle von Carotidisdissektion in Zusammenhang mit der Anwendung des *Silk Road Medical's ENROUTE Transcarotid Neuroprotection Systems*. Die

Platzierung der Schleuse war die häufigste Ursache (n = 34; 58,6 %), gefolgt von Drahtmanipulationen (n = 5; 8,6 %). Fast alle Dissektionen (n = 55; 94,8 %) wurden intraoperativ erkannt, 3 postoperativ. Bei 52 Patienten lagen ausreichende Informationen zur Versorgung vor. 40 Dissektionen bedurften keines zusätzlichen Zugangs, bei 12 kam es zu 2 oder mehr zusätzlichen Zugangsversuchen. Insgesamt mussten 24 von 52 Interventionen zum offenen Vorgehen konvertiert werden. Bei zwei der intraoperativ versorgten Patienten kam es zum Schlaganfall. Zwei Dissektionen wurden erst postoperativ bei Routinekontrollen entdeckt, sie wurden mittels CEA behandelt. Ein dritter Patient wurde 4 Tage nach TCAR bei Dissektion mit einem kontralateralen Schlaganfall aufgenommen. Inwieweit die MAUDE-Datenbasis die tatsächliche Dissektionsrate bei TCAR widerspiegelt, wurde offengelassen und darf bezweifelt werden (Dunkelziffer bei den Meldungen). Nach diesen Daten ist die Carotidisdissektion die häufigste der FDA gemeldeten operativen Komplikation bei TCAR und abhängig von der Zahl der Zugangsversuche.

10.3 Spezielle Indikationen – Halsarterien

10.3.1 Medikamentöse Therapie der asymptomatischen Carotisstenose

Ein Cochrane Review untersuchte den Wert der medikamentösen Therapie bei asymptomatischen Carotisstenosen auf Basis von 34 RCTs und 11.571 Patienten (35). Die Ergebnisse waren: Aspirin (1 Studie, 372 Teilnehmer) kann nicht Schlaganfall, Schlaganfall-bedingten Tod und Progression der Carotisverengung im Vergleich zu Placebo verhindern (oder Nebenwirkungen erhöhen). Antihypertensiva: Es ist ungewiss, ob Metoprolol (1 Studie, 793 Teilnehmer) Schlaganfall oder Schlaganfall-bedingten Tod verhindern kann. Jedoch kann Chlortalidon (1 Studie, 129 Teilnehmer) das Fortschreiten der Carotisverengung verlangsamen im Vergleich zu Placebo. Es ist unklar, ob Lipidsenker (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Probucol, und Rosuvastatin) im Vergleich zu Placebo Schlaganfall (5 Studien, 2.235 Teilnehmer) und Schlaganfall-bedingten Tod (2 Studien, 1.366 Teilnehmer) verhindern können. Die Studien erfassten nicht größere Blutungsereignisse oder Progression der Carotisstenose. Die Folgerung war, dass demnach keine hohe Evidenzgewissheit vorhanden ist (auf Basis randomisierter Studien), die die pharmakologischen Interventionen bei asymptomatischer Carotisstenose unterstützt. Dies bedeutet aber nicht, dass eine medikamentöse Behandlung ineffektiv ist, ischämische zerebrale Ereignisse, Morbidität und Sterblichkeit bei asymptomatischer Carotisstenose zu verhindern. Poorthuis et al. **(36)** analysierten in einer systematischen Übersicht von Studien und Kohortenerhebungen das ipsilaterale ischämische Schlaganfallrisiko bei medikamentös behandelten Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose > 50 %. 73 Studien, die die ipsilateralen Schlaganfallraten bei 28.625 Patienten beschrieben (mit einer Erfassung in den Jahren 1976 bis 2014) wurden eingeschlossen. Insgesamt wurden 1.239 ipsilaterale ischämische Schlaganfälle berichtet während 126.453 Patientenjahren Follow-up. Die Inzidenz eines ipsilateralen Schlaganfalls betrug 0,98 (95 %-CI, 0,93–1,04) pro 100 Patientenjahre (mediane Dauer des Follow-up 3,3 Jahre). Die Inzidenz sank um 24 % mit neuerer Rekrutierungsrate alle 5 Jahre. Die Inzidenzraten eines ipsilateralen ischämischen Schlaganfalls bei moderaten Stenosen waren halb so hoch wie bei schweren Stenosen und waren bei Frauen niedriger. Die

Botschaft war, dass seit Mitte der 1970er-Jahre das Schlaganfallrisiko bei asymptomatischer Carotisstenose kontinuierlich abgenommen hat und heute bei einer asymptomatischen $\geq 50\%$ Stenose 1 auf 100 Patientenjahre bei Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie beträgt. Die medikamentöse Prävention hat sich demnach bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in den letzten Jahrzehnten signifikant verbessert.

Time trend of incidence rate of ipsilateral ischemic stroke

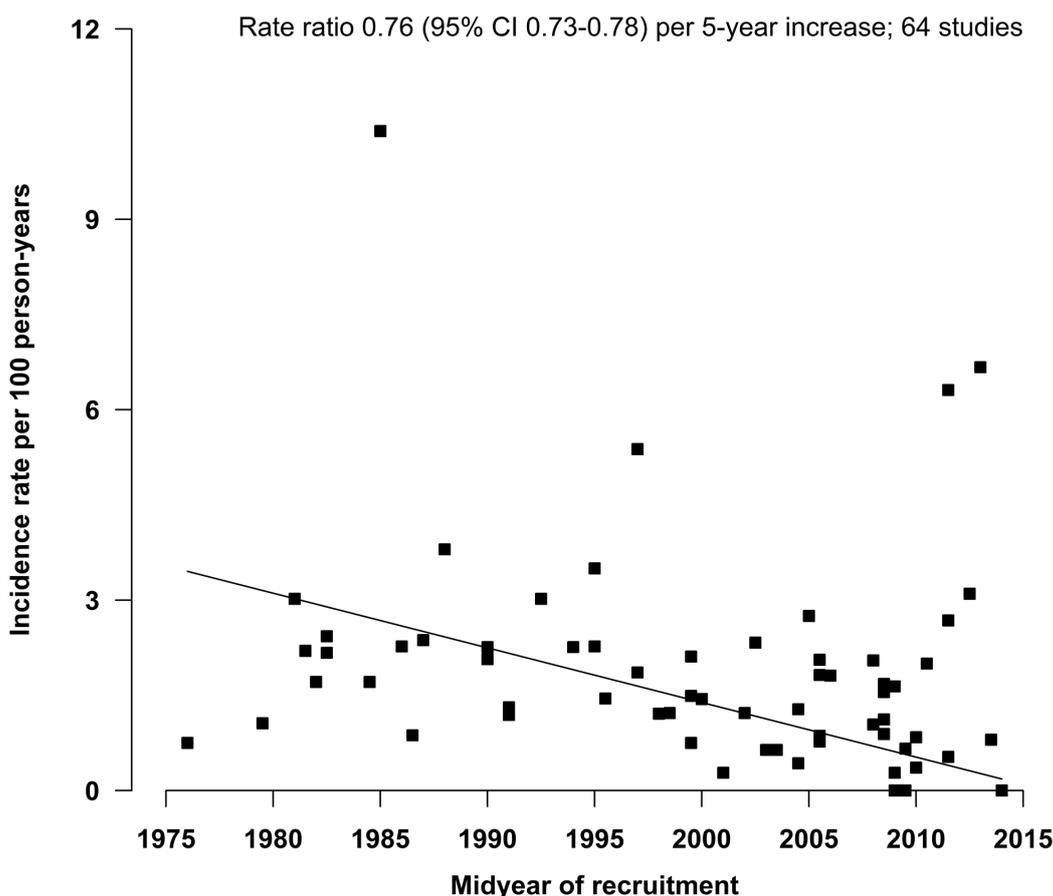


Abb. 10: Zeitlicher Trend in der Inzidenz eines ipsilateralen ischämischen Schlaganfalls bei medikamentös behandelten Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose. Poorthuis MHF et al., Stroke. 2023;54:1735–1749. (36)

Eine Netzwerk-Metaanalyse und systematische Übersicht zur optimalen Therapie der asymptomatischen Carotisstenose legten Gasior et al. (37) vor. Untersucht wurden perioperatives Risiko (innerhalb 30 Tagen) und Langzeitrisiko (30 Tage bis 5 Jahre) von Schlaganfall und Sterblichkeit nach verschiedenen Interventionen bei asymptomatischer Carotisstenose. Traditionelle „best medical treatment“ (BMT) wurde definiert als die Gabe von ausschließlich Thrombozytenaggregationshemmern, „moderne BMT“ als die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern, Antihypertensiva und Lipidsenkern. 17 Studien (14.310 Patienten mit $> 50\%$ Stenose) gingen in die Analyse ein. CEA reduzierte die Odds (OR 1,6) für einen perioperativen Schlaganfall im Vergleich zu CAS. CEA und CAS reduzierten die Odds für Minorschlaganfälle (OR 0,35) und ipsilaterale Schlaganfälle (OR 0,27) vs. beste medikamentöse Behandlung (alle BMT). CEA reduzierte die Odds von

Majorschlaganfällen und kombiniertem Schlaganfall/Tod vs. traditionelle BMT. Jedoch gab es keine Unterschiede zwischen CEA und moderner BMT (nach dem Jahr 2000). CAS reduzierte die Odds für perioperativen Herzinfarkt (OR 0,49) und Hirnnervenschädigung (OR 0,07) vs. CEA. Moderne BMT führte zu einer ähnlichen Reduktion von Majorschlaganfall, kombiniertem Schlaganfall und Tod im Vergleich zu CEA + BMT. Subgruppen, die von einer Intervention noch profitieren könnten, bleiben zu definieren.

Kommentar: Der Rückgang des ischämischen Schlaganfallrisikos bei medikamentös behandelten Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose demonstriert, dass die moderne medikamentöse Therapie die meisten Patienten genügend vor einem Schlaganfall schützt, ohne Carotisintervention. Risikogruppen, die trotz medikamentöser Therapie ein hohes ipsilaterales Schlaganfallrisiko haben, müssen in Zukunft genauer definiert werden.

10.3.2 Carotisstenose nach Strahlentherapie für Kopf- und Halstumore

Bei Patienten mit Strahlentherapie wegen Kopf- und Halskarzinomen besteht ein erhöhtes Risiko für eine Carotisstenose. Leitlinienempfehlungen, inwieweit diese Patienten nach Radiatio hinsichtlich einer Carotisstenose gescreent werden sollten, gibt es nicht. Carpenter et al. (38) berichteten hierzu die größte bisherige Kohortenstudie an Patienten mit Kopf-Halskarzinomen, die nach Strahlentherapie langfristig hinsichtlich der Entwicklung einer Carotisstenose nachuntersucht wurden. Es handelte sich um 628 Patienten, bei denen die Strahlentherapie in kurativer Intention erfolgte, mediane Nachbeobachtungszeit 4,8 Jahre. 97 Patienten wurden für mehr als 10 Jahre beobachtet. Die 10 Jahres-Inzidenz für asymptomatische, symptomatische oder Komposit-Carotisstenosen (asymptomatisch oder symptomatisch) betrug 29,6 %, 10,1 % und 27,2 %. Ein Dosis-Antwort-Effekt für eine asymptomatische Carotisstenose wurde bereits bei einer Strahlendosis von ≥ 10 Gy nachgewiesen. Insgesamt wurden 108 Patienten mit Carotisstenose nachuntersucht (17 %), 28 mit Schlaganfall (4 %), 22 mit TIA (4 %) und 45 mit irgendeinem Schlaganfall oder TIA (7 %). Ein Stenting erfolgte bei 16 Patienten, eine CEA bei 8. Die Folgerung ist, Patienten mit Strahlentherapie wegen Kopf-Hals-Karzinomen einem regelmäßigen Screening für eine Carotisstenose zu unterziehen.

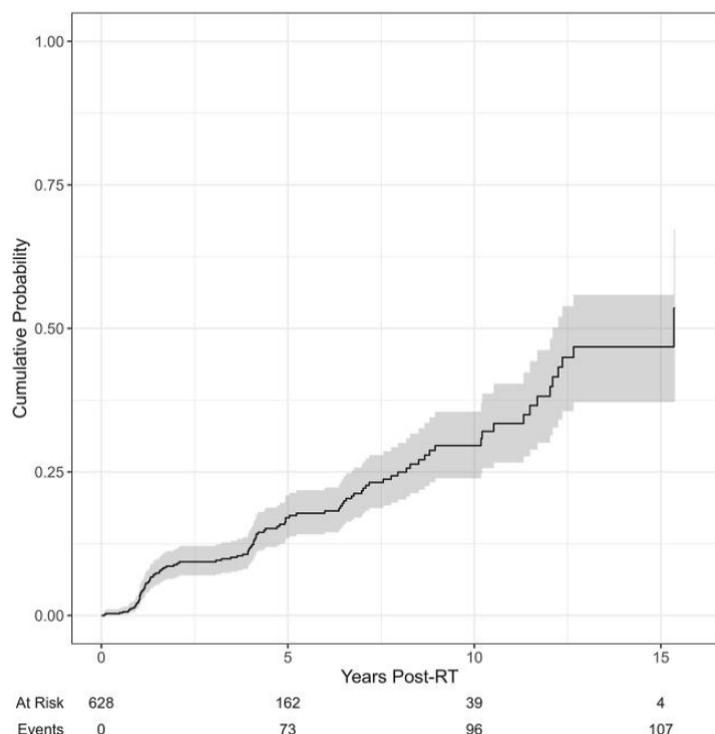


Abb. 11: Kumulative Inzidenz einer asymptomatischen Carotisstenose bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen nach Strahlentherapie (RT). Carpenter DJ et al., Cancer. 2023 Oct 28. Epub ahead of print. (38)

Kommentar: Patienten mit Strahlentherapie wegen Kopf-Hals-Karzinomen haben ein hohes Risiko für eine Carotisstenose und sollten einem regelmäßigen Carotisscreening unterzogen werden.

10.3.3 Langzeitoutcome nach Halsarteriendissektion

Es wird geschätzt, dass die Dissektion der Halsarterien (A. carotis und A. vertebralis) für 15 % bis 25 % der ischämischen Schlaganfälle bei Patienten unter 45 Jahren verantwortlich ist und ungefähr 2,5 % aller Schlaganfälle verursacht. Über das Langzeit-Outcome von 39 Patienten mit akuter zervikaler Arteriendissektion (CAD), 25 der A. carotis interna und 14 der A. vertebralis, berichteten Janjuli et al. (39) in einer retrospektiven Studie. Es handelte sich um 34 Patienten mit spontaner und 5 Patienten mit traumatischer Dissektion. Das mittlere Alter der Kohorte betrug 54,2 Jahre, die mittlere Zeit zwischen Symptombeginn und Krankenhausvorstellung 4,3 Tage. Die häufigsten Symptome bei Carotis interna-Dissektion waren unilaterale Schwäche (44 %), Kopfschmerz (44 %), verwaschene Sprache (36 %) und Fazialislähmung. Bei Vertebralisdissektion wurden Kopfschmerz (35,7 %), Nackenschmerz (35,7 %), Schwindel (28,6 %) und Ataxie (14,3 %) beobachtet. Die bildgebende Diagnostik bestand aus CTA (48,7 %), MRA (41 %) und Duplexultraschall (10,2 %). Von den Patienten mit Carotidisdissektion hatten 57 % eine schwere Stenose, 24 % eine moderate und 20 % eine geringe Stenose. Alle Patienten wurden konservativ mit Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. Bei 33 (84,6 %) Patienten war ein Langzeit-Follow-up möglich. 30 Patienten berichteten über ein komplette Symptommfreiheit, 3 über persistierende Symptome. Bei 4 Patienten kam es 3–8 Wochen nach Entlassung zu frühen rezidivierenden Symptomen. Insgesamt lässt sich die große Mehrzahl der

Patienten mit Halsarteriendisektion konservativ mit gutem Langzeitergebnis behandeln.

Kommentar: Bei Patienten mit Halsarteriendisektion ist die konservative Therapie mit Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmern die Methode der Wahl.

10.3.4 Schlaganfall bei Halsarteriendisektion und LVO

Über die mechanische Thrombektomie bei Halsarterien-Dissektions-bedingtem Schlaganfall berichteten Favruzzo et al. (40). Es handelte sich um Patienten mit extrakranieller Dissektion und intrakraniellem Verschluss der vorderen Zirkulation („Large Vessel Occlusion“, LVO) mehr als 2 cm oberhalb der Carotisbifurkation. Ausgeschlossen waren Patienten mit intrakraniellen, traumatischen und iatrogenen Dissektionen (Komplikationen nach endovaskulären Prozeduren) sowie Dissektionen der A. carotis communis. In einer 6-Jahresperiode wurden in diesem Zentrum insgesamt 375 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und LVO mittels mechanischer Thrombektomie behandelt, darunter befanden sich 20 (5,3 %) Patienten mit Halsarteriendisektion (16 Patienten mit Carotis interna-Dissektion und 4 mit Vertebralarteriendisektion). Die Ergebnisse der mechanischen Thrombektomie bei Halsarteriendisektion wurden denen bei den übrigen Patienten mit LVO gegenübergestellt. Bei Patienten mit Halsarteriendisektion waren Tandemokklusionen häufiger (65,0 % vs. 14,4 %) und eine Allgemeinanästhesie war häufiger notwendig (70,0 % vs. 27,9 %). Die Rekanalisation gelang in 100 % vs. 88,5 % und das funktionelle Outcome nach 3 Monaten war besser (modified Rankin Scale 85 % vs. 62,0 %, $p = 0,038$) im Vergleich zu den übrigen Patienten ohne Dissektion. Besonders hervorgehoben wurde, dass es bei der Thrombektomie nicht zu einer Platzierung des Katheters im falschen Lumen kam, mit potenzieller Perforation der dissezierten Arterie. Zwar stellt die mechanische Thrombektomie bei Patienten mit LVO und Halsarteriendisektion eine technische Herausforderung dar, aber die Daten belegen, dass Patienten mit LVO-Schlaganfall von der mechanischen Thrombektomie nicht ausgeschlossen werden sollten, wenn gleichzeitig eine Halsarteriendisektion vorliegt.

Kommentar: Die mechanische Thrombektomie stellt bei Schlaganfallpatienten mit Halsarteriendisektion und Verschluss der großen intrazerebralen Gefäße der vorderen Zirkulation (LVO) ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren dar.

10.3.5 Extrakranielle Aneurysmen der A. vertebralis

Schlaganfälle der hinteren zerebralen Zirkulation sind für 20–25 % aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. Vertebralarterienaneurysmen (VAA) sind eine potenzielle Ursache für diese Art der Schlaganfälle. VAA werden hauptsächlich innerhalb des intrakraniellen Segments der Arterie gefunden. Hingegen sind extrakranielle Dissektionen und Pseudoaneurysmen der A. vertebralis sehr selten und machen nur 1 % der supraaortalen Aneurysmen aus. Primäre Ursache dieser Aneurysmen ist meist ein penetrierendes Halstrauma. Klinisches und chirurgisches Outcome bei Patienten mit extrakraniellen VAA wurden von Akinnusotu et al. (41) in einer systematischen Übersicht dargestellt. Es handelte sich um 84 Patienten, mittleres Alter 42 Jahre, mehrheitlich Männer (71 %). Hauptursache für ein extrakranielles VAA waren, soweit eruierbar, eine

stumpfe (n = 22) oder penetrierende (n = 18) Verletzung. Nackenschmerz (n = 19), ein sich vergrößernder Tumor (n = 14) und ein Befund bei Trauma (n = 11) waren die häufigsten klinischen Symptome. Die Behandlung erfolgte überwiegend endovaskulär (n = 53), bevorzugt mit Flow Diverter (n = 13), Coil-Embolisation (n = 15) und Stents. Bei 16 Patienten wurde eine Ligatur der Arterie vorgenommen und bei 12 ein Bypass angelegt. Die Letalität betrug insgesamt 3,6 %, wobei kein Patient mit endovaskulärer Versorgung verstarb. Aufgrund der geringen Komplikationsrate favorisierten die Autoren das endovaskuläre Vorgehen bei extrakraniellen Vertebralarterienaneurysmen.

10.3.6 TCAR bei Aneurysmen der extrakraniellen A. carotis

Extrakranielle Aneurysmen der A. carotis sind sehr selten, sie machen weniger als 1 % aller peripheren Aneurysmen aus. Abhängig von der Größe führen sie zu neurologischen Symptomen (Hirnnervenlähmungen, Horner-Syndrom) oder verursachen aufgrund von Kompression Symptome wie Schluckstörung oder Schwierigkeiten bei der Atmung. Während bei symptomatischen Aneurysmen die Operationsindikation gegeben ist, wird sie bei asymptomatischen ab einer Größe von 2 cm gesehen. Zu den offenen chirurgischen Behandlungstechniken zählen die Aneurysmaresektion mit Patch-Angioplastie, die Ligatur der A. carotis interna und der extra-intrakranielle Bypass. Über die endovaskuläre Behandlung von 7 Patienten mit extrakraniellem Aneurysma der A. carotis interna bzw. in einem Fall des Carotissinus berichteten Zaidi et al. (42). In allen Fällen wurde das Aneurysma mittels transcarotidaler Stentgraft-Platzierung unter Flussumkehr (TCAR) ausgeschaltet, ohne periinterventionelle neurologische oder andere Komplikationen im 30-Tage-Follow-up. Langzeitergebnisse stehen aber aus. In Anbetracht der nicht geringen chirurgischen Komplikationsrate (einschließlich Hirnnervenschädigung) stellt TCAR bei Aneurysmen der extrakraniellen Carotis eine wichtige Behandlungsoption dar.

10.3.7 Autologe Bifurkations-Interpositions-Grafts

Über den Ersatz der Carotis-Bifurkation mittels autologer Venen bei 51 Patienten berichteten Aspalter et al. (43). Es handelte sich um Patienten mit Carotis-Restenose (n = 32), Aneurysma (n = 11) und Tumor/Trauma (n = 8). In allen Fällen wurde die Bifurkation reseziert und durch ein y-förmiges Veneninterponat ersetzt, das zusätzlich die Versorgung der A. carotis externa gewährleistete. Bei 6 Patienten (11,5 %) kam es postoperativ zu neurologischen Defiziten, die sich bis auf 1 Patienten im weiteren Verlauf behoben. Nach einem medianen Follow-up von 5,2 Jahren wurden 7 signifikante asymptomatische Stenosen der A. carotis interna beobachtet (13,5 %) und 2 Verschlüsse, davon 1 symptomatisch, des Weiteren 2 signifikante asymptomatische Stenosen der A. carotis communis (3,8 %) und 5 signifikante Stenosen (9,6 %) und 7 asymptomatische Verschlüsse (13,5 %) der A. carotis externa. Das Langzeitüberleben in dieser Kohorte war mit 45 % nach 5 Jahren ungünstig. Die Autoren empfahlen dieses Vorgehen deshalb nur bei symptomatischen Patienten, die keine andere Revaskularisationsoption haben.

10.3.8 Abdeckung der A. subclavia bei TEVAR

In einer systematischen Übersicht stellten Wang et al. **(44)** die gegenwärtige Praxis bei der Behandlung der linken A. subclavia (LSA) bei thorakoendovaskulärer Versorgung (TEVAR) von Typ B-Aortendissektionen (TBAD) dar. Basis waren 26 Berichte mit 1.483 Patienten mit einer Erfolgsrate – definiert als Platzierung des Endografts ohne Komplikationen – von 97,8 % und Krankenhaussterblichkeit von 4,9 %. Bei 707 Patienten war bei dem Eingriff der Abgang der LSA abgedeckt worden (47,7 %), bei 326 von ihnen erfolgte simultan (bei TEVAR) oder verzögert eine Revaskularisierung. Die Strategien der LSA-Revaskularisierung umfassten einen offenen Carotis-Subclavia-Bypass bei 96 Patienten und ein endovaskuläres Vorgehen bei 170 Patienten (Chimney-Grafts n = 41; fenestrierte Prothesen n = 129). Bei 44 Patienten wurde die Art der LSA-Revaskularisierung nicht beschrieben. Bei 10 (0,9 %) von insgesamt 1.146 Patienten kam es zu einer Claudicatio im linken Arm, die Schlaganfallrate machte insgesamt 3,3 % aus, 2,7 % bei Patienten mit abgedeckter LSA und 1 % bei Patienten mit nicht-abgedeckter LSA ($p = 0,815$). Bei Patienten mit abgedeckter LSA fand sich kein signifikanter Unterschied, ob eine Revaskularisierung vorgenommen wurde oder nicht. Gleichwohl empfahlen die Autoren die Revaskularisierung, um so das Schlaganfallrisiko zu minimieren, da von den Patienten mit Schlaganfall nach abgedeckter LSA 1 % (2/203) eine Revaskularisierung erhalten hatten und 5/105 (4,8 %) nicht ($p = 0,478$).

Rylski et al. **(45)** berichteten über 118 Patienten, bei denen bei TEVAR die proximale Landezone bis in Zone 2 des Aortenbogens reichte, sodass der Abgang der LSA abgedeckt wurde. In allen Fällen wurde ein Carotis-Subclavia-Bypass angelegt, in elektiven Fällen vor TEVAR, im Notfall danach. Die postoperativen Komplikationen schlossen in 3 % einen linksseitigen Schlaganfall ein, sowie eine Lähmung von N. axillaris, phrenicus und recurrens in 3 %, 2 % und 3 %. Todesfälle im Zusammenhang mit dem Carotis-Subclavia-Bypass wurden nicht beobachtet. Bei 90 von 108 überlebenden Patienten (83 %) betrug die Bypassoffenheitsrate 92 ± 7 % nach 5 Jahren. Es kam zu 9 Bypass-Spätverschlüssen, in einem Fall mit Ischämie der oberen Extremität, die eine LSA-Transposition erforderlich machte, in einem anderen Fall mit Schlaganfall bei embolischem Geschehen. Die übrigen Verschlüsse waren asymptomatisch. Die Autoren wiesen auf die niedrige Komplikationsrate des offenen Carotis-Subclavia-Bypasses hin, die als Referenzwert für endovaskuläre Prothesen angesehen werden sollte, die der gleichen Indikation dienen.

Den Folgen einer LSA-Abdeckung bei TEVAR und akuter Typ B-Aortendissektion gingen Natour et al. **(46)** im Krankengut der VQI der Jahre 2014 bis 2021 nach. Es handelte sich um 501 Patienten, bei 139 (28 %) wurde die LSA vor oder simultan mit TEVAR revaskularisiert, bei 362 (72 %) nicht. Über den Beobachtungszeitraum hinweg nahm der Prozentsatz an LSA-Revaskularisierungen deutlich zu (Abb. 12). Neurologische Schädigungen (postoperative Rückenmarksischämie oder Schlaganfall entwickelten sich bei Patienten mit Revaskularisierung der LSA signifikant seltener als in der Gruppe ohne Revaskularisierung (10 % vs. 20 %; $p < 0,01$). Die Schlaganfallrate betrug 5 % vs. 11 %, die 30-Tage-Letalität ebenfalls 5 % vs. 11 %. In der multivariaten Analyse unterschieden sich aber Patienten mit und ohne Revaskularisierung in der 30-Tage-Letalität und 1-Jahres-Letalität nicht. Diese Studie unterstützt die Empfehlung, die LSA zu revaskularisieren, um neurologischen Komplikationen vorzubeugen.

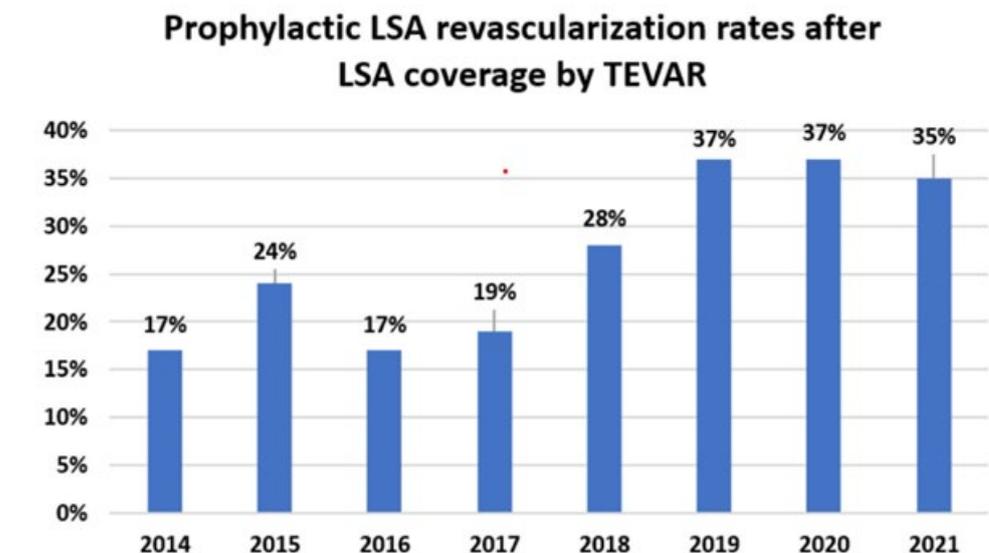


Abb. 12: Anstieg der Revaskularisierungen der linken Arteria subclavia (LSA) bei TEVAR und akuter Typ B-Aortendissektion. Natour AK et al., J Vasc Surg. 2023; 78: 1170–1179. (46)

Kommentar: Bei TEVAR mit Abdeckung des Ostiums der LSA sollte grundsätzlich eine Revaskularisierung der LSA erfolgen, um neurologischen Schäden (Rückenmarksischämie und Schlaganfall) vorzubeugen.

10.3.9 Versorgung von Verletzungen der A. subclavia

Über die Versorgung von 62 Patienten mit Verletzung der A. subclavia oder A. axillaris (32 stumpfe, 30 penetrierende Verletzungen) berichteten Torres et al. (47). Die meisten Patienten waren Männer (85 %), mittleres Alter 32,5 Jahre. Bei 47 % bestand eine Verletzung des Plexus brachialis. Bei 62 % der Patienten war die Arterie verschlossen, bei einer mittleren Ischämiezeit von 12,5 Stunden, bei 24 % lag ein Pseudoaneurysma vor. Alle Patienten mit Verletzung der A. subclavia (n = 37) und 13 von 25 Patienten mit Verletzung der A. axillaris wurden endovaskulär mittels Stentgraft versorgt. Die offene Versorgung bei Verletzung der A. axillaris bestand bei 7 Patienten in einem axillo-brachialen Bypass. Bei Entlassung betrug das amputationsfreie Überleben der Patienten (82 % endovaskulär bzw. 92 % offen) ($p = 0,67$), die Klinikletalität 10 % vs. 8 % und die Amputationsrate 10 % vs. 0 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit waren $4,1 \pm 3,5$ Jahre. Kaplan-Meier geschätzt betrug die primäre Offenheit der Stentgrafts nach 7 Jahren 42 %. Reinterventionen oder Amputationen erfolgten bei den Patienten im Follow-up nicht. Behinderungen waren auf die erlittenen Begleitfrakturen, Weichteil- und Plexusverletzungen zurückzuführen. Die langen präoperativen Ischämiezeiten beruhten auf der Tatsache, dass die meisten Patienten aus weniger spezialisierten Kliniken zunächst in das Zentrum transportiert werden mussten. Es lässt sich folgern, dass für Verletzungen der A. subclavia das endovaskuläre Vorgehen die Methode der Wahl ist. Das Outcome dieser Patienten wird weniger von der Arterienverletzung bestimmt als vielmehr von den Begleitverletzungen (Frakturen/Weichteile/Plexus brachialis).

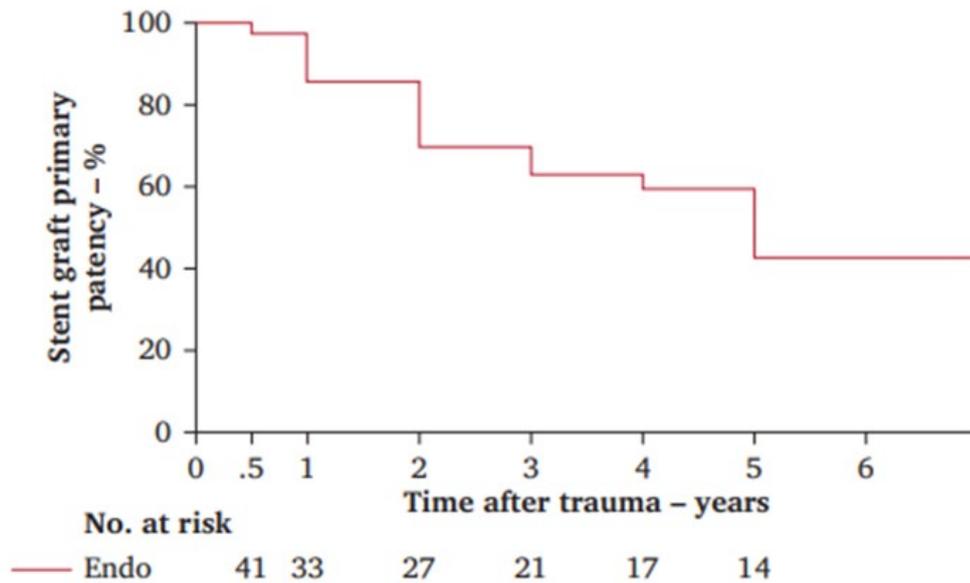


Abb. 13: Stent-Offenheitsrate bei Patienten mit Verletzungen der A. subclavia und axillaris. Torres. IO et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023; 66: 840–847. **(47)**

Kommentar: Bei Verletzungen der A. subclavia ist das endovaskuläre Vorgehen die Methode der Wahl.

10.4 Fazit für die Praxis

- Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose haben eine ähnliche Langzeitsterblichkeit nach CEA.
- Das Follow-up nach Carotisintervention ist von hoher Bedeutung, um Risikopatienten zu identifizieren, die medikamentöse postoperative Behandlung zu verbessern, Restenosen zu erkennen und um damit potenziell Schlaganfall oder TIA nach dem Eingriff zu verhindern.
- Die Ergebnisse der Carotisrevaskularisation sind bei Frauen und Männern nicht signifikant unterschiedlich.
- Das chronologische Alter sollte nicht als eine Kontraindikation zur CEA gelten. Die Kalkulation der Gebrechlichkeit ist der bessere Prädiktor für das Outcome.
- Das perioperative Outcome ist bei Patienten ohne beste medikamentöse Behandlung (BMT, Thrombozytenaggregationshemmung und Statine) signifikant schlechter als bei Patienten mit BMT. BMT ist ein Qualitätsparameter bei Carotisrevaskularisation.
- Bei Patienten, die nach kürzlich vorangegangenem Herzinfarkt zur Carotisrevaskularisation anstehen, sollte der Herzinfarkt kein Kriterium sein, TFCAS zu favorisieren. Zu bevorzugen sind CEA und TCAR bei vergleichbaren Ergebnissen.

- Bei TFCAS soll routinemäßig ein distaler Embolie-Protektionsfilter verwendet werden. Wenn ein Filter nicht sicher platziert werden kann, sollte ein alternativer Zugang zur Carotisrevaskularisation überdacht werden.
- Die Ergebnisse nach TCAR und CEA sind – unter Berücksichtigung der Risikofaktoren der Patienten – in den Registererhebungen weitgehendst vergleichbar.
- Bei der postoperativen Instabilität bei CAS handelt es sich um eine ernste Situation mit negativem Einfluss auf kurz- und langfristiges Überleben.
- Patienten mit CAS sollten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für ≥ 3 Tage vor dem Eingriff erhalten.
- Der Rückgang des ischämischen Schlaganfallrisikos bei medikamentös behandelten Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose demonstriert, dass die moderne medikamentöse Therapie die meisten Patienten genügend vor einem Schlaganfall schützt, ohne Carotisintervention.
- Bei Patienten mit Halsarteriendisektion ist die konservative Therapie mit Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmern die Methode der Wahl.

10.5 Literatur

1. **Solomon Y, Marcaccio CL, Rastogi V, et al. In-hospital outcomes after carotid endarterectomy for stroke stratified by modified Rankin scale score and time of intervention. J Vasc Surg. 2023; 77:529-537.**
2. **Zimmermann M, Larena-Avellaneda A, Rother U, et al. Editor's Choice - Long Term Outcomes After Invasive Treatment of Carotid Artery Stenosis: a Longitudinal Study of German Health Insurance Claims. Eur J Vasc Endovasc Surg 2023; 66:493-500.**
3. **Wadén K, Hultgren R, Kotopouli MI, Gillgren P, Roy J, Hedin U, Matic L. Long Term Mortality Rate in Patients Treated with Carotid Endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2023; 65:778-786.**
4. Kirchhoff F, Eckstein HH; Munich carotid investigation group. Locoregional Anaesthesia and Intra-Operative Angiography in Carotid Endarterectomy: 16 Year Results of a Consecutive Single Centre Series. Eur J Vasc Endovasc Surg 2023;65: 223-232.
5. Chang RW, Pimentel N, Tucker LY, et al. A comparative effectiveness study of carotid intervention for long-term stroke prevention in patients with severe asymptomatic stenosis from a large integrated health system. J Vasc Surg 2023;78: 1239-1247.
6. **Elsayed N, Patel R, Naazie I, Hicks CW, Siracuse JJ, Malas MB. Loss of follow-up after carotid revascularization is associated with worse long-term stroke and death. J Vasc Surg 2023; 77:548-554.**
7. van Dam-Nolen DHK, van Egmond NCM, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Bos D. Sex Differences in Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2023; 54:315-326.
8. **Kremer C, Lorenzano S, Bejot Y, Lal A, et al. Sex differences in outcome after carotid revascularization in symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. J Vasc Surg 2023; 78:817-827.**
9. **Li B, Eisenberg N, Howe KL, Forbes TL, Roche-Nagle G. The Impact of Sex on Outcomes following Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg 2023; 88:210-217.**
10. Venermo M, Mani K, Boyle JR, et al. Editor's Choice - Sex Related Differences in Indication and Procedural Outcomes of Carotid interventions in VASCUNET. Eur J Vasc Endovasc Surg 2023; 66:7-14.
11. **Habib SG, Semaan DB, Hafeez MS, Abdul-Malak OM, Madigan MC, Eslami MH. Trends in mortality and postoperative complications among octogenarian patients undergoing carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2023;78(:132-140.**
12. **Leung YYR, Bera K, Urriza Rodriguez D, Dardik A, Mas JL, Simonte G, Rerkasem K, Howard DPJ. Safety of Carotid Endarterectomy for Symptomatic Stenosis by Age: Meta-Analysis With Individual Patient Data. Stroke 2023; 54:457-467.**
13. Jonsson M, Hammar K, Lindberg M, et al. Editor's Choice - Nationwide Outcome Analysis of Primary Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients Depending on Closure Technique and Patch Type. Eur J Vasc Endovasc Surg 2023; 65:467-473.
14. Perez-Troncoso D, Epstein D, Davies AH, Thapar A. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in symptomatic patients. Br J Surg 2023;110: 193-199.
15. **Nazari P, Golnari P, Ansari SA, Cantrell DR, Potts MB, Jahromi BS. Unplanned readmission after carotid stenting versus endarterectomy: analysis of the United States Nationwide Readmissions Database. J Neurointerv Surg 2023; 15:242-247.**
16. **Anjorin AC, Marcaccio CL, Rastogi V, et al. Statin therapy is associated with improved perioperative outcomes and long-term mortality following carotid revascularization in the Vascular Quality Initiative. J Vasc Surg 2023; 77:158-169.**
17. Bose S, Stonko DP, Pappas GM, Drudi LM, Stoner MC, Hicks CW. Females are less likely to receive best medical therapy for stroke prevention before and after carotid revascularization than males. J Vasc Surg 2023; 77:786-794.
18. Patel RJ, Marmor R, Dakour H, Elsayed N, Ramachandran M, Malas MB. Dual Antiplatelet Therapy Is Associated with Increased Risk of Bleeding and Decreased Risk of Stroke Following Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2023; 88:191-198.
19. Liu KQ, Rangwala SD, Cheng J, Han JS, Ding L, Attenello FJ, Mack W. Carotid artery stenting for asymptomatic stenosis is associated with decreased 30-day readmission at very high volume centers. J Clin Neurosci 2023; 114:1-8.
20. **Ratner M, Rockman C, Chang H, et al. Young patients undergoing carotid stenting procedures have an increased rate of procedural failure at 1-year follow-up. J Vasc Surg 2023; 78:695-701.**

21. Nasr B, Crespy V, Penasse E, et al.; Association Universitaire Pour la Recherche en Chirurgie (AURC) Group. Late Outcomes of Carotid Artery Stenting for Radiation Therapy-Induced Carotid Stenosis. *J Endovasc Ther* 2022; 29:921-928.
22. **Straus S, Moghaddam M, Zarrintan S, Willie-Permor D, Jagadeesh V, Malas M. Modality-specific outcomes of patients undergoing carotid revascularization in the setting of recent myocardial infarction. *J Vasc Surg* 2024; 79:88-95.**
23. Porras-Colon J, Scott CK, Pizano A, et al. Outcomes of carotid stenting in patients with fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2023; 77:829-835.
24. Diana F, Romoli M, Toccaceli G, et al. Emergent carotid stenting versus no stenting for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2023 15:428-432.
25. **Collette SL, Rodgers MP, van Walderveen MAA, et al.; MR CLEAN Registry investigators. Management of extracranial carotid artery stenosis during endovascular treatment for acute ischaemic stroke: results from the MR CLEAN Registry. *Stroke Vasc Neurol.* 2023; 8:229-237**
26. **Farooqui M, Zaidat OO, Hassan AE, et al. Functional and Safety Outcomes of Carotid Artery Stenting and Mechanical Thrombectomy for Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke With Tandem Lesions. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(3): e230736.**
27. **Wang SX, Marcaccio CL, Patel PB, Giles KA, Soden PA, Schermerhorn ML, Liang P. Distal embolic protection use during transfemoral carotid artery stenting is associated with improved in-hospital outcomes. *J Vasc Surg* 2023; 77:1710-1719.**
28. **Khan MA, Abdelkarim A, Elsayed N, Chow CY, Cajas-Monson L, Malas MB. Evaluating postoperative outcomes in patients with hostile neck anatomy undergoing transcrotid artery revascularization versus transfemoral carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2023; 77:191-200.**
29. **Zarrintan S, Elsayed N, Patel RJ, Clary B, Goodney PP, Malas MB. Propensity-Score Matched Analysis of Three Years Survival of Trans Carotid Artery Revascularization Versus Carotid Endarterectomy in the Vascular Quality Initiative Medicare-Linked Database. *Ann Surg* 2023; 278:559-567.**
30. **Liang P, Cronenwett JL, Secemsky EA, et al. Risk of Stroke, Death, and Myocardial Infarction Following Transcarotid Artery Revascularization vs Carotid Endarterectomy in Patients With Standard Surgical Risk. *JAMA Neurol* 2023; 80:437-444.**
31. **Elsayed N, Chow C, Ramachandran M, Al-Nouri O, Motaganahalli RL, Malas MB. Hemodynamic instability predicts in-hospital and 1-year mortality after transcrotid artery revascularization and transfemoral carotid stenting. *J Vasc Surg* 2023; 78:446-453.**
32. **Marcaccio CL, Patel PB, Rastogi V, et al. Efficacy and safety of single versus dual antiplatelet therapy in carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2023; 77:1434-1446.**
33. Kanitra JJ, Bjorklund RL, Clausen DJ, Hayward RD, Paxton RA, Haouilou JC. Protamine use in transcrotid arterial revascularization. *Vascular* 2023; 31:312-316.
34. Suh D, Ma Y, Newton DH, Amendola MF, Lavingia KS. Carotid artery dissections from transcrotid artery revascularization as reported by the Food and Drug Administration. *Vascular* 2023 Aug 8:17085381231194410. Epub ahead of print.
35. Clezar CN, Flumignan CD, Cassola N, Nakano LC, Trevisani VF, Flumignan RL. Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023 ;8(8):CD013573.
36. **Poorthuis MHF, Solomon Y, Herings RAR, et al. Temporal Trends and Determinants of Stroke Risk in Patients With Medically Treated Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 2023; 54:1735-1749.**
37. **Gasior SA, O'Donnell JPM, Davey M, et al. Optimal Management of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65:690-699.**
38. **Carpenter DJ, Patel P, Niedzwiecki D, et al. Long-term risk of carotid stenosis and cerebrovascular disease after radiation therapy for head and neck cancer. *Cancer* 2023 Oct 28. doi: 10.1002/cncr.35089. Epub ahead of print.**
39. Janquli M, Selvarajah L, Moloney MA, Kavanagh E, O'Neill DC, Medani M. Long-term outcome of cervical artery dissection. *J Vasc Surg* 2023; 78:158-165.
40. **Favruzzo F, De Rosa L, Salimbeni AF, et al. Mechanical Thrombectomy in Cervical Artery Dissection-Related Stroke. *World Neurosurg* 2023 Jun 30: S1878-8750(23)00898-7. doi: 10.1016/j.wneu.2023.06.119. Epub ahead of print.**
41. Akinnusotu O, Bhatti AUR, Ghaith AK, et al. Outcomes following surgical and endovascular treatment of extracranial vertebral artery aneurysms (VAA): a systematic evaluation of the literature. *Neurosurg Rev* 2023; 46:260.

42. **Zaidi ST, George MJ, Cambiagli T, Saqib N, Miles D, Wang S, Harlin S. Transcarotid stenting of extracranial carotid artery aneurysm with covered stents and flow reversal. J Vasc Surg Cases Innov Tech 2023; 9:101347.**
43. Aspalter M, Bako T, Hitzl W, Enzmann FK, Hölzenbein TJ, Seitelberger R, Linni K. Long-Term Results of Autologous Bifurcated Carotid Artery Reconstructions. Ann Vasc Surg 2023;92: 93-103
44. **Wang C, Pozzoli A, von Segesser LK, Berdajs D, Tozzi P, Ferrari E. Management of left subclavian artery in type B aortic dissection treated with thoracic endovascular aorta repair. J Vasc Surg 2023;77: 1553-1561.**
45. Rylski B, Matzdorf M, Kondov S, Czerny M. Outcome of Revascularizing the Left Subclavian Artery via Carotid-Subclavian Bypass. Thorac Cardiovasc Surg 2023 May 31. doi: 10.1055/s-0043-1769101. Epub ahead of print.
46. **Natour AK, Shepard A, Onofrey K et al. Left subclavian artery revascularization is associated with less neurologic injury after endovascular repair of acute type B aortic dissection. J Vasc Surg 2023; 78: 1170-1179.**
47. **Torres IO, Lourenço de Andrade RC, Apoloni R, et al. Editor's Choice - In Hospital and Long Term Outcomes After Repair of Subclavian and Axillary Artery Injuries. Eur J.**

11 PAVK: OPERATIV

11.1 Einleitung

11.2 Aortoiliakales Segment

11.2.1 Aortobifemoraler Bypass

11.2.1.1 Technik als Prognosekriterium

11.2.1.2 Aortoiliakale PAVK und Nierentransplantation

11.2.2 Geschlechtsunterschiede bei offener Revaskularisation

11.2.3 Neue Daten zu etablierten Methoden

11.2.4 Prognoseermittlung durch Machine Learning

11.2.5 Einschränkung des iliakalen Blutflusses bei Leistungssportlern

11.3 Infringuinales Segment

11.3.1 Offen versus endovaskulär

11.3.2 Supragenualer Bypass: autolog vs. alloplastisch

11.3.3 Qualitätskontrolle nach Bypass: intraoperative DSA

11.3.4 Xenograft

11.3.5 Obturatorbypass

11.4 Infrapopliteales Segment

11.4.1 Prognose eines infrapoplitealen Venenbypass

11.4.2 Technische Besonderheiten der infrapoplitealen Revaskularisation

11.5 Innovationen

11.5.1 Tissue engineering klinisch relevant: Human Acellular Vessel (HAV)

11.5.2 Neue Technik

11.6 Perioperatives Management

11.6.1 Voyager PAD – Ergebnisse für Bypasschirurgie

11.6.2 Prognosefaktor Anämie bei infringuinalem Bypass

11.6.3 Prognosefaktor Rauchen bei infringuinalem Bypass

11.6.4 Perioperatives Management bei Bypass der unteren Extremität – State-of-the-Art

11.7 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Keine.

11.1 Einleitung

Die operative Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) umfasst alle Möglichkeiten einer arteriellen Gefäßrekonstruktion, die eine Verbesserung der Perfusion ermöglichen und bei denen ein offen gefäßchirurgischer Zugang verwendet wird. Die offene und – im Unterschied zur endovaskulären Alternative – konventionelle Gefäßchirurgie bildet die Basis für die effektive Revaskularisation als Ziel der Behandlung der PAVK. Die Methoden, Indikationen, Prognose und Ergebnisse der konventionellen, offenen Gefäßchirurgie zur Revaskularisation bei PAVK sind im Jahr 2024 gut bekannt. Trotz weiterer Fortschritte der endovaskulären Verfahren einer Revaskularisation bleiben die etablierten Methoden der offenen Gefäßchirurgie in Anwendung: (Thromb)endarteriektomie, Bypass (oder Interponat), Thromb- und/oder Embolektomie (Fogarty-Maneuver) und – in bestimmten Indikationen – Ringdesobliteration oder seltene weitere Methoden (vgl. Beeinträchtigungen der iliakalen Blutströmung bei Ausdauersportlern). Das betrifft vor allem die Technik der Operation einschließlich der Auswahl des optimal geeigneten Gefäßersatzmaterials. Da die meisten Methoden seit langem erprobt sind und sich bewährt haben, sind rezente Arbeiten zu Techniken der offenen Gefäßchirurgie eher selten. Allerdings müssen die Ergebnisse und daher auch ggf. die Indikationen der offenen Operationen in Anbetracht der sich stetig weiterentwickelnden endovaskulären Verfahren ständig überprüft werden. Die Möglichkeiten einer Kombination konventioneller, offen gefäßchirurgischer mit endovaskulären Methoden der Revaskularisation (sogenannte Hybrid-Operationen) sind bis dato nicht ausreichend untersucht.

Die inhaltliche Gliederung folgt im Wesentlichen den anatomischen Regionen. Innovationen betreffen das faszinierende Gebiet des Bioengineerings, wobei tatsächlich humane Gefäße als realistisches Ziel erscheinen! Hier liegt tatsächlich ein weiterer Aspekt, warum, zu Recht, die offenen Operationsverfahren und die Expertise in deren Beherrschung unverzichtbar sind und bleiben werden. Dem perioperativen Management ist traditionell der letzte Abschnitt gewidmet, wobei die Bedeutung der hier präsentierten Arbeiten kaum hoch genug bewertet werden kann.

11.2 Aortoiliakales Segment

Aktuell – innerhalb des vergangenen Jahres – wurden vor allem Arbeiten publiziert, die sich mit spezifischen Aspekten offen gefäßchirurgischer Methoden zur Revaskularisation im aortoiliakalen arteriellen Segment beschäftigen. Ob die Konfiguration der proximalen Anastomose die Prognose des aortobifemorale Bypass bestimmen könnte, wurde ebenso untersucht wie die Bedeutung dieses klassischen und am besten etablierten Verfahrens der operativen Therapie der schweren aortoiliakalen PAVK für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Nierentransplantation benötigen würden. Geschlechtsabhängige Unterschiede bei offenen aortoiliakalen Revaskularisationen wurden anhand der VQI-Daten ermittelt. Alternativen der aortoiliakalen Revaskularisation betreffen die Möglichkeiten mit autologem Material, die extraanatomischen Bypass-Verfahren und – eigentlich heute sehr selten geworden, aber dennoch wertvoll – die offene Endarteriektomie. Alle drei waren Gegenstand rezenter Publikationen. Schließlich komplettieren zwei Arbeiten zur Einschränkung der

Blutströmung im iliakalen Segment bei Ausdauersportlern des Hochleistungsbereiches die Systematik auf diesem Gebiet.

11.2.1 Aortobifemoraler Bypass

11.2.1.1 Technik als Prognosekriterium

Ergebnisse nach aortobifemoralem Bypass in Abhängigkeit von der Konfiguration der proximalen Anastomose

Der aortobifemorale Bypass (ABF) bleibt eine der wichtigsten offen gefäßchirurgischen Methoden der Revaskularisation für komplexe Verschlussprozesse des aortoiliakalen Segmentes. Immer noch mit der längsten Offenheitsrate, ist der ABF nach Ausschöpfung aller endovaskulären Therapiemöglichkeiten die ultima ratio und häufig Teil einer sogenannten Mehretagen-Revaskularisation. Obwohl technische Details und auch Prognosekriterien über Jahrzehnte verfeinert und auch in rezenten Untersuchungen publiziert wurden (vgl. Angio Update 2021–2023), sind grundlegende Fragen bis dato nicht hinreichend geklärt. Dazu gehört die Frage nach der optimalen Konfiguration der proximalen Anastomose. Nach welchen Kriterien sollte evtl. eine End-zu-End (EE)- oder Seit-zu-End (SE)-Anastomose bevorzugt werden? Shah et al. haben die Ergebnisse nach ABF in Abhängigkeit von der Konfiguration der proximalen Anastomose anhand der Datenbank des Registers der Vascular Quality Initiative für ABF-Operationen, die zwischen 2009 und 2020 durchgeführt wurden, analysiert (1). Mittels univariater und multivariater logistischer Regressionsanalyse wurden die perioperativen und 1-Jahres-Ergebnisse zwischen EE- und SE-Konfigurationen verglichen. Von den 6.782 Patienten (medianes Alter 60 [interquartile range 54–66] Jahre) mit ABF hatten 3.524 (52 %) eine proximale EE- und 3.258 (48 %) eine proximale SE-Anastomose. Postoperativ konnten die Patienten der SE-Kohorte häufiger im Operationssaal extubiert werden (80,3 % vs. 77,4 %; $p < 0,01$), hatten weniger Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (8,8 % vs. 11,5 %; $p < 0,01$) und benötigten weniger Kreislaufunterstützung (15,6 % vs. 19,1 %; $p < 0,01$). In der SE-Kohorte war allerdings die Rate der unerwarteten frühpostoperativen Revisionen höher (10,2 % vs. 8,7 %; $p = 0,037$) im Vergleich mit der EE-Konfiguration. Nach einem Follow-up von 1 Jahr war die primäre Offenheitsrate in der SE-Kohorte signifikant niedriger (87,5 % vs. 90,2 %; $p < 0,01$), und die Rate an Bypassrevisionen war höher (4,8 % vs. 3,1 %; $p < 0,01$), ebenso wie die Rate des Auftretens einer Claudicatio intermittens (11,6 % vs. 9,9 %; $p < 0,01$). Die SE-Konfiguration war sowohl in der univariaten (1,6 % vs. 0,9 %; $p < 0,01$) als auch in der multivariaten Analyse (Odds Ratio 1,95, Konfidenzintervall 1,18–3,23; $p < 0,01$) signifikant assoziiert mit einer höheren 1-Jahres-Rate der Majoramputation.

Kommentar: Die Differenzialindikation für eine proximale EE- vs. SE-Anastomose sollte auch die Verschlussprozesse oder noch vorhandenen Stromgebiete der A. mesenterica inferior und der Aa. iliacae internae berücksichtigen. Darüber hinaus ist hämodynamisch eine EE-immer günstiger als seine SE-Anastomose. Die Kaliberadaptation lässt sich bei Inkongruenz, etwa bei sehr schmalkalibriger Aorta, immer durch eine SE-Konfiguration optimal ausgleichen. Schließlich sind technische Aspekte einschließlich der Notwendigkeit einer sicheren Separation der Anastomose und des Prothesenbypass von den Intestina weitere entscheidende Kriterien für die Wahl

der proximalen Konfiguration der Anastomose. Die SE-Anastomose schien nach den Daten der hier vorliegenden Studie die Physiologie peri- und unmittelbar postoperativ weniger zu beeinträchtigen, während nach EE-Anastomose scheinbar in besseren die 1-Jahres-Ergebnissen resultierten. Es handelt sich hier tatsächlich um die bisher umfangreichste Populations-basierte Studie zum Vergleich der Ergebnisse des AFB in Abhängigkeit von der proximalen Anastomosenkonfiguration. Längerfristige Ergebnisse nach Fortsetzung des Follow-ups halten die Autoren der Studie mit recht für erforderlich um die optimale Anastomosenkonfiguration zu ermitteln.

11.2.1.2 Aortoiliakale PAVK und Nierentransplantation

Aortobifemoraler Bypass bei KandidatInnen für eine Nierentransplantation: Erfahrung über 10 Jahre

Bei ausgeprägter kalzifizierender Wanddegeneration im aortoiliakalen arteriellen Segment kann primär eine Gefäßrekonstruktion indiziert sein und durchgeführt werden, um bei gleichzeitiger terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialysepflicht ggf. eine Nierentransplantation zu ermöglichen. Bonnin et al. führten eine retrospektive Studie durch mit dem Ziel, die Ergebnisse der Anlage eines aortobifemoralen Bypass (ABFB) bei Kandidaten für eine Nierentransplantation zu analysieren **(2)**. Primärer Endpunkt waren die 30-Tage-Mortalität und -Morbidity. Sekundärer Endpunkt war der Zugang zur Warteliste auf eine Nierentransplantation. Insgesamt wurden 22 ABFBs implantiert: 10 ABFBs bei asymptomatischen Patienten mit schwerer zirkumferenter aortoiliakaler Kalzifikation ohne hämodynamische Relevanz und 12 ABFBs bei symptomatischen Patienten, bei denen die aortoiliakalen Kalzifikationen eine Claudicatio oder eine kritische Ischämie verursachten. Die 30-Tage-Mortality betrug 0%. Die 30-Tage-Morbidity belief sich auf 22,7%: in der asymptomatischen Gruppe traten 1 femorales Hämatom und 1 retroperitoneales Hämatom auf, das eine chirurgische Drainage erforderte, und in der symptomatischen Gruppe trat in 2 Fällen eine mesenteriale Ischämien auf, die jeweils eine Darmresektion erforderlich machte und ein femorales Hämatom auf, das ebenfalls eine chirurgische Drainage erforderte. Von den 22 Patienten, konnten 20 auf die Warteliste für eine Nierentransplantation übernommen werden (Abb. 1), und 8 Patienten erhielten eine Nierentransplantation, inklusive 3 Living-Donor Transplantationen (Abb. 2). Die aortoiliakale Revaskularisation mittels ABFB kann somit eine Option sein, um schwere atherosklerotische Kalzifikationen als Kontraindikation für eine Nierentransplantation zu überwinden.

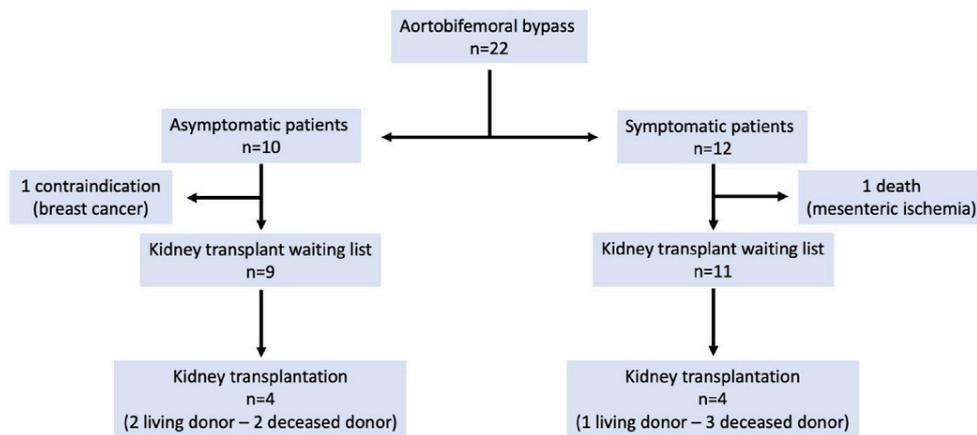


Abb. 1: Ergebnisse der Anlage eines ABFB bei KandidatInnen für eine Nierentransplantation. Bonnin et al., Transpl Int. 2023; 37:12085. (2)

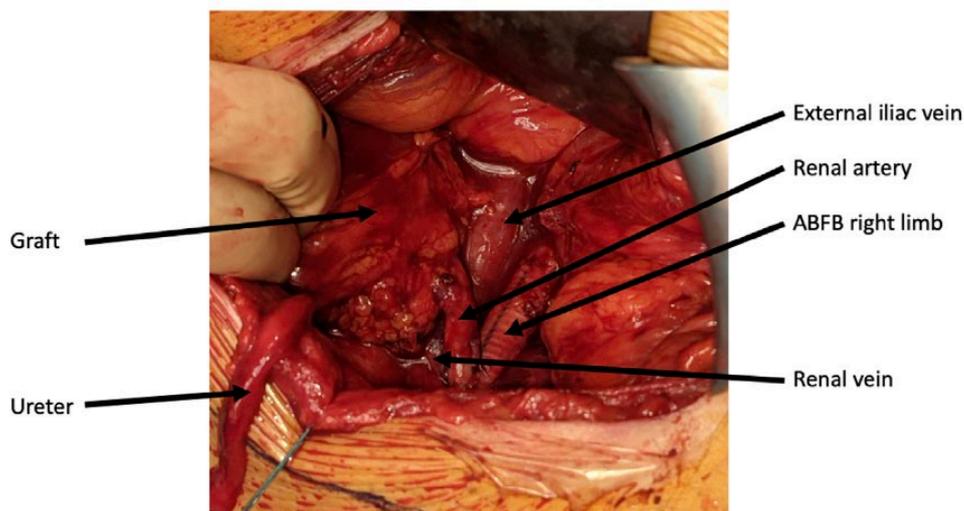


Abb. 2: Intraoperativer Situs bei einer Living Donor Nierentransplantation mit arteriellem Anschluss an den rechten Schenkel eines ABFB. Bonnin et al., Transpl Int. 2023; 37:12085. (2)

11.2.2 Geschlechtsunterschiede bei offener Revaskularisation

Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit operativer Therapie wegen aortoiliakaler PAVK

Die PAVK betrifft männliche sehr viel häufiger als weibliche Patienten. Unterschiedliche Ergebnisse nach EVAR oder nach endovaskulärer Therapie der kritischen Extremitätenischämie sind quantifiziert worden. Lombardi et al. haben das Ziel verfolgt, eventuell vorliegende geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse einer offen gefäßchirurgischen Therapie der aortoiliakalen PAVK objektiv zu quantifizieren (3). Analysiert wurden die Daten der Vascular Quality Initiative (VQI) für Patienten mit aortoiliakaler PAVK, die zwischen 2012 und 2019 einen aortobifemorale Bypass oder eine Thrombendarteriektomie (TEA) erhalten hatten und für die ein Follow-up von mindestens einem Jahr vorlag. Mit einem binomialen

Regressionsmodell wurden geschlechtsabhängige Risikodifferenzen (risk differences – RDs) hinsichtlich der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität und des Extremitätenerhaltes in denselben Zeiträumen berechnet. Zusätzlich wurde die Inzidenz chirurgischer Komplikationen, wie Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes (> 10 Tage), Reoperationen und Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Erhöhung der Kreatininkonzentration von > 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert), erfasst. Mittels inverser Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung wurden demografische und Krankheits-anamnestische Charakteristika standardisiert. Für die Analyse der oben genannten klinischen Ergebnisse wurden multivariate logistische Regressionsmodelle verwendet, um bekannte Confounder zu kontrollieren. Von den 16.218 Patienten der VQL-Datenbank während des Studienzeitraumes waren 6.538 (40,3 %) weiblich. Das mittlere Alter, BMI und Rassenzugehörigkeit unterschieden sich nicht zwischen beiden Geschlechtern. Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied der Mortalität männlicher und weiblicher Patienten bis zum 30. postoperativen Tag gefunden wurde, hatten weibliche Patienten eine erhöhte rohe 1-Jahres-Mortalität mit einer RD von 0,014 (95 %-Konfidenzintervall 0,01–0,02; $p < 0,001$). Bei männlichen Patienten trat häufiger eine Störung der postoperativen Nierenfunktion auf, mit einer RD -0,02 (95 %-Konfidenzintervall -0,03 bis -0,01; $p < 0,001$). Die Mortalität der weiblichen Patienten war also nach offen gefäßchirurgischen Eingriffen entsprechend dem hier angewendeten gewichteten Modell noch nicht nach 30 Tagen, wohl aber nach 1 Jahr statistisch signifikant erhöht. Männliche haben gegenüber weiblichen Patienten eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Beeinträchtigung der postoperativen Nierenfunktion. Postoperative Komplikationen wie verlängerter Krankenhausaufenthalt, Reoperationen oder Wundheilungsstörungen wiesen, ebenso wie die der Extremitätenerhalt, nach einem Jahr keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. Die Ursachen für die ermittelten geschlechtsspezifischen Unterschiede sollten Gegenstand weiterer Studien mit entsprechendem Fokus sein.

11.2.3 Neue Daten zu etablierten Methoden

Die folgenden drei Studien betreffen etablierte Methoden der offenen Gefäßchirurgie im aortoiliakalen Segment. Die bis dato umfangreichste Arbeit zur Verwendung von Armvenen als autologes Material für iliakofemorale Bypässe zeigt die Erfahrungen einer brasilianischen Arbeitsgruppe und lotet die Möglichkeiten aus. Die direkte Rekonstruktion des aortoiliakalen Segments mittels TEA ist anspruchsvoll und zugunsten von Bypassverfahren und vor allem der endovaskulären Therapie heute nur noch selten indiziert. Daher sind aktuelle Daten zu diesem Verfahren von besonderem Interesse. Schließlich sind bei ausgeprägter PAVK und entsprechender Risikokonstellation extraanatomische Verfahren mitunter die optimale Lösung für die Patienten.

Iliakofemoraler Bypass mit Armvenen als effektive und sichere autologe Alternative zur Revaskularisation chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie

Die Verwendung von autologem Material, also von eigenen Venen für iliakofemorale Rekonstruktionen ist vor allem für die Therapie von Protheseninfektionen etabliert. Neben der V. femoralis sind auch Armvenen als Alternative beschrieben worden, allerdings als Fallberichte und für verschiedene Indikationen. Als Indikation zur primären, prophylaktischen Verwendung von

autologem Material gelten infektgefährdete Situationen, wozu per se auch die CLTI, wegen des erhöhten Risikos einer Protheseninfektion, zählt. In einer multizentrischen, retrospektiven Kohorten-Studie untersuchten Giusti et al. 53 konsekutive iliakofemorale Bypässe mit Armvenen als alternativem mit alternativem Material (4). Die Patienten wurden zwischen November 2013 und November 2021 ausschließlich wegen CLTI bei aortoiliakaler PAVK mit TASC-II C- und D-Läsionen und erhöhtem Risiko für postoperative Infektionen behandelt. Die demografischen und klinischen Daten sowie die Ergeputationsfreie Überleben (amputation-free survival - AFS) und schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen (major adverse cardiovascular events – MACE). Sekundäre Endpunkte beinhalteten primäre und sekundäre Offenheitsraten und das Gesamtüberleben. Die Prädiktoren des AFS wurden mittels Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Erfasst wurden außerdem postoperative chirurgische Komplikationen und die 30-Tage-Mortalität. Die 53 Bypässe wurden bei 52 Patienten (mittleres Alter $64,2 \pm 8,4$ Jahre; 69,8 % männlich) implantiert. Die ausschließlich vorliegende CLTI, war überwiegend durch Gewebedestruktion und -verlust ($n = 51$; 96,2 %) bei einem medianen ABI von 0,28 charakterisiert. In den meisten Fällen (69,8 %) wurde die V. basilica verwendet. Die 30-Tages-Raten für MACE und Mortalität betragen jeweils 9,4 % ($n = 5$) und 3,8 %. Nach 720 Tagen betragen das AFS sowie die primäre und sekundäre Offenheitsrate und das Gesamtüberleben jeweils 71 %, 72 %, 89 %, and 75 %. Die Cox-Regressionsanalyse ergab keine Assoziation zwischen analysierten Variablen und dem AFS. Es traten keine Spätinfektionen oder aneurysmatische Degenerationen der Venenbypässe auf.

Kommentar: Diese größte bisher vorliegende Arbeit zu dem Thema zeigt anhand der Daten des AFS und für MACE, dass Armvenen effektiv und sicher als Bypassmaterial im iliakofemorale Segment bei PatientInnen mit CLTI eingesetzt werden können. Das betrifft nicht nur die Indikation zur Reoperation für den ‚worst case‘ einer Protheseninfektion oder bei Wundinfektionen mit drohender Protheseninfektion, sondern auch die primäre Operation bei Infektgefährdung, was für die CLTI sicher zutrifft. Allerdings besteht ein deutlich erhöhter Aufwand der Operation, und für potenzielle KandidatInnen für eine später erforderliche Hämodialyse erscheint eine zurückhaltende Indikation geboten. Limitationen sind sicher durch ein Selektions-Bias und das retrospektive Studiendesign gegeben. Hinsichtlich der sonst etablierten Verwendung der V. femoralis ist die Erweiterung des Spektrums verwendbaren autologen Materials durch Armvenen für iliakofemorale Bypass-Rekonstruktionen in jedem Fall interessant und klinisch relevant.

Thrombendarteriektomie der Aorta bei PatientInnen mit schwerer paraviszeraler und aortoiliakaler PAVK

Heute wird die Thrombendarteriektomie (TEA) der aortoiliakalen arteriellen Strombahn, früher die Behandlungsmethode der Wahl, zugunsten der endovaskulären oder Bypass-Verfahren nur noch selten angewendet. Dennoch bleibt die aortale Endarteriektomie (AE) eine brauchbare und mitunter letzte Alternative bei ausgewählten PatientInnen mit paraviszeraler oder schwerer aortoiliakaler PAVK, entweder als primäre Prozedur oder nachdem vorangegangene Eingriffe erfolglos geblieben sind. Motyl et al. haben in einer retrospektiven Single-Center Studie die Daten von 20 Patienten mit AE von 2017 bis 2023 analysiert (5). Fünf Patienten (25 %) erhielten eine paraviszerale AE, und bei 15 Patienten (75 %) erfolgte eine aortoiliakale Endarteriektomie. Es trat keine perioperative Mortalität auf. In der paraviszeralen Gruppe verstarb ein

Patient 3 Monate postoperativ an Komplikationen einer Pneumonie. Drei Patienten dieser Gruppe benötigten Reinterventionen: in einem Fall wegen akuter Thrombose der A. mesenterica superior (AMS) mit der Notwendigkeit einer Erweiterung der AE und Patch-Angioplastie am Operationstag, in einem weiteren Fall wegen Stenose am distalen Rand der Endarteriektomie 1 Monat postoperativ mit erfolgreichem Stenting der SMA und in einem weiteren analogen Fall 10 Monate postoperativ, der ebenfalls erfolgreich mittels Stent-PTA der AMS behandelt werden konnte. Nach diesen Reinterventionen betragen die primäre, primär-assistierte und sekundäre 1-Jahres-Funktionsrate in der paraviszeralen Gruppe jeweils 40 %, 80 % und 100 %. In der aortoiliakalen Gruppe betragen die entsprechenden Funktionsraten jeweils 91 %, 91 % und 100 %. Eine Patientin entwickelte eine iliakale Thrombose am 10. postoperativen Tag infolge eines Intimaflaps distal der Endarteriektomie. Diese Patientin sowie ein weiterer Patient mit einer genauer definierten Hyperkoagulabilität benötigten eine neoaortoiliakale Rekonstruktion jeweils 18 und 32 Monate nach der Indexoperation (in letzterem Fall im Zusammenhang mit einer Beendigung der Antikoagulation). Die übrigen 13 PatientInnen hatten keine weiteren Komplikationen. Bei allen Patienten waren die Symptome rasch regredient, bei medianen postoperativen Knöchel-Arm-Indices (ABI) von 1,06 rechts und 1,00 links, entsprechend einer medianen Verbesserung des präoperativen ABI um +0,59 rechts und +0,56 links ($p < 0,01$ in beiden Fällen).

Kommentar: Wegen der Invasivität und des Komplikationspotenzials sollte die Indikation zur offenen TEA des aortoiliakalen Segmentes sorgfältig abgewogen und nur nach entsprechender Patientenselektion gestellt werden. Dafür sprechen nicht zuletzt auch die verfügbaren endovaskulären Alternativen mit inzwischen exzellenten Ergebnissen. In der vorliegenden Serie von 20 PatientInnen trat keine Mortalität auf, und die Morbidität war therapeutischen Interventionen gut zugänglich. Allerdings zeigt die Studie trotz der geringen Fallzahl, dass besonders die paraviszerale AE wegen der Einbeziehung und relativen Häufigkeit revisionsbedürftiger Befunde der AMS komplikationsträchtig war. Wie immer bei einer Endarteriektomie, erscheint das optimale Management der Grenzbereiche und der dort vorhandenen Stufen – hier bevorzugt im distalen Bereich – besonders wichtig. Die AE bleibt eine wertvolle Ergänzung des Armamentariums der offenen und endovaskulären Behandlungsmethoden für PatientInnen mit vertretbarem Operationsrisiko und isolierter massiv kalzifizierter PAVK im aortoiliakalen Segment.

Extraanatomische Bypass-Verfahren bei schwerer aortoiliakaler PAVK-Ergebnisse einer Kohortenstudie

Extraanatomische Bypass-Verfahren (ExAB) gelten wegen ihrer geringeren Funktionsraten gegenüber den anatomischen Revaskularisationsverfahren bei aortoiliakaler PAVK als unterlegen. Sie stellen jedoch eine mögliche Alternative der Revaskularisation dar, wenn eine direkte Rekonstruktion, wie die aortoiliakale Thrombendarteriektomie potenziell ein zu hohes Operations- oder Narkoserisiko haben sollte. Daher haben Galyfos et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie eine Serie von PatientInnen mit ExAB wegen aortoiliakaler PAVK mit dem Ziel untersucht, Früh- und Spätergebnisse sowie Prognosefaktoren für diese Methoden der Revaskularisation zu ermitteln (6). Alle PatientInnen waren zwischen 2005 und 2022 in der Gefäßchirurgie einer Athener Universitätsklinik behandelt worden. Früh- (30-Tage)- und Spätergebnisse wurden analysiert. Uni- und multivariate Analysen wurden zur Ermittlung von prognostisch relevanten Faktoren durchgeführt. Kaplan-Meier-

Kurven dienten zur Bestimmung der Langzeit-Offenheitsraten. Insgesamt wurden 41 Patienten (85,3 % männlich; mittleres Alter $76,3 \pm 4,2$ Jahre) eingeschlossen. Die Indikation für eine Revaskularisation bildete eine schwere Claudicatio intermittens (Rutherford Stadium III, Gehstrecke < 50 m, n = 6) oder eine kritische Extremitätenischämie (Rutherford Stadium IV, n = 15, Stadium V und VI, n = 20). Die Indikation zum ExAB wurde wegen massiver aortoiliakaler Kalzifikation („coral reef“, n = 11), hohem Operationsrisiko (n = 25) und sog. „hostile abdomen“ (n = 5) gestellt. Folgende ExAB-Verfahren wurden angewendet: Femorofemorale Bypass (FFB, n = 21; Empfängerarterie A. femoralis communis – AFC, n = 13 und A. profunda femoris – APF, n = 8) und axillofemorale Bypass (AxFB, n = 20; zur AFC unilateral, n = 6 und bilateral, n = 7 sowie zur APF unilateral, n = 4 und bilateral, n = 3). In allen Fällen wurden ringverstärkte PTFE-Prothesen implantiert. Frühpostoperativ trat keine der folgenden potenziellen Komplikationen ein: Tod, Myokardinfarkt, relevante Blutung, Protheseninfektion oder Majoramputation. Hinsichtlich der Spätergebnisse standen 35 Patienten zur Verfügung (14,6 % „lost to Follow-up“ nach dem ersten Monat). Die primäre, primär-assistierte und sekundäre 5-Jahres-Offenheitsraten betrug jeweils 88,6 %, 94,3 % und 94,3 %. Der Extremitätenerhalt betrug 100 % während des Follow-ups. Eine Endarteriektomie im Bereich der distalen Empfängerarterie war als einziger unabhängiger Risikofaktor mit einer langfristig niedrigeren Offenheitsrate assoziiert (OR = 5,356; 95 %-CI 1,012–185,562; p = 0,041).

Kommentar: FFB und AxFB stellen auch weiterhin einen wichtigen Bestandteil einer individualisierten Gesamtstrategie zur Revaskularisation bei aortoiliakaler PAVK dar. Die vorliegende Arbeit zeigt die hinreichende Sicherheit ebenso wie die Dauerhaftigkeit der ExAB-Verfahren, die somit als wertvolle ultima ratio zur Verfügung stehen, wenn andere Verfahren nicht mehr infrage kommen. Nur die Endarteriektomie im Bereich der distalen Anastomose war mit einem erhöhten Risiko für einen Funktionsverlust des ExAB assoziiert.

11.2.4 Prognoseermittlung durch Machine Learning

Vorhersage der Ergebnisse nach offen gefäßchirurgischer Revaskularisation wegen aortoiliakaler PAVK durch Machine Learning

Die offen gefäßchirurgischen Therapieoptionen haben ein signifikantes perioperatives Risikopotenzial, und die Instrumente zur Ergebnisprognose sind einstweilen limitiert. Machine Learning (ML) ist ein Teilbereich der künstlichen Intelligenz, bei dem Computersysteme aus Daten lernen und sich mit der Erfahrung verbessern, ohne explizit programmiert zu werden. Mithilfe des ML haben Li et al. automatisierte Algorithmen entwickelt, die eine Vorhersage der 30-Tages-Ergebnisse nach offen gefäßchirurgischer aortoiliakaler Revaskularisation ermöglichen (7). Die vaskuläre Datenbank des nationalen amerikanischen Programms zur Verbesserung der chirurgischen Qualität (National Surgical Quality Improvement Program – NSQIP) wurde verwendet, um die Patienten mit einer offen gefäßchirurgischen aortoiliakalen Revaskularisation wegen PAVK zwischen 2011 und 2021 zu identifizieren. Eingangsmerkmale beinhalteten 38 präoperative demografische und klinische Variablen. Als primärer Endpunkt wurde das 30-Tage-MALE (major adverse limb event – MALE; Kombination von unbehandeltem Verschluss, größerer („major“) Reintervention oder Majoramputation) oder der Tod definiert. Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen 30-Tage-Komponenten des

primären (Composite-)Endpunktes, MACE (major adverse cardiovascular event; Kombination von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod), die individuellen Komponenten von MACE, Wundkomplikationen, Blutungen, weitere Morbiditätsfaktoren, die nicht mögliche Entlassung in die Häuslichkeit und ungeplante stationäre Wiederaufnahmen. Die Daten wurden in Trainings- (70 %) und Test- (30 %) Datensätze unterteilt. Mittels geeigneter Verfahren (10-fache Kreuzvalidierung) wurden 6 ML-Modelle unter Verwendung der präoperativen Merkmale trainiert. Die primäre Messmethode zur Evaluation der Modelle war die Fläche unter der Kurve (area under the receiver operating characteristic curve - AUROC). Die Robustheit der Modelle wurde mit Kalibrierkurven und dem Brier Score bewertet. Es wurden Scores für die Bedeutung der Variablen berechnet, um die 10 wichtigsten Merkmale mit dem höchsten Vorhersagewert zu ermitteln. Die Performance wurde für die Subgruppen, basierend auf Alter, Geschlecht, „Race“, ethnischer Zugehörigkeit, Symptomstatus, Art der Revaskularisation und Dringlichkeit bewertet. Insgesamt wurden 9.649 PatientInnen eingeschlossen. Der primäre Endpunkt (30-Tage-MALE oder Tod) trat für 1.021 PatientInnen (10,6 %) ein. Das Vorhersage-Modell mit der besten Performance für das Eintreten des primären Endpunktes war XGBoost, mit einer AUROC von 0,95 (95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,94–0,96). Im Vergleich dazu erreichte die logistische Regression eine AUROC von 0,79 (95 %-CI 0,77–0,81). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte (nach 30 Tagen) erreichte XGBoost AUROCs zwischen 0,87 and 0,97 (unbehandelter Verschluss [0,95], größere Reintervention [0,88], Majoramputation [0,96], Tod [0,97], MACE [0,95], Myokardinfarkt [0,88], Schlaganfall [0,93], Wundkomplikationen [0,94], Blutung [0,87], weitere Morbiditätsfaktoren [0,96], nicht mögliche Entlassung in die Häuslichkeit [0,90] und ungeplante Wiederaufnahme [0,91]). Die Kalibrierungskurve zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Ereignis-Wahrscheinlichkeiten mit einem Brier Score von 0,05. Das stärkste prädiktive Merkmal des Algorithmus war die chronische Extremitäten-bedrohende Ischämie (CLTI). Die Performance des Modells blieb robust für alle Subgruppenanalysen spezifischer demografischer und klinischer definierter Populationen.

Kommentar: Die ML-Modelle erlaubten eine akkurate Vorhersage der 30-Tage-Ergebnisse nach offen gefäßchirurgischer Revaskularisation im aortoiliakalen Segment anhand der präoperativ verfügbaren Daten. Die Performance der ML-Modelle erwies sich als besser im Vergleich mit der logistischen Regressionsanalyse. Zurecht könnten damit nach Meinung der Autoren der vorliegenden Studie die ML-Modelle von erheblichem Nutzen für die Entwicklung von Strategien zur Risikominderung für Patienten sein, für die eine offen gefäßchirurgische aortoiliakale Revaskularisation infrage kommt. Letztlich könnte das zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen.

11.2.5 Einschränkung des iliakalen Blutflusses bei Leistungssportlern

In diesem Jahr wurden 2 weitere Arbeiten aus dem Team von van Hooff et al. publiziert, die sich nahtlos in das Gesamtkonzept einer „maßgeschneiderten“ Therapie der Einschränkung des Blutflusses im Bereich der Beckenarterien (flow limitations in iliac arteries - FLIA) bei Hochleistungssportlern, vornehmlich in den Ausdauersportarten, einfügen **(8,9)**. Die Therapie ist jeweils indikationsgerecht an der Ursache der FLIA orientiert (Abb. 3).

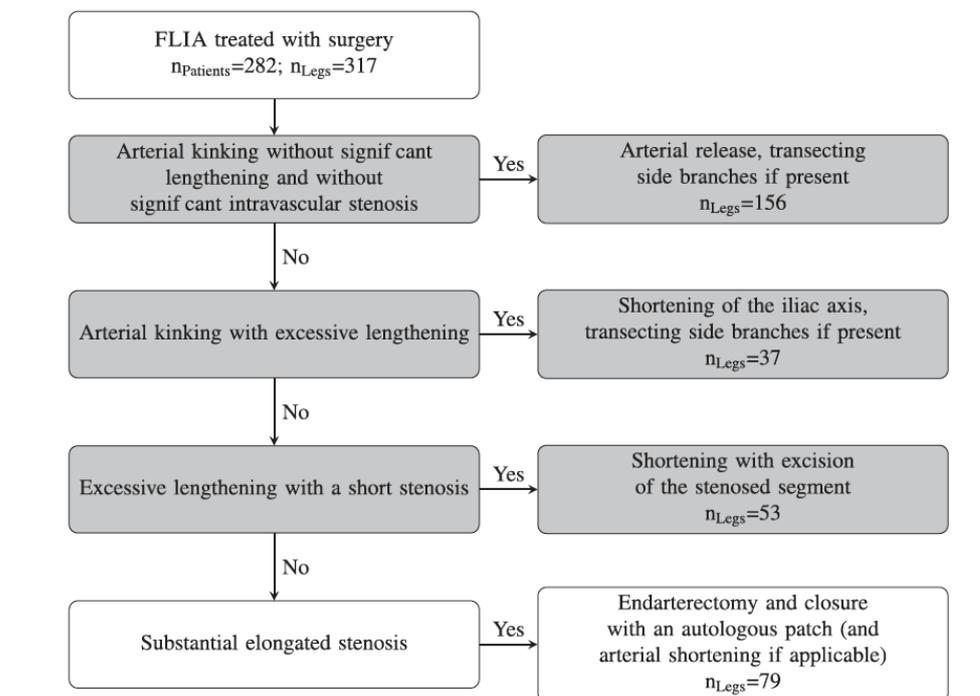


Abb. 3: Flowchart zur Differenzialindikation und Wahl der verschiedenen gefäßchirurgischen Therapieformen. Bei AthletInnen mit kombinierten Ursachen einer FLIA kann eine Kombination von Release, Kürzung und Patchplastik indiziert sein. Bei 8 PatientInnen war eine Reintervention erforderlich, die jeweils unterschiedliche gefäßchirurgische Methoden verwendete. FLIA - Flow limitations in the iliac artery. Van Hooff et al., J Vasc Surg 2023; 78:514-524. (8)

Klassisch ist die durch komplexe Ursachen entstehende Endofibrose der A. iliaca externa. Gleichzeitig oder auch unabhängig davon kann es zu einer Elongation der Beckenarterien kommen, die ebenso die arterielle Perfusion beeinträchtigt.

Kurz- und langfristige Ergebnisse nach Enderarteriektomie und autologer Patchplastik bei Ausdauerathleten mit iliakaler Endofibrose

Ausdauerathleten wie etwa Radrennfahrer, Eisschnellläufer oder Triathleten können eine Claudicatio intermittens infolge einer Endofibrose der Beckenarterien, insbesondere der A. iliaca externa, am wahrscheinlichsten als Folge lang andauernder extremer hämodynamischer Belastungen, entwickeln. Die vorliegende Studie von van Hooff et al. untersuchte die kurz- (< 1,5 Jahre) und langfristigen (≥ 5 Jahre) Daten zur Zufriedenheit und Sicherheit nach gefäßchirurgischer Enderarteriektomie und autologer Patchplastik (8). In einer retrospektiven Single-Center-Studie erfolgte eine Analyse der Daten aller Ausdauerathleten, die eine Enderarteriektomie wegen einer Einschränkung des arteriellen Blutflusses im Bereich der Beckenarterien aufgrund einer Endofibrose im Zeitraum von 1997 bis 2015 erhalten hatten (Abb. 4, 5).

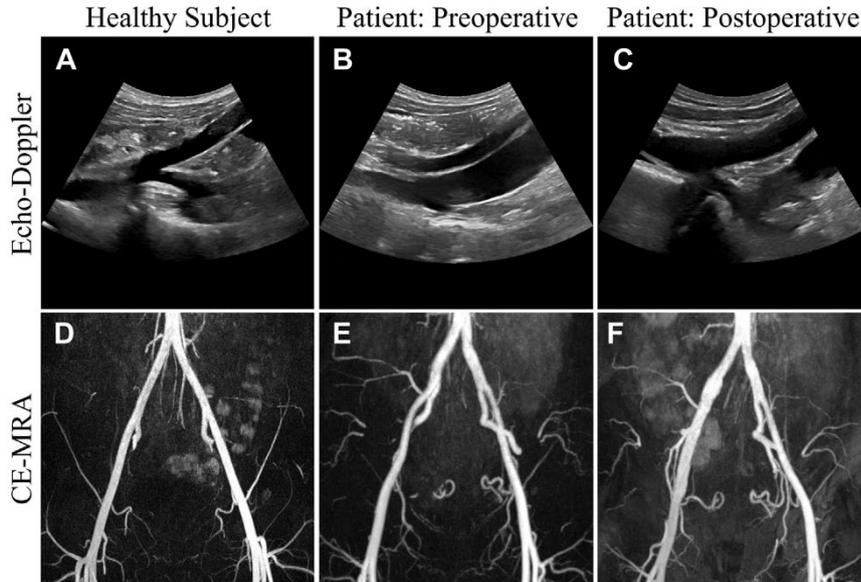


Abb. 4: Normalbefund einer Sonografie und Kontrastmittel-verstärkten Magnetresonanztomografie (CE-MRA) bei einem gesunden Patienten (A und D) ohne Hinweise auf eine arterielle Stenose, Elongation oder ein Kinking. Einschränkung des arteriellen Blutflusses in den Beckenarterien (flow limitation in the iliac artery – FLIA) bei einem Patienten mit symptomatischer bilateraler Endofibrose der A. iliaca externa (B and E) vor gefäßchirurgischer Therapie. Eine Endarteriektomie der A. iliaca externa und, befundabhängig, selten, auch der A. iliaca communis mit Verschluss der Längsarteriotomie durch autologe Venenpatch-Plastik, hier rechts. Eine CE-MRA 6 Monate postoperativ (nach weiteren mehr als 8.000 Kilometern auf dem Fahrrad ergab ein offenes an open system with a slight dilatation (C and F)). Beschwerden links verschwanden, da eine Überkompensation nicht länger erforderlich war. Den rechten Schenkel eines ABFB. Van Hooff et al., J Vasc Surg 2023; 78:514-524. **(8)**

Fahrradergometrische Tests unter Maximalbelastung, die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ankle-brachia index – ABI) mit gebeugten Hüften, eine Dopplersonographie (Peak Systolic Velocity) und eine Kontrastmittel-verstärkte Magnetresonanztomografie wurden vor und 6 bis 18 Monate nach gefäßchirurgischer Therapie vorgenommen.

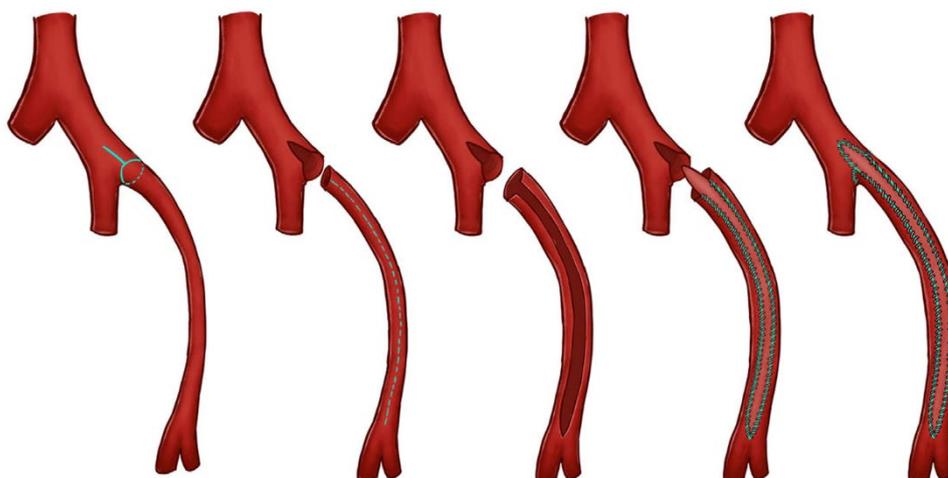


Abb. 5: Schematische Darstellung der autologen Rekonstruktion der A. iliaca externa sinistra. Nach Ektomie (= „Endofibrosektomie“) erfolgt die autologe Venenpatch-Plastik. Van Hooff et al., J Vasc Surg 2023; 78:514–524. (8)

Die kurz- und langfristige Zufriedenheit der PatientInnen wurde mittels Fragebögen bewertet. Eine potenzielle Dilatation der Patches wurde mittels Farbduplex-Sonographie untersucht. Die Analyse von 68 Patienten (79 Extremitäten; 55,7 % männlich, medianes Alter zum Zeitpunkt der Operation 34 Jahre; interquartile Range [IQR] 26–41 Jahre) zeigte sich, dass sich die fahrradergometrische Belastung bei Symptombeginn von 226 ± 97 auf 333 ± 101 ($p < 0,001$) Watt verbesserte. Die Spitzenbelastung steigerte sich von 326 ± 111 auf 352 ± 93 Watt ($p < 0,001$). Der ABI mit gebeugten Hüftgelenken steigerte sich von 0,34 (IQR 0,00–0,47) auf 0,59 (IQR 0,51–0,69; $p < 0,001$). Die systolische Spitzengeschwindigkeit (Peak systolic velocity) mit gestrecktem und gebeugtem Hüftgelenk verringerte sich jeweils von $2,04 \text{ m sec}^{-1}$ (IQR 1,52–2,56 $\text{m} \cdot \text{sec}^{-1}$) auf $1,25 \text{ m sec}^{-1}$ (IQR 0,92–1,62 $\text{m} \cdot \text{sec}^{-1}$; $p < 0,001$) und von $2,40 \text{ m sec}^{-1}$ (IQR 1,81–2,81 $\text{m} \cdot \text{sec}^{-1}$) auf $1,15 \text{ m} \cdot \text{sec}^{-1}$ (IQR 0,97–1,60 $\text{m} \cdot \text{sec}^{-1}$; $p < 0,001$). Die 30-Tage-Major-Komplikationsrate betrug 5,1 % (entlastungspflichtiges Hämatom, $n = 2$ Extr., septische Blutung bei tiefer Infektion, $n = 1$ Extr. und Beckenarterienverschluss mit Notwendigkeit der Thrombektomie, $n = 1$ Extr.). Kurzfristig berichteten 91,2 % der Patienten über eine Symptomreduktion, mit einer Zufriedenheitsrate von insgesamt 93,7 %. Nach einem Zeitraum von median 11,1 Jahren (IQR 7,8–17,6 Jahre) lag die allgemeine Zufriedenheitsrate bei 91,7 %; 94,5 % der Patienten gaben eine persistierende Symptomreduktion an. Eine Patchdilatation von $> 20 \text{ mm}$ wurde bei 2 Patienten beobachtet. Die lineare mixed model Analyse ergab keine Hinweise auf eine relevante Patchdilatation im Langzeitverlauf.

Kommentar: Die autologe Rekonstruktion mittels Ektomie und Venenpatchplastik zur Therapie einer Claudicatio intermittens infolge Endofibrose der Beckenarterien ergibt eine hohe Patientenzufriedenheit und Symptomreduktion sowohl im kurz- als auch langfristigen Verlauf. Das Risiko von Komplikationen infolge einer Dilatation des Patches erscheint gering. Damit ist die gefäßchirurgische Therapie einer Einschränkung des iliakalen arteriellen Blutstromes infolge einer Endofibrose in dieser Form als sicher und erfolgreich zu bewerten.

Gefäßchirurgische Kürzung von elongierten Beckenarterien bei Ausdauerathleten: Kurz- und langfristige Zufriedenheit

Die bei Hochleistungssportlern und vor allem, aber nicht ausschließlich aus dem Radsport bekannte FLIA hat eine Reihe von Ursachen. Dazu gehören neben einer exzessiven hämodynamischen Belastung der Beckenarterien auch die Hyperflexion des Hüftgelenkes, die ihrerseits zu einem Kinking der bereits elongierten Beckenarterien führen können. In diesem Fall ist die selektive Kürzung der A. iliaca externa erforderlich (Abb. 6). This study investigated the short-term ($\leq 1,5$ years) and long-term (≥ 5 years) satisfaction of operative shortening of the iliac artery in endurance athletes. Die zweite vorliegende Studie von van Hooff et al. untersuchte die kurz- ($< 1,5$ Jahre) und langfristigen (≥ 5 Jahre) Daten zur Zufriedenheit nach gefäßchirurgischer Kürzung der A. iliaca externa bei AusdauerathletInnen (9). In einer retrospektiven Single-Center-Studie erfolgte eine Analyse der Daten aller AusdauerathletInnen, bei denen im Zeitraum von 1997 bis 2015 wegen Elongation oder Kinking eine Kürzung der Beckenarterien vorgenommen worden war (Abb. 6). Inkrementelle fahrradergometrische Tests bis zur Maximalbelastung, die Bestimmung a Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial index – ABI) mit gebeugten Hüften, eine Dopplersonographie (Peak Systolic Velocity) und eine Kontrastmittel-verstärkte Magnetresonananz-Angiographie waren Bestandteil des Kurzzeit-Follow-ups und wurden vor und 6 bis 18 Monate nach gefäßchirurgischer Therapie durchgeführt (Abb. 6, 7). Sowohl die kurz- als auch die langfristige Zufriedenheit mit den Therapieergebnissen wurden mittels Fragebögen ermittelt.

Echo-Doppler

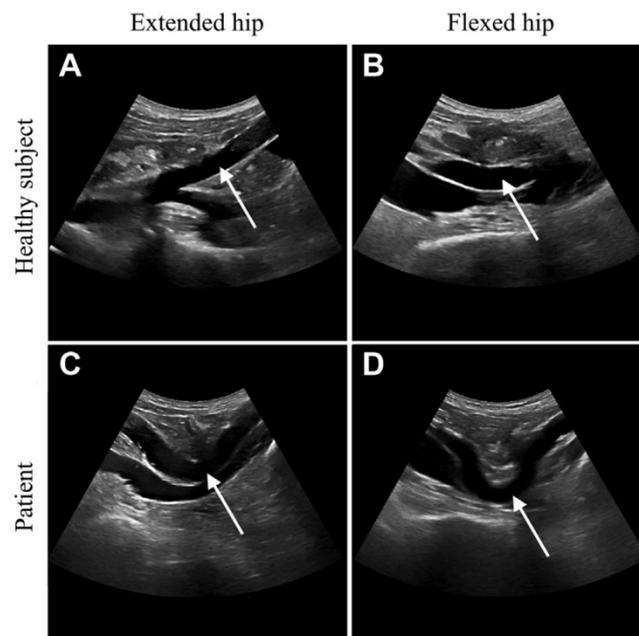


Abb. 6: A-D, Doppler-Sonografie. Bei einem gesunden Probanden folgt die Beckenachse einem natürlichen Verlauf bei Streckung und Beugung des Hüftgelenkes (A und B, weiße Pfeile). Bei einem Patienten mit FLIA infolge einer Elongation zeigt die A. iliaca externa eine Verlängerung bei Streckung und ein Kinking bei Beugung des Hüftgelenkes (C und D, weiße Pfeile). Van Hooff et al., J Vasc Surg. 2023; 77:588–598. (9)

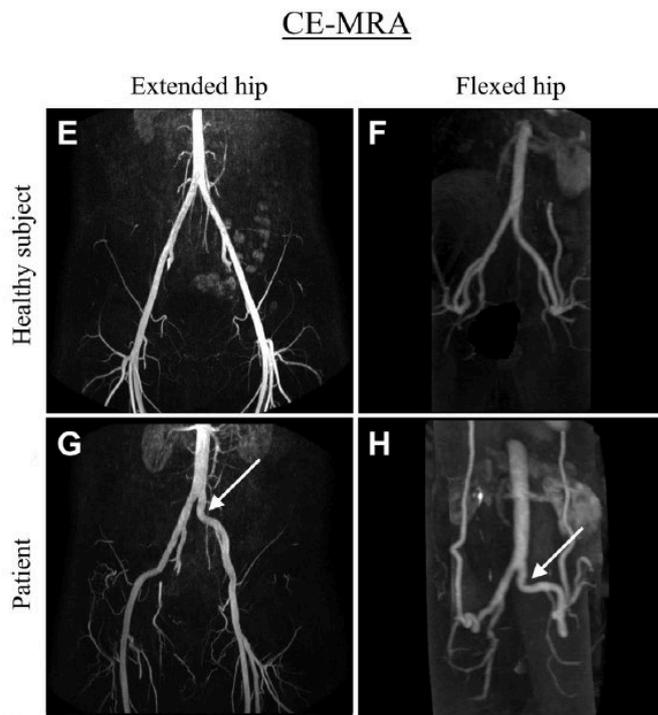


Abb. 7: E-H, Kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie (CE-MRA). Bei dem gesunden Probanden verlaufen die Beckenarterien bei gestrecktem wie gebeugtem Hüftgelenk ziemlich geradlinig (E und F). Im Gegensatz dazu zeigt sich bei dem Patienten mit FLIA eine exzessive Verlängerung bereits bei gestrecktem Hüftgelenk (G, weißer Pfeil). Darüber hinaus kann bei Hüftbeugung ein Kinking der A. iliaca externa auftreten (H, white arrow). Van Hooff et al., J Vasc Surg. 2023; 77:588–598. (9)

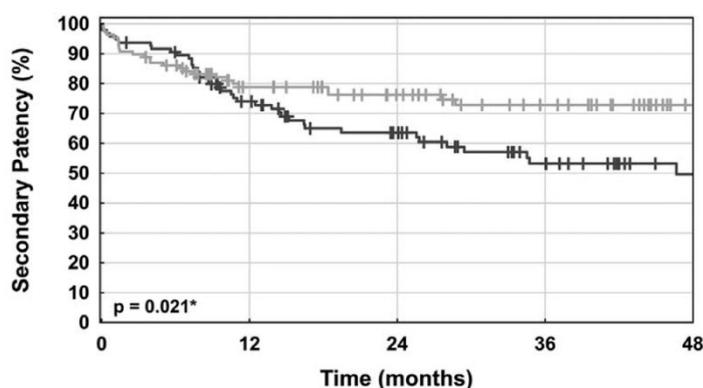
Insgesamt wurden 83 Patienten (90 operierte Extremitäten, 96,7 % männlich; medianes Alter 34 Jahre zum Zeitpunkt der Index-Operation; interquartile Range [IQR] 29–47) analysiert. Kurzfristig berichteten 87,5 % über eine Symptomreduktion bei einer Zufriedenheitsrate von 86,4 %. Die Symptombefreiheit bei der Fahrradergometrie verbesserte sich von 272 ± 84 W auf 384 ± 101 W ($p < 0,001$). Die maximal mögliche Belastbarkeit steigerte sich von 419 ± 72 W auf 428 ± 67 W ($p = 0,01$). Der ABI bei gebeugtem Hüftgelenk steigerte sich von 0,55 (IQR 0,45–0,65) auf 0,62 (IQR 0,52–0,74; $p = 0,008$). Die systolische Spitzengeschwindigkeit bei gebeugtem Hüftgelenk sank von 2,50 m/s (IQR 1,77–3,13 m/s) auf 1,57 m/s (IQR 1,20–2,04 m/s; $p < 0,001$). Nach median 12 Jahren (IQR 9,0–15,4 Jahre) waren die Symptome immer noch bei 84,1 % der Patienten abgeschwächt, bei einer Gesamt-Zufriedenheitsrate von 81,2 % (79,5 % Rücklaufquote). Bei drei Patienten war eine Reoperation indiziert (rekurrente FLIA, $n = 2$; Versagen, $n = 1$). Die selektive gefäßchirurgische Kürzung einer elongierten Beckenarterie (i.d.R. A. iliaca externa) mit oder ohne Kinking als Ursache einer FLIA ist kurz- und langfristig erfolgreich.

11.3 Infringuinales Segment

11.3.1 Offen versus endovaskulär

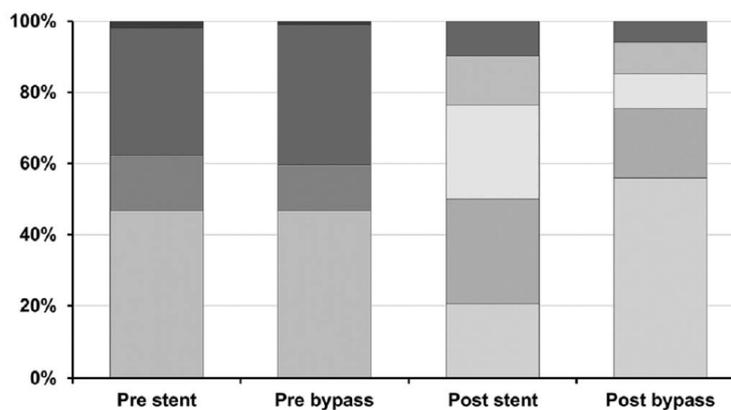
Venenbypass versus Nitinol-Stent bei langen femoropoplitealen Läsionen: 4-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie

Die Leitlinien empfehlen heute eine Endovaskulär-first-Strategie zur Revaskularisation langstreckiger femoropoplitealer Läsionen, ohne dass ausreichend Daten auf erforderlichem Evidenzniveau, insbesondere zum Vergleich mit einem Venenbypass, zur Verfügung stehen. Die Daten der BEST-CLI-Studie zeigen, dass die Möglichkeiten der konventionellen Gefäßchirurgie mit autologen Revaskularisationen unbedingt berücksichtigt werden sollten. Das Ziel der vorliegenden Studie war ein Vergleich des technischen Erfolges, der Offenheitsraten und der klinischen Ergebnisse zwischen der Revaskularisation mittels Venenbypass (VBP) und der Stent-assistierten Angioplastie mit Nitinol-Stents (NS) bei femoropoplitealen Trans-Atlantic Intersociety Consensus (TASC) II C and D Läsionen. Enzmann et al. führten eine prospektive, randomisierte Single-Center-Studie mit Zulassung durch die lokale Ethikkommission zum Vergleich des Venenbypass mit der endovaskulären Therapie in Form der Stent-assistierten Angioplastie mit Nitinol-Stents bei langstreckigen femoropoplitealen Läsionen durch **(10)**. Primäre Endpunkte waren der technische Erfolg, die primäre und die sekundäre Offenheit. Sekundäre Endpunkte waren der Extremitätenhalt Komma das Überleben, Komplikationen und die klinische Verbesserung. Zwischen 2016 und 2020 wurden 218 Extremitäten (109 pro Gruppe) bei 209 PatientInnen eingeschlossen. Die Basisdaten und Charakteristika der Läsionen waren ähnlich für beide Gruppen mit einer mittleren Läsionslänge von 268 mm. Die Indikation zur Revaskularisation war eine chronische Extremitäten-bedrohende Ischämie bei 53 % der Extremitäten in beiden Gruppen. Der technische Erfolg nach Stenting betrug 88 %, nach Bypass 100 %. Während des Follow-up über 4 Jahre zeigten die primäre Offenheit, die Freiheit von Revaskularisation der Zielläsion, Extremitätenerhalt, Überleben und Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Nach 48 Monaten betrug die sekundäre Offenheit nach Bypass 73 % versus 50 % nach endovaskulären Therapie ($p = 0,021$) (Abb. 8). Die klinische Verbesserung (Abb. 9) war signifikant besser in der Bypass-Gruppe mit 52 % versus 19 % Rutherford Kategorie 0 ($p < 0,001$).



		0	12	24	36	48
Stent	No at risk	62	44	27	14	
	%	74	64	53	50	
	SE (%)	5	5	6	7	
Bypass	No at risk	69	52	38	19	
	%	79	76	73	73	
	SE (%)	4	4	5	5	

Abb. 8: Sekundäre Offenheit mit Kaplan-Meier-Schätzung für die Stent- und Bypass-Gruppe während des Follow-up von 48 Monaten, wobei alle technisch erfolgreichen Fälle eingeschlossen wurden. *Signifikanter Unterschied ($p = 0,021$, Log-rank Test). SE – Standardfehler. Enzmann et al., Ann Surg. 2023; 277:e1208–e1214. (10)



	Pre stent	Pre bypass	Post stent	Post bypass
■ Rutherford 6	2	1	0	0
■ Rutherford 5	39	43	10	6
■ Rutherford 4	17	14	0	0
■ Rutherford 3	51	51	14	9
□ Rutherford 2	0	0	27	10
■ Rutherford 1	0	0	30	20
□ Rutherford 0	0	0	21	57

Abb. 9: Veränderung der Rutherford-Kategorie. Verteilung der Kategorien nach Rutherford vor der Revaskularisation (pre stent; pre bypass) und am Ende des Follow-ups (post stent; post bypass) unter Ausschluss der Major-Amputationen. Enzmann et al., Ann Surg. 2023; 277:e1208–e1214. (10)

Kommentar: Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um den größten RCT zum Vergleich von endovaskulärer Therapie in Form der Angioplastie mit Nitinol-Stents und gefäßchirurgischer Therapie mittels Venenbypass für langstreckige Läsionen des femoropoplitealen Segmentes (TASC II C- und D-Läsionen).

Gleichzeitig berichtet diese Studie erstmals 4-Jahres-Ergebnisse. Die Studie zeigt sehr gut die Möglichkeiten beider Therapieformen, die Vorteile der Behandlung mittels Bypasses deutlich werden.

Infrainguinale Revaskularisation wegen CLTI: Endovaskulär und offen (Bypasschirurgie): eine retrospektive Europäische Multicenter-Kohortenstudie mit Propensity Score Matching

Die Zielstellung dieser Studie bestand in einem Vergleich der langfristigen Wirksamkeit eines Bypasses mit der endovaskulären Therapie (EVT) zur Behandlung der chronischen Extremitäten-bedrohenden Ischämie (CLTI). In der retrospektiven, multizentrischen Studie wurden von Ricco et al. die Ergebnisse von Patienten mit CLTI bewertet, die eine Erstanlage eines infrainguinalen Bypasses oder primär eine endovaskuläre Therapie zur Revaskularisation erhielten (11). Primärer Endpunkt war der Vergleich der Amputations-freien Überlebensraten (amputation-free survival - AFS) zwischen den beiden mittels Propensity Score vergleichbar gemachten Gruppen. Der sekundäre Endpunkt war ein Vergleich der Wundheilung innerhalb der ersten 6 Monate. Schwere Komplikationen (Major adverse events) wurden entsprechend der Art der Revaskularisation verglichen. Insgesamt erfüllten 793 PatientInnen die Einschlusskriterien, von denen 236 mittels Propensity Score gebildete Matched Pairs analysiert wurden. Das mittlere Follow-up betrug 52 Monate. Die 236 Bypassprozeduren beinhalteten 190 autogene Bypässe (80,5 %), von denen 151 (64,0 %) infrapopliteal angelegt waren. Unter den 236 EVT-Prozeduren waren die Zielläsionen wie folgt verteilt: im femoropoplitealen Segment bei 81 PatientInnen (34,3 %), im femoropoplitealen und infrapoplitealen Segment bei 101 PatientInnen (42,8 %) und im infrapoplitealen Segment bei 54 PatientInnen (22,9 %). Das AFS war nach 5 Jahren signifikant besser in der Bypass-Gruppe ($60,5 \pm 3,6$ %), verglichen mit der EVT-Gruppe ($35,3 \pm 3,6$ %) ($p < 0,001$) (Abb. 10). Major-Amputationen mussten bei 61 PatientInnen (25,8 %) in der Bypass-Gruppe und bei 85 PatientInnen (36,0 %) in der EVT-Gruppe vorgenommen werden (HR 0,66; 95 %-CI 0,47–0,92; $p = 0,014$). Die Wahrscheinlichkeit einer Wundheilung war nach 6 Monaten signifikant höher in der Bypass-Gruppe, verglichen mit der EVT-Gruppe ($p = 0,003$). Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes war kürzer in der EVT-Gruppe (4 Tage) als in der Bypass-Gruppe (8 Tage) ($p = 0,001$). Die Raten für dringliche Reinterventionen stationäre Wiederaufnahmen waren hoch und unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

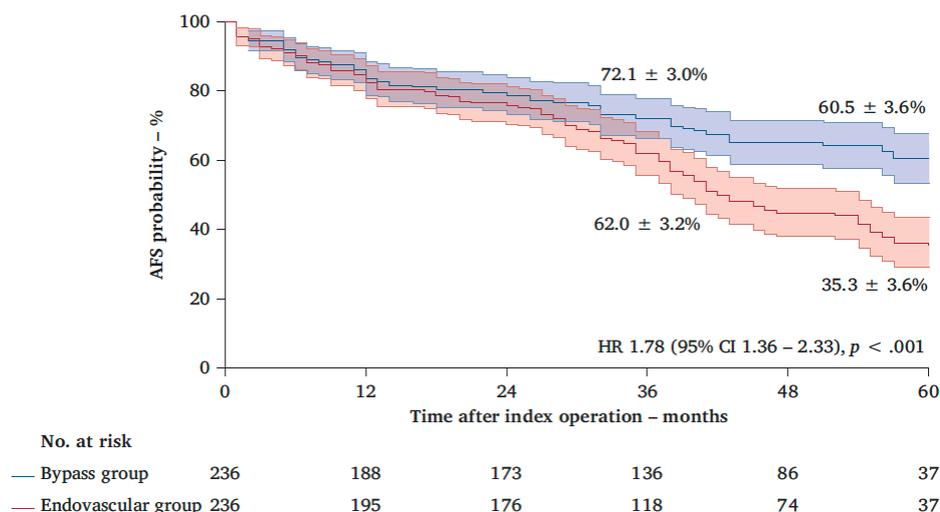


Abb. 10: Kaplan-Meier Schätzung für den primären kombinierten Endpunkt aus Tod und Major-Amputation bei Patienten mit infrainguinalem Bypass (bypass group) und endovaskulärer Therapie (EVT group) in der Kohorte von 472 Patienten (matched pairs) mit CLTI. Das Event-freie Überleben betrug $72,1 \pm 3,0\%$ nach 3 und $60,5 \pm 3,6\%$ nach 5 Jahren in der Bypass-Gruppe und $62,0 \pm 3,2\%$ nach 3 und $35,3 \pm 3,6\%$ nach 5 Jahren in der EVT-Gruppe ($p < 0,001$). Patienten ‚at risk‘ und 95 %-Konfidenzintervalle sind dargestellt. HR - hazard ratio; CI - Konfidenzintervall. Ricco et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023; 66:531–540. (11)

Die Autoren schlussfolgern, dass nach dieser Studie die Bypasschirurgie im Bereich der unteren Extremitäten bei PatientInnen mit CLTI eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das AFS bietet als die EVT.

Bypasschirurgie versus endovaskuläre Revaskularisation wegen PAVK: eine Metaanalyse von RCTs für die Entwicklung der Italienischen Leitlinien für die Therapie des diabetischen Fußsyndroms

Das Ziel der von Scatena et al. vorgelegten Arbeit war eine Metaanalyse aller randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von Bypasschirurgie (BS) und endovaskulärer Therapie (ET) bei infrainguinaler PAVK hinsichtlich verschiedener Endpunkte, wie Major- und Minoramputation, „major adverse limb events“ (MALEs), Ulkusheilung, Zeit bis zur Ulkusheilung und Mortalität („all-cause mortality“), um die Entwicklung der Italienischen Leitlinie zum diabetischen Fußsyndrom (DFS) zu unterstützen (12). Eine MEDLINE und EMBASE-Recherche wurde für den Zeitraum von 1991 bis zum 21. Juni 2023 zur Identifikation von RCTs durchgeführt, die Patienten mit PAVK der unteren Extremitäten in den Stadien Rutherford I-VI einschlossen. Jede Art der BS oder ET, unabhängig von Zugang, Bypassführung oder -material, von der iliakalen bis zur infrapoplitealen arteriellen Strombahn, waren zugelassen. Primärer Endpunkt war die Majoramputationsrate. Sekundäre Endpunkte waren das Amputations-freie Überleben, MALEs, die Minoramputationsrate, Gesamt („all-cause“)-Mortalität, Heilungsrate und Zeit bis zur Heilung eines Ulkus, Schmerzen, transkutaner Sauerstoffpartialdruck (T_cPO_2) oder Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial index - ABI), Lebensqualität, Notwendigkeit einer weiteren Revaskularisation, periprozedurale schwere Nebenwirkungen (serious adverse events – SAE; innerhalb 30 Tagen nach dem Eingriff), Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Operationszeit. Es wurden 12 RCTs

eingeschlossen. Da ein RCT zwei separate Kohorten einschloss, wurden somit 13 Studien in der Metaanalyse ausgewertet. Nach ET war die Majoramputationsrate ähnlich im Vergleich mit BS (Mantel-Haenszel Odds Ratio MH-OR 0,85 [0,60; 1,20]; $p = 0,36$); nur eine Studie berichtete separat über Patienten mit Diabetes, ohne signifikanten Unterschied zwischen ET und BS (MH-OR: 0,67 [0,09; 5,13]; $p = 0,70$). Für die Minoramputationsrate bestanden keine signifikanten Unterschiede: MH-OR für ET vs. BS: 0,83 ([0,21; 3,30]; $p = 0,80$). Auch für das Amputations-freie Überleben wurden kein signifikanter Unterschied zwischen ET und BS ermittelt (MH-OR 0,94 [0,59; 1,49]; $p = 0,80$); nur eine Studie berichtete Subgruppenanalysen über Diabetes, mit einem nicht statistisch signifikantem Trend zu einer Verringerung zugunsten der ET (MH-OR 0,62 [0,37; 1,04]; $p = 0,07$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiemodalitäten für die Gesamt-Mortalität (MH-OR für ET vs. BS: 0,98 [0,80; 1,21]; $p = 0,88$). Die Rate für MALE war signifikant höher nach ET (MH-OR: 1,44 [1,05; 1,98]; $p = 0,03$); in der Diabetes-Subgruppe fand sich kein Unterschied hinsichtlich dieses Parameters (MH-OR: 1,34 [0,76; 2,37]; $p = 0,30$). Die Eingriffszeit und Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren signifikant kürzer nach ET (Weighted mean differences WMD, jeweils: $-101,53$ min [$-127,71$; $-75,35$], $p < 0,001$ und $-4,15$ Tage [$-5,73$; $-2,57$], $p < 0,001$). Die ET war im Vergleich mit der BS mit einem signifikant geringeren Risiko für irgendein SAE innerhalb 30 Tagen assoziiert (MH-OR: 0,60 [0,42; 0,86]; $p = 0,006$). Die ET war hingegen mit einem signifikant höheren Risiko für eine Reintervention assoziiert (MH-OR: 1,57 [1,10; 2,24]; $p = 0,01$). Bezüglich Ulkusheilung bestanden keine signifikanten Unterschiede (MH-OR: 1,19 [0,53; 2,69]; $p = 0,67$), obwohl die Zeit bis zur Ulkusheilung für die BS kürzer war ($-1,00$ [0,18; 1,82] Monate, $p = 0,02$). Für die Lebensqualität oder Schmerzen ergaben sich keine Unterschiede. Der ABI zum Studienende wurde in 7 Studien berichtet und zeigte eine signifikante Überlegenheit der BS im Vergleich mit der ET (WMD: 0,09 [0,02; 0,15] Punkte, $p = 0,01$).

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zeigten keine eindeutige Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber dem anderen (ET vs. BS), auch nicht für Patienten mit Diabetes mellitus. Somit sind, auch nach Ansicht der Autoren, weitere Studien entsprechend hoher Qualität erforderlich, die klinische Ergebnisparameter im Fokus haben und eine Subgruppenanalyse hinsichtlich spezifischer Patientenkategorien, etwa mit Diabetes, a priori planen und das multidisziplinäre Vorgehen ebenso detailliert analysieren wie ein strukturiertes Follow-up.

Bypasschirurgie ermöglicht bessere Ergebnisse als endovaskuläre Therapie bei Patienten mit CLTI in der Kategorie ‚Unbestimmt‘ entsprechend der Global Vascular Guidelines

Die Studie von Yoshino et al. hatte das Ziel zu entscheiden welches die bevorzugte initiale Methode der Revaskularisation für PatientInnen mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI) sein sollte, die entsprechend der Global Vascular Guidelines (GVG) zur Kategorie „Unbestimmt“ gehören: Bypasschirurgie oder endovaskuläre Therapie (EVT) (13). In einer retrospektiven, multizentrischen Studie wurden die Daten der PatientInnen mit CLTI und der Kategorie „Unbestimmt“ nach den GVG analysiert, die zwischen 2015 und 2020 eine infrainguinale Revaskularisation erhielten. Endpunkt war die Kombination aus Freiheit von Ruheschmerz, Wundheilung, Major Amputation, Reintervention oder Tod. Insgesamt wurden 255 PatientInnen mit CLTI und 289 Extremitäten analysiert. Von den 289

Extremitäten er erhielt 110 (38,1 %) einen Bypass und 179 (61,9 %) eine EVT. Die 2-Jahres-Ereignis-freien Überlebensraten hinsichtlich des kombinierten Endpunktes betragen jeweils 63,4 % für die Bypass- und 28,7 % für die EVT-Gruppe ($p < 0,01$). Die multivariate Analyse zeigte, dass höheres Alter ($p = 0,03$), ein verminderter Serum-Albumin-Spiegel ($p = 0,02$), ein verringerter BMI ($p = 0,02$), Dialyse-pflichtige terminale Niereninsuffizienz ($p < 0,01$); ein höheres Wund-, Ischämie-, und Fußinfektions- (WIFI)-Stadium ($p < 0,01$); Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) III ($p = 0,04$); ein höherer inframalleolärer Grad ($p = 0,01$) und die EVT ($p < 0,01$) unabhängige Risikofaktoren für das Eintreten des kombinierten Endpunktes waren. In den WIFI-GLASS 2-III und 4-II Subgruppen erwies sich die Bypasschirurgie als überlegen gegenüber der EVT hinsichtlich des 2-Jahres-Event-freien Überlebens ($p < 0,01$) (Abb. 11).

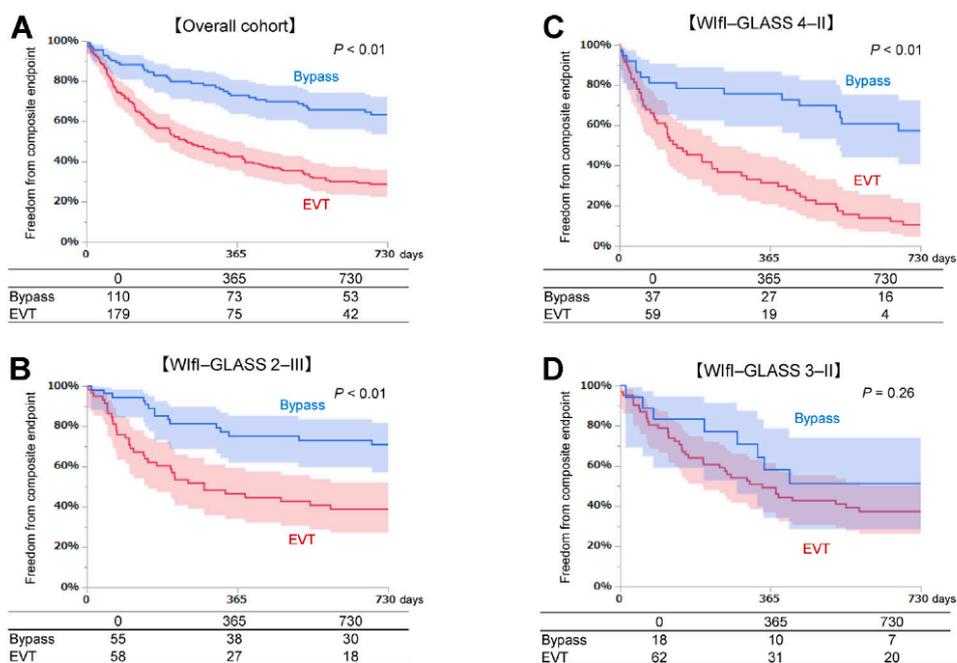


Abb. 11: Kumulative Kaplan-Meier-Schätzung für den kombinierten Endpunkt aus Linderung von Ruheschmerz, Wundheilung, Reintervention oder Tod im Vergleich von Bypasschirurgie und endovaskulärer Therapie (EVT). (A) Gesamte Kohorte der Kategorie 'Unbestimmt' nach den Global Vascular Guidelines. (B) Subgruppe WIFI – GLASS 2 – III. (C) Subgruppe WIFI – GLASS 4 – II. (D) Subgruppe WIFI – GLASS 3 – II. WIFI - Wound, Ischemia, and foot Infection; GLASS - Global Limb Anatomic Staging. Yoshino et al., Ann Vasc Surg. 2023; 97:358-366. (13)

Kommentar: Nach den Daten dieser Studie ist eine Differenzialindikation hinsichtlich einer für die PatientInnen optimal geeigneten Erstlinien-Therapie zur Revaskularisation bei CLTI möglich. Die Bypasschirurgie ist der EVT in Bezug auf den kombinierten Endpunkt dieser Studie für PatientInnen überlegen, die entsprechend den GVG als „Unbestimmt“ klassifiziert werden. Die Bypasschirurgie sollte also als initiale Methode der Revaskularisation in Betracht gezogen werden, wenn entsprechend den GVG eine Subgruppen-Klassifikation WIFI-GLASS 2-III und 4-II zutrifft.

Der Schweregrad bei Aufnahme ist bei infrainguinaler Revaskularisation wegen CLTI mit den Langzeit-Ergebnissen assoziiert

Das SVS Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) Staging für die Extremitäten wurde zur Einschätzung des Risikos einer Major-Amputation und besseren Stratifizierung zum Ergebnisvergleich bei chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI) etabliert. Es existieren wenige Daten zu Behandlungsergebnissen jenseits von 1 Jahr, die auf dem WIFI-Stadium basieren. Liu et al. haben eine retrospektive single-institution Studie mit 413 PatientInnen unternommen, die im Zeitraum von 2011–2021 eine infrainguinale Revaskularisation wegen CTI erhalten hatten und für die Daten zum WIFI-Staging vorlagen (**14**). Patienten-Charakteristika und Ergebnisse wurden der elektronischen Datenbank entnommen. Die Datenanalyse erfolgte auf der Basis des WIFI-Stadiums bei Aufnahme und der initialen Behandlung im Gefäßzentrum der AutorInnen. Die WIFI-Stadien bei Aufnahme waren 1–2 (23 %), 3 (27 %), and 4 (50 %). Die Index-Revaskularisation erfolgte endovaskulär (59 %), mittels autogenem Venenbypass (29 %) oder mit einem alternativen nicht-autogenen Bypass (13 %). Die operative Mortalität innerhalb 30 Tagen betrug 2,9 % und war nicht mit dem WIFI-Stadium oder der Revaskularisationsstrategie assoziiert. Die mediane Dauer des Extremitäten-Follow-ups betrug 502 Tage (interquartile Range [IQR] 112–1.256 Tage). Die mediane Dauer des Follow-ups hinsichtlich des Überlebens betrug 932 Tage (IQR 343–1.770 Tage). Eine Majoramputation oder der Tod ereigneten sich jeweils 119 Tagen (IQR 28–314 Tage) und 739 Tagen (IQR 204–1.475 Tage). Das WIFI-Stadium war unabhängig assoziiert mit einer Major-Amputation ($p = 0,001$), ebenso wie mit der initialen Methode der Revaskularisation ($p = 0,01$). In einem Cox proportional hazards Modell erwiesen sich folgende Faktoren als unabhängig mit der Wahrscheinlichkeit einer Majoramputation assoziiert (Abb. 12): männliches Geschlecht (Hazard Ratio [HR] 1,4; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 1,04–2,0; $p = 0,03$), Diabetes (HR 1,8; 95 %-CI 1,3–2,5; $p = 0,001$), WIFI-Stadium 4 (HR 2,3; 95 %-CI 1,5–3,5; $p < 0,001$) und ein non-autogener Bypass (HR 2,9; 95 %-CI 2,1–4,2; $p < 0,001$). In einem Cox proportional hazards Modell für die Mortality erwiesen sich als unabhängig assoziierte Faktoren das Alter (HR 1,04; 95 %-CI 1,02–1,05; $p < 0,001$), terminale Niereninsuffizienz (HR 2,8; 95 %-CI 1,9–4,0; $p < 0,001$), Herzinsuffizienz (HR 1,9; 95 %-CI 1,4–2,5; $p < 0,001$), COPD (HR 1,5; 95 %-CI 1,1–2,1; $p = 0,02$) und das WIFI-Stadium 4 (HR 1,6; 95 %-CI 1,04–2,2; $p = 0,03$). Bei den PatientInnen mit einem WIFI-Stadium 4 bei Aufnahme betragen die mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelten Raten für die Freiheit von einer Majoramputation oder Tod nach 2 Jahren jeweils $71 \% \pm 3,7 \%$ und $68 \% \pm 3,5 \%$. In einem inverse propensity weighted Cox proportional hazards Modell waren „non-white race“ (HR 1,5; 95 %-CI 1,01–2,2; $p = 0,047$), Diabetes (HR 2,0; 95 %-CI 1,2–3,3; $p = 0,008$), der nach dem Global Anatomic Staging System ermittelte infrapopliteale Grad (HR 1,2; 95 %-CI 1,05–1,3; $p = 0,005$), ein non-autogener Bypass (HR 3,2; 95 %-CI 1,9–5,3; $p < 0,001$) und eine endovaskuläre Revaskularisation (HR 2,6; 95 %-CI 1,6–4,3; $p < 0,001$) unabhängig mit einer Majoramputation assoziiert in der WIFI-Stadium-4-Subgruppe (Abb. 13).

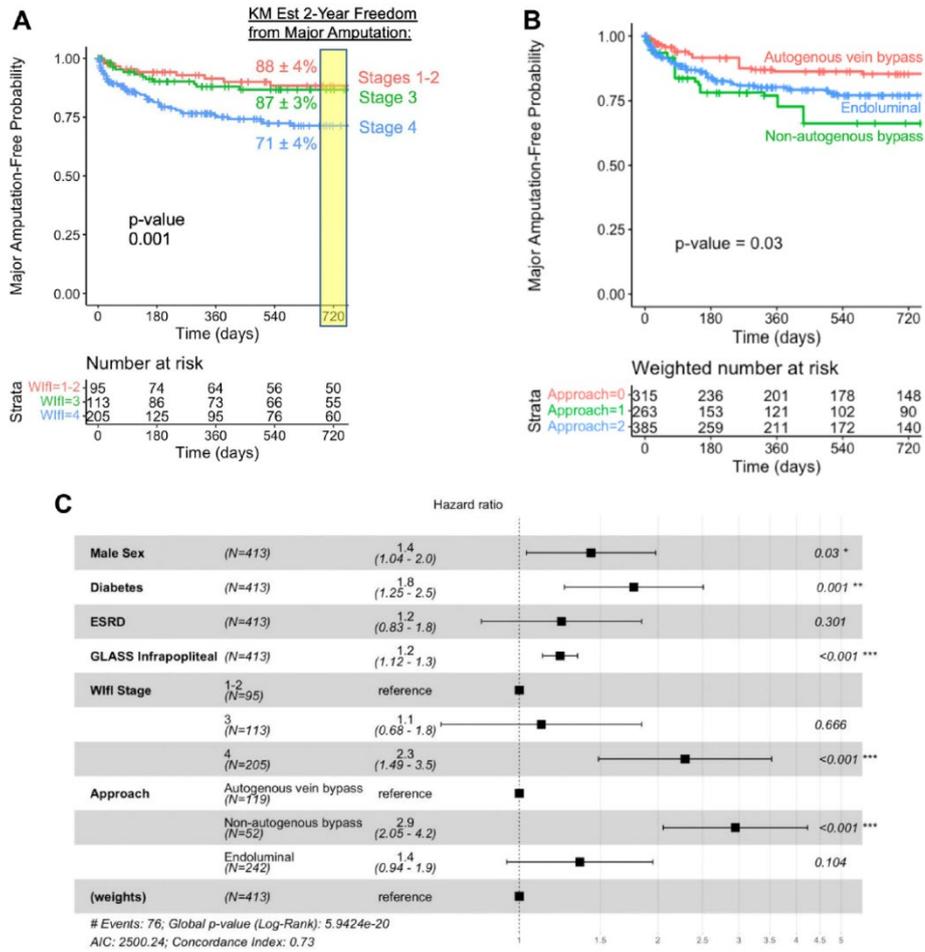


Abb. 12: Faktoren, die in der gesamten Kohorte mit einer Majoramputation assoziiert waren: (a) Kaplan-Meier (KM) Kurve, stratifiziert nach dem Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection)-Stadium bei Aufnahme; (b) KM Kurve, stratifiziert nach dem Revaskularisations-Verfahren (inverse propensity-weighted); (c) Cox proportional hazards Modell inklusive inverse propensity weighting (IPW) für Faktoren, die mit dem Revaskularisations-Verfahren assoziiert sind. CHF, Congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DM, diabetes mellitus; ESRD, end-stage renal disease; GLASS, Global Limb Anatomic Staging System. Liu et al. J Vasc Surg. 2023; 77:1137–1146. (14)

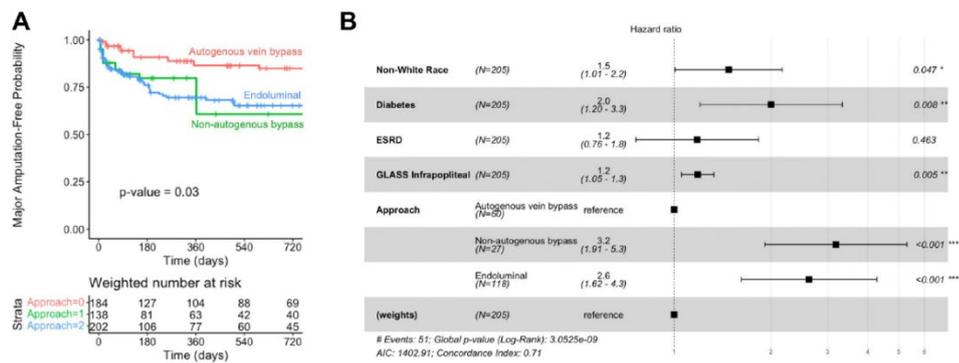


Abb. 13: Faktoren, die in der Subgruppe Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection) Stadium 4 mit einer Majoramputation assoziiert sind: (a) Kaplan-Meier-Kurve, stratifiziert hinsichtlich des Revaskularisierungs-Verfahrens; (b) Cox proportional hazards Modell inclusive inverse propensity weighting (IPW) für Faktoren, die mit dem Revaskularisationsverfahren assoziiert sind. CAD – Coronary artery disease; DM, Diabetes mellitus; ESRD, end-stage renal disease; GLASS, Global Limb Anatomic Staging System. Liu et al. J Vasc Surg. 2023; 77:1137–1146. (14)

Kommentar: Die Studie zeigt die starke Assoziation des initialen Wifl-Stadiums bei Aufnahme des Patienten mit dem langfristigen Risiko einer Major-Amputation und der Mortalität nach infrainguinaler Revaskularisation wegen CLTI. Das Wifl-Stadium sollte daher zur Stratifikation für Ergebnisanalysen und v.a. für Vergleiche von Ergebnissen Verwendung finden. Eine effektive Revaskularisation ist besonders entscheidend im Wifl-Stadium 4, und hier zeigt der autogene Venenbypass, optimal mit der single-segment V. saphena magna, dauerhafte Langzeit-Ergebnisse hinsichtlich des Extremitätenerhaltes.

Primäre Bypasschirurgie im Vergleich zu Bypasschirurgie nach endovaskulärer Therapie bei PAVK – systematischer Review und Metaanalyse

Sowohl die Bypasschirurgie als auch die endovaskuläre Therapie sind anerkannte und etablierte Methoden für die Revaskularisation bei PAVK. Allerdings bleibt die Auswirkung einer gescheiterten endovaskulären Behandlung auf die dann folgende gefäßchirurgische Therapie kontrovers. Yu et al. haben daher einen systematischen Review unternommen um die Ergebnisse nach primärem Bypass mit denen nach sekundärem Bypass, nach einer vorangegangenen endovaskulären Therapie, vergleichen (15). Es wurde eine Suche in 3 akademischen Datenbanken (Embase, PubMed, and Scopus) von deren Gründung bis August 2022 von 2 unabhängigen Wissenschaftlern durchgeführt. Gesucht wurden Studien, die Ergebnisse einer primären Bypasschirurgie und einer Bypasschirurgie nach endovaskulärer Therapie bei Patienten mit PAVK berichteten. Es erfolgt ein unabhängiges Screening von Abstracts und Volltext-Studien unter Verwendung einer doppelten Datenabstraktion. Dichotome Ergebnisgrößen wurden unter Verwendung eines Random-effects Modells berichtet, um eine zusammenfassende Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI) zu generieren. Das Bias-Risiko wurde unter Verwendung der Newcastle-Ottawa Skala bewertet. 17 retrospektive Beobachtungsstudien wurden aus 3.911 Publikationen ausgewählt und schlossen 8.064 PatientInnen ein, von denen 6.252 einen primären Bypass und 1.812 einen Bypass nach endovaskulärer Therapie erhielten. Das mittlere Alter betrug 69,0 Jahre, 61,2 % der Patienten (n = 4.938) waren männlich.

Hinsichtlich der perioperativen Ergebnisse bestand binnen 30 Tagen kein Unterschied in der Mortalität (OR 0,76; 95 %-CI 0,53–1,10) oder bezüglich Amputationen (OR 0,89; 95 %-CI 0,67–1,20). Hinsichtlich der kurz- und mittelfristigen Ergebnisse gab es keinen Unterschied der primären Offenheit nach 6 Monaten (OR 0,98; 95 %-CI 0,81–1,19), nach 1 Jahr (OR 1,12; 95 %-CI 0,97–1,30) und nach 2 Jahren (OR 1,17; 95 %-CI 0,85–1,61) Follow-up. Das Amputations-freie Überleben unterschied sich nicht nach 6 Monaten (OR 1,03; 95 %-CI 0,82–1,30), 1 Jahr (OR 1,09; 95 %-CI 0,89–1,32), 2 Jahren (OR 1,18; 95 %-CI 0,93–1,50) und nach 3 Jahren (OR 1,09; 95 %-CI 0,84–1,40) Follow-up. Auch für das Gesamtüberleben oder die sekundäre Offenheit wurden keine Unterschiede ermittelt.

Kommentar: Nach dieser Metaanalyse retrospektiver, nicht-randomisierter Beobachtungsstudien kann geschlussfolgert werden, dass eine vorangehende endovaskuläre Therapie bei PAVK der unteren Extremitäten nicht zu schlechteren perioperativen, kurz- und mittelfristigen klinischen Ergebnissen einer nachfolgenden Bypasschirurgie führt im Vergleich mit PatientInnen ohne vorangehende endovaskuläre Therapie. Damit wird indirekt auch das Prinzip „Endo first“ unterstützt.

11.3.2 Supragenualer Bypass: autolog vs. alloplastisch

Systematischer Review und Metaanalyse zum Vergleich von autogener Vene und Prothese für einen supragenualen Bypass bei Patienten mit Claudicatio intermittens

Leitliniengerecht und nach den vorliegenden Daten erscheint die autogene Vena saphena (magna) (autogenous vein – ASV) als optimal für die femoropopliteale Bypasschirurgie bei allen Patienten mit PAVK. Patienten mit Claudicatio intermittens (intermittent claudication – IC), also mit nicht-kritischer Ischämie, haben in der Regel weniger komplexe Stenosen und Verschlüsse des arteriellen Systems als diejenigen mit kritischer Ischämie (critical limb ischemia – CLI), sodass hier ein Prothesenbypass eher mit dem Venenbypass vergleichbare Ergebnisse haben könnte. Vossen et al. haben daher einen Vergleich beider Bypassmaterialien als systematischen Review und Metaanalyse vorgenommen (16). Dazu wurde eine systematische Literaturanalyse in PubMed, Embase und in der Cochrane Datenbank vorgenommen, um prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von ASV und Prothesen bei Patienten mit IC zu identifizieren. Arbeiten mit einer gemischten Studienpopulation von Patienten mit IC und CLI wurden eingeschlossen, wenn mehr als 50 % der Kohorte wegen IC behandelt worden war. Die primäre Analyse erfolgte für die Patienten mit IC, sekundär wurden die Patienten mit CLI adressiert. Primäre Endpunkte waren die kurz- und langfristigen Offenheitsraten, sekundäre Endpunkte waren Komplikationen, Extremitätenerhalt und Mortalität. Insgesamt wurden 6 Studien mit 524 Patienten eingeschlossen, von denen nur 2 ausschließlich Patienten mit IC betrafen. Alle diese Patienten erhielten supragenuale Bypässe. Die durchschnittlichen Offenheitsraten nach einem und 5 Jahren betragen 88 % und 76 % für die ASV vs. 81 % und 68 % für PTFE-Bypässe. Statistisch bestand kein Unterschied der 1- und 5-Jahres-Offenheitsraten zwischen beiden Gruppen (OR 5,21; 95 %-CI 0,60–45,36 und OR 2,10; 95 %-CI 0,88–5,01). In einer gemischten Population von Patienten mit IC und CLI (84 % Patienten mit IC) waren die 1-Jahres-Offenheitsraten für beide Gruppen vergleichbar (OR 1,40; 95 %-CI 0,87–2,25). Nach einem Follow-up von mehr als 3 Jahren war die

Offenheitsrate in der gemischten Gruppe jedoch signifikant höher für die ASV (OR 2,06; 95 %-CI 1,30–3,26). Komplikationen und Amputationsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Kommentar: Die Datenlage zur supragenualen Bypasschirurgie ist begrenzt, insbesondere hinsichtlich vergleichender Studien auf höherem Evidenzniveau. Die ASV bleibt jedenfalls für die Bypasschirurgie das Material der ersten Wahl. Das trifft vor allem für die infrapoplitealen, aber auch für die femoropoplitealen Rekonstruktionen zu. Für die supragenuale Bypassanlage scheinen die Ergebnisse mit alloplastischem Material denen mit ASV noch am nächsten zu kommen, sodass eine Reservierung der ASV, insbesondere der single-segment V. saphena magna, für femorodistale Rekonstruktionen nach wie vor aktuell ist und weiter kontrovers diskutiert werden kann. Alloplastisches Material und besonders Heparin-beschichtetes ePTFE erscheinen als realistische Alternative für Patienten mit IC, bei denen die ASV nicht (mehr) präsent oder geeignet ist für eine Verwendung als Bypass.

11.3.3 Qualitätskontrolle nach Bypass: intraoperative DSA

Alternative intraoperative Kontrollparameter erübrigen nicht die Notwendigkeit einer Abschluss-Angiografie nach infrainguinalem Venenbypass

Die Studie von Png et al. hatte das Ziel herauszufinden, ob eine Routine-Abschluss-DSA bei einem Venenbypass der unteren Extremitäten zu einer Verringerung der postoperativen Verschlussrate führt (17). Mit immer besserer Verfügbarkeit der intraoperativen DSA und Fortschritten der endovaskulären Techniken wird die Routine-DSA als Abschlusskontrolle von einigen Teams durchgeführt. Ob allerdings ein Vorteil diese gefäßchirurgischen Paradigmas gegenüber der weiter verbreiteten selektiven DSA besteht, bedarf einer Überprüfung. In einer retrospektiven Kohortenstudie (Single Hospital System) von 2001 bis 2018 wurden 666 infrainguinale Venenbypässe eingeschlossen und diejenigen mit einer Routine-Abschluss-DSA (n = 126, 16,9 %) mit denen mit einer selektiven Abschluss-DSA (n = 540, 81,0 %) verglichen. Alle Bypässe mit einer Abschluss-DSA wegen intraoperativer Bedenken wurden ausgeschlossen. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen war ein höherer Anteil infragenualer distaler Anastomosen in der Gruppe mit Routine-DSA (95,2 % vs. 88,8 %, p = 0,03). Es bestanden keine weiteren Unterschiede hinsichtlich Demografie, präoperativer Komorbidität oder operativer Variablen, inklusive einer Beeinträchtigung der Venen (26,1 % vs. 20,3 %, p = 0,15). Bei den Patienten mit Routine-DSA betrug die intraoperative Reinterventionenrate 22,2 %. In der Gruppe mit Routine-DSA traten im Vergleich zur Gruppe mit selektiver DSA niedrigere Raten einer postoperativen Reintervention (3,9 % vs. 10,0 %; p = 0,03) und eines Bypassverschlusses (2,3 % vs. 9,2 %; p = 0,01) innerhalb eines Monats postoperativ auf. Die Zugehörigkeit zur Gruppe mit selektiver DSA erwies sich nach logistischer Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor eines postoperativen Bypassverschlusses (OR 1,54; p = 0,01) und einer Reintervention (OR 1,11; p = 0,02).

Kommentar: Nach dieser Studie an 666 Venenbypässen hatte diejenigen mit lediglich selektiver Abschluss-DSA ein dreifach höheres Risiko für einen postoperativen Bypassverschluss innerhalb 30 Tagen im Vergleich mit

denjenigen Patienten mit einer abschließenden Routine-DSA. Daher sollte die intraoperative Abschluss-DSA bei jedem Patienten mit infrainguinalem Bypass erfolgen, wenn Venen verwendet werden.

11.3.4 Xenograft

Ergebnisse mit der Omniflow II-Prothese bei Anwendung zur Revaskularisation im femoralen Segment sowohl mit als auch ohne Infekt-Situation

Die verfügbare Evidenz zu Ergebnissen mit der Omniflow II-Prothese bei der peripheren arteriellen Revaskularisation in verschiedenen anatomischen Regionen und für unterschiedliche Indikationen ist eher spärlich. Daher hatte die Studie von Liesker et al. das Ziel, die Ergebnisse der Omniflow II-Prothese in verschiedenen Positionen innerhalb der femoropoplitealen arteriellen Strombahn sowohl bei Infektion als auch in nicht-infiziertem Gebiet zu untersuchen (18). In einer retrospektiven multizentrischen (5 Zentren) Studie wurden alle PatientInnen eingeschlossen, bei denen eine Gefäßrekonstruktion im Bereich der unteren Extremitäten mit Implantation einer Omniflow II-Prothese zwischen 2014 und 2021 erfolgt war (n = 142). PatientInnen in die folgenden Kategorien unterteilt: femoro-femoral crossover (n = 19), femorale Interposition (n = 18), femoro-popliteal (supragenua [n = 25; AK] oder infragenua [n = 47; BK]), und femoro-cruraler Bypass (n = 33). Primärer Endpunkt war die primäre Offenheit und sekundäre Endpunkte waren primär assistierte und sekundäre Offenheit, Majoramputation, Protheseninfektion und Modalität. Die Ergebnisse wurden entsprechend den unterschiedlichen Subgruppen und des chirurgischen Settings (infiziert versus nicht-infiziert) analysiert. Das mediane Follow-up betrug 35,0 (17,5–54,3) Monate. Die primäre 3-Jahres-Offenheitsraten betragen 58 % für den femoro-femoral crossover Bypass, 75 % für das femorale Interponat, 44 % für den femoro-poplitealen AK-, 42 % für den femoro-poplitealen BK-Bypass und 27 % in femoro-cruraler Position (p = 0,006). Das Amputations-freie Überleben betrug nach 3 Jahren 84 % für den femoro-femoral crossover Bypass, 88 % für das femorale Interponat, 90 % für den femoro-poplitealen AK-, 83 % für den femoro-poplitealen BK-Bypass und 50 % in femoro-cruraler Position (p < 0,001).

Kommentar: Diese Studie zeigt die Sicherheit und Verwendbarkeit der Omniflow II-Prothese für einen femoro-femoralen Crossover-Bypass, als femorales Interponat und als femoro-poplitealen (AK and BK) Bypass. Die Omniflow II-Prothese scheint nach den Daten dieser Studie hingegen weniger geeignet für einen femoro-cruralen Bypass wegen der signifikant niedrigeren Offenheitsrate gegenüber den Bypassen in anderen Positionen.

11.3.5 Obturatorbypass

Der Obturatorbypass bleibt eine nützliche Option

Die Leistenregion mit den Arterien der sogenannten Femoralisgabel hat entscheidende Bedeutung als Empfänger für aortoiliakale und als Spender für infrainguinale Rekonstruktionen, vor allem auch bei Mehretagen-PAVK. Das Management von Septischen Komplikationen und Störungen der Wundheilung der Leistenregion. Die Datenlage zum OB ist eher limitiert. Daher haben Dubouis et al. eine Datenanalyse hinsichtlich Offenheit, Morbidität und Mortalität,

Heilungsverlauf und Häufigkeit von Reinfektionen unternommen (19). In einer monozentrischen, retrospektiven Studie wurden alle PatientInnen mit OB jeglicher Indikation eingeschlossen, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2020 behandelt wurden. Primäre Endpunkte waren die primäre und sekundäre Offenheit. Sekundäre Endpunkte waren Morbidität und Mortalität, Freiheit von Reinfektionen und Wundheilung. Während der Studienperiode wurden 23 OBs bei 22 Patienten (77 % männlich, medianes Alter 70 [34–87] Jahre) implantiert. Die häufigste Indikation resultierte aus Infektionen bei 19 PatientInnen (86 %), neben wiederholten Bypass thrombosen bei 3 Patienten (14 %). Als Bypassmaterial waren arterieller Allografts, bei 82 % der Fälle, am häufigsten. Die A. profunda femoris war nur in 14 % der Fälle die Empfängerarterie. Die mediane Operationszeit betrug 224 Minuten (111–391) und der mediane Blutverlust betrug 900 ml (300–3.900). Es wurden 7 systemische (32 %) und 8 lokale Komplikationen (36 %) beobachtet. Eine Heilung wurde in 90 % der Fälle erreicht. Eine Reinfektion trat nicht auf (Freiheit von Reinfektion 100 %). Die mediane Dauer des Follow-up betrug 594 Tage [5–2.517]. Die primäre 1-, 2- und 3-Jahres-Offenheitsraten betragen jeweils 84 %, 78 % und 63 %. Die sekundären 1-, 2- und 3-Jahres-Offenheitsraten betragen jeweils 94 %, 94 % und 80 %. Die Überlebensraten nach 1 Monat und nach einem, 2 und 3 Jahren betragen jeweils 86 %, 73 %, 67 % und 53 %.

Kommentar: Die Studie zeigt erneut und erinnert daran, dass der OB eine klinisch relevante Alternative besonders für den Fall komplexer vaskulärer Läsionen im Bereich der Femoralis-Trifurkation darstellt. Offenheitsraten und Heilung sind in Anbetracht der jeweils besonderen Indikation ebenso akzeptabel wie ggf. die Beherrschung einer Infektion. Andererseits sprechen Invasivität und Morbidität dafür, dass ein OB nur für den Fall fehlender Alternativen infrage kommt.

Iliaco-poplitealer infragenualer Obturatorbypass zum Extremitätenerhalt nach mehrfacher Voroperation bei CLTI

In diesem Fallbericht präsentieren Pratt et al. das Management eines 69-jährigen Patienten mit einer extensiven Anamnese hinsichtlich einer schweren PAVK einschließlich zweier vorangegangener und nicht mehr funktionierender femorodistaler Bypass-Rekonstruktionen und einer Oberschenkelamputation links (20). Der Patient stellte sich mit Ruheschmerzen und nicht heilenden Ulzera vor. Es wurde ein erneuter Bypass mit dem Ziel des Extremitätenerhaltes durch das Foramen obturatorium angelegt, um den sonst erforderlichen Zugang über die massiv narbig veränderte Leistenregion zu vermeiden (Abb. 14). Der postoperative Verlauf war unauffällig und der Bypass blieb offen. Dieser Fall demonstriert den Nutzen des Obturator-Bypasses als Alternative nicht nur im Falle einer Infektion des Operationsgebietes, sondern auch bei massivem Narbengewebe, vor allem in der Regio inguinalis nach multiplen vorangegangenen Operationen.

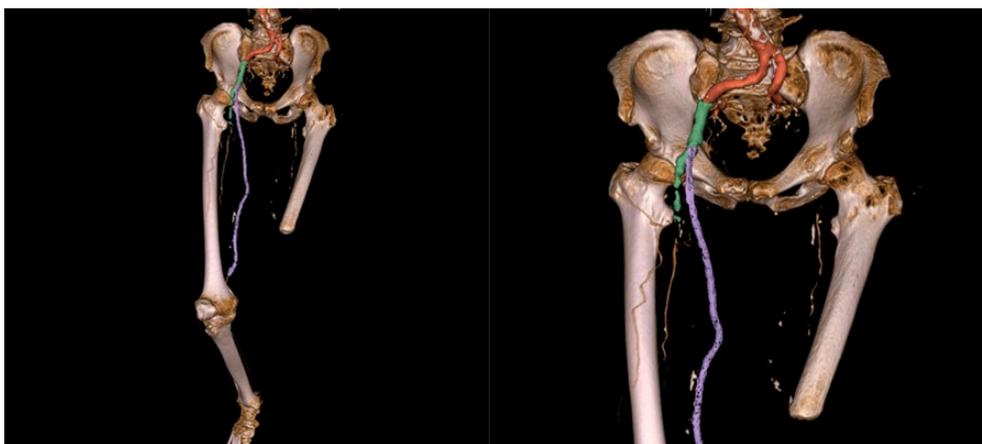


Abb. 14: 3 D Rekonstruktion eines CT-Angiogramms mit Darstellung der iliakalen und femoralen Gefäße mit Nachweis der vorangegangenen und verschlossenen Bypässe. Rot = offene A. iliaca communis beidseits, Grün = verschlossene A. femoralis communis dextra, Lila = verschlossener iliaco-poplitealer supragenualer PTFE-Bypass rechts. Pratt et al., Vasc Endovasc Surg. 2023; 57:905–908. (20)

11.4 Infrapopliteales Segment

11.4.1 Prognose eines infrapoplitealen Venenbypass

Verschiedene Arbeiten zeigen eindeutig, dass die Prognose infrapoplitealen Venenbypass technischen Kriterien von einer Reihe weiterer Einflussfaktoren abhängt. Dazu gehört die Ausdehnung und der Schweregrad der PAVK. Die folgenden Arbeiten zeigen anschaulich, welche Bedeutung die Kriterien der Wlfl- und GLASS-Klassifikation im Rahmen der Global Vascular Guidelines (GVG) haben. Dass für PatientInnen nach Nierentransplantation und Revaskularisation mittels Venenbypass die Prognose hinsichtlich der Bypassfunktion und damit der Folgen der PAVK hinsichtlich Wundheilung und Extremitätenerhalt beeinträchtigt ist, zeigt die dritte hier zitierte Publikation.

Prädiktoren für eine Revision nach infrapoplitealem Venenbypass bei PatientInnen mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie

Für die Behandlung der chronischen Extremitäten-bedrohenden Ischämie (CLTI) stellt die offene gefäßchirurgische Therapie mittels Venenbypass einen Standard dar. Für die Indikationsstellung ist im Rahmen der Global Vascular Guidelines (GVG) von 2019 die Klassifikation nach dem Global Anatomic Staging System (GLASS) empfehlenswert, das eine Beurteilung der Komplexität infrainguinaler Läsionen erlaubt. Die folgende Studie von Kawai et al. hatte das Ziel, Prädiktoren für eine Bypassrevision zu identifizieren und in diesem Zusammenhang zu untersuchen, ob das GLASS die Revision von Venenbypässen beeinflusst (21). In einer Single-Center Studie wurden retrospektiv alle PatientInnen mit CLTI analysiert, die zwischen 2011 und 2018 einen Bypass unter Verwendung autogener Venen erhalten hatten. Zur Einschätzung der anatomischen Komplexität mit GLASS wurden die femoropoplitealen, infrapoplitealen und inframalleolar/pedalen (IM)

Schweregrade bestimmt. Die Ergebnisse der PatientInnen mit oder ohne Bypassrevision wurden verglichen. Zur statistischen Auswertung wurde eine Cox Regressionsanalyse durchgeführt. 36 von 80 PatientInnen mussten sich einer Reintervention wegen Bypassrevision unterziehen. Im Vergleich mit der Gruppe ohne Bypassrevision waren in der Gruppe mit Bypass Revision die Raten des GLASS-Stadiums III (66 % vs. 81 %, $p = 0,046$) und der Klassifikation Grad P2 IM (25 % vs. 58 %, $p = 0,009$) signifikant höher. Die multivariate Analyse zeigte, dass der IM Grad P2 (Hazard Ratio [HR] 3,35; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 1,66–6,75; $p = 0,001$) und Bypässe mit „spliced vein“-Technik (HR 3,18; 95 %-CI 1,43–7,06; $p = 0,005$) signifikant mit einer Bypassrevision assoziiert waren.

Kommentar: Diese Studie identifizierte somit den IM Grad P2 und die Verwendung von mehreren Venensegmenten („spliced vein“-Technik) als Prädiktoren für eine Bypassrevision. Die GLASS-Stratifizierung hinsichtlich des inframalleolären Schweregrades der PAVK (IM Grad P2) könnte daher hilfreich für die Optimierung der Behandlung der CLTI durch Revaskularisation mittels Venenbypass sein.

Extremitätenerhalt in Abhängigkeit vom Schweregrad der Beeinträchtigung der Extremität (Wifl-Stadium) und der anatomischen Komplexität (GLASS-Stadium)

Die Global Vascular Guidelines (GVG) von 2019 empfehlen die Wahl einer geeigneten initialen Revaskularisationsmethode anhand des Schweregrades des Befundes der Extremität (Wund-, Ischämie- und Fußinfektions- [Wifl] Stadium) und der anatomischen Komplexität (Global Limb Anatomical Staging System [GLASS] Stadium). Die Ergebnisse hinsichtlich des Extremitätenerhaltes nach Revaskularisation anhand der Wifl- und GLASS-Stadien sind jedoch bisher nach infrapoplitealem Venenbypass nicht umfassend untersucht worden. Daher hatte die Studie von Kobayashi et al. das Ziel, die vier von den GVG empfohlenen Schweregrade des Befundes der Extremität nach infrapoplitealem Venenbypass in den einzelnen Fällen hinsichtlich der verschiedenen Wifl- und GLASS-Stadien zu bewerten (**22**). In einer retrospektiven Single-Center Studie wurden alle PatientInnen nach infrapoplitealem Venenbypass wegen CLTI hinsichtlich der mittelfristigen Ergebnisse anhand der analysiert. Die primären Endpunkte waren der Extremitätenerhalt und die Major- und Minoramputationsraten. Sekundäre Endpunkte waren die Wundheilungsrate und die Zeit bis zum Abschluss der Wundheilung. Insgesamt wurden 353 infrapopliteale Venenbypässe bei 284 Patienten mit Gewebeverlust (männlich, $n = 193$; medianes Alter 77 Jahre; Diabetes 71 %; Hämodialyse 41 %) angelegt. An 111 Extremitäten (31 %) war nur eine Minoramputation und an 38 Extremitäten (11 %) eine Major-Amputation erforderlich. Die Relation von Major- zu Minoramputation betrug 0,34 ohne signifikante Unterschiede zwischen den Wifl- oder GLASS-Stadien. The 3-Jahres-Rate für den Extremitätenerhalt betrug 87 %. Diese Rate war signifikant geringer im Wifl-Stadium 4 gegenüber Stadium 2 ($p = 0,049$), unterschied sich aber nicht signifikant in den GLASS-Stadien. Die 12-Monats-Wundheilungsrate betrug 86 %. Auch diese Rate war signifikant niedriger im Wifl-Stadium 4 vs. Stadien 2 and 3 ($p < 0,001$ für beide Stadien), unterschied sich aber nicht signifikant unter den GLASS-Stadien. Die Zeit bis zur Wundheilung betrug median 55 Tage (Range 32–110 Tage) und war signifikant länger im Wifl-Stadium 4 im Vergleich zu den Stadien 2 ($p = 0,001$) und 3 ($p < 0,001$). Die Zeit

bis zur Wundheilung war unabhängig vom GLASS-Stadium, d. h. nicht signifikant unterschiedlich zwischen den GLASS-Stadien.

Schlechtere Prognose nach infrapoplitealem Bypass wegen CLTI nach Nierentransplantation im Vergleich zur terminalen Niereninsuffizienz mit Hämodialyse

Die Kombination einer PAVK mit einer Niereninsuffizienz ist nicht selten. Ein Vergleich der Ergebnisse nach distalen Bypass-Rekonstruktionen zwischen PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse (hemodialysis-dependent - HD) und nach Nierentransplantation (renal transplant - RT) wurde zwar bereits unternommen, aber der Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Ergebnisse bleibt einstweilen unklar, nicht zuletzt wegen limitierter Zahlen von RT-Patienten mit distalem Bypass und heterogenen Kohorten. Kamada et al. haben den Vergleich dieser beiden Patientengruppen mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI) und homogener Pathologie der PAVK unternommen (23). Zwischen Januar 2014 und Dezember 2019 wurden 334 infrapopliteale Venenbypass-Rekonstruktionen bei 275 konsekutiven CLTI-PatientInnen mit Gewebeverlust vorgenommen. Darunter waren 130 HD-PatientInnen (47,3 %) (163 Extremitäten) and 11 RT-PatientInnen (4 %) (15 Extremitäten). Die 30-Tage-Mortalität, primärer und sekundäre 5-Jahres-Offenheitsraten (primary patency – PP, secondary patency - SP), Extremitätenerhalt (limb salvage - LS), Überlebensraten ohne Amputation und der Status der Wundheilung (wound healing - WH) wurden zwischen den HD- and RT-Patientengruppen verglichen. Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben 9 PatientInnen der HD-Gruppe (7 %), während kein RT-Patient verstarb. Die 5-Jahres PP- und SP-Raten waren mit 39 % und 41 % in der RT-Gruppe signifikant geringer als die entsprechenden Raten von 64 % und 82 % in der HD-Gruppe ($p < 0,01$). In der RT-Gruppe war die Rate der erfolglosen Bypassrevisionen einschließlich Bypassverschlüssen aus hämodynamischen Gründen, auch wegen technisch für einen Erhalt der Bypassfunktion ungeeignetem pathologischem Befund, höher als 80 % vs. 3 % in der RT-Gruppe. Die WH- und LS-Raten waren ebenfalls in der RT-Gruppe signifikant schlechter als in der HD-Gruppe. Im Vergleich mit den HD-Patienten hatten die RT-Patientin eine niedrigere LS-Rate bei CLTI. Die niedrigere LS-Rate war mit einer niedrigeren SP-Rate assoziiert, die durch eine Progression der PAVK im Bereich der distalen und Fußarterien verursacht wurde.

11.4.2 Technische Besonderheiten der infrapoplitealen Revaskularisation

Die vier folgenden Publikationen zeigen anschaulich, welche Problemlösungen gefunden werden müssen, aber auch können, um eine gefäßchirurgische Rekonstruktion im individuellen Fall erfolgreich zu gestalten. Das Spektrum reicht von der Kombination mit endovaskulären Verfahren bis zur plastischen Chirurgie.

1-Jahres-Follow-up für einen Bypass zu einer inframalleolären Kollateralarterie

Die Revaskularisation der inframalleolären und pedalen Arterien gehört zum Standard bei PatientInnen mit CLTI. Rajendran et al. demonstrieren hier den Fall eines erfolgreichen Venenbypass zu einer inframalleolären Kollateralarterie bei einer 73-jährigen Patientin mit Rheumatoïdarthritis und einer Zehengangrän

linken Fuß (24). Die CTA hatte einen Verschluss der femoropoplitealen und cruralen arteriellen Strombahn links gezeigt (Abb. 15). Bei ausgeprägter Kollateralisation sieht man eine Kollaterale im Bereich des Sprunggelenks als mögliches Target für die Revaskularisation mittels Bypasses dar. Die ipsilaterale V. saphena magna wurde als Bypass verwendet. Zum Zeitpunkt des 1-Jahres Follow-up war die Patientin symptomfrei, und die CTA zeigt den regulären Status des Bypass (Abb. 15).

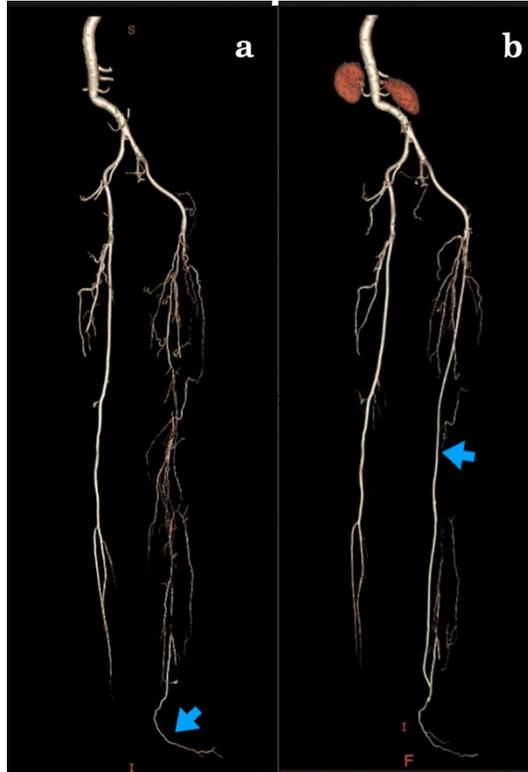


Abb. 15: (a) CT-Angiographie (CTA) mit Darstellung eines langstreckigen Verschlusses der Aa. femoralis superficialis, poplitea, tibialis anterior, posterior et fibularis und distaler Wiederauffüllung einer Kollateralen in Höhe des Sprunggelenkes (Pfeil). (b) Kontrolle mittels CTA im Follow-up 1 Jahr postoperativ mit regulärer Darstellung des Venenbypass (Pfeil). Rajendran et al., Cureus. 2023; 15:e36192. (24)

Innovative Kombination von Angioplastie der Fußbogenarterien und dualem distalem Bypass als alternative Option zur Revaskularisation bei PatientInnen mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI)

Bei einem 68-jährigen Patienten mit CLTI infolge atypischer Vaskulitis wurde eine erfolgreiche Revaskularisation durch die Kombination von einer Angioplastie der Fußbogenarterien mit anschließendem dualem Bypass zu zwei Unterschenkelarterien erreicht (25).

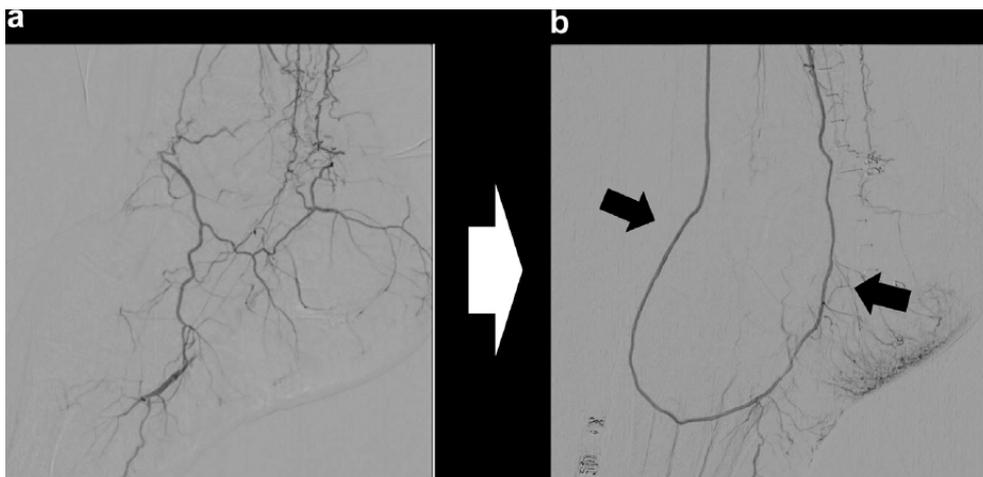


Abb. 16: Präoperative digitale Subtraktionsangiografie (DSA). (a) Verschluss der Aa. tibialis anterior (Ata) et posterior (Atp) ohne Darstellung des arteriellen Fußbogens. (b) Nach pedaler Angioplastie der Fußbogenarterien ergeben sich mit der A. dorsalis pedis und der A. tibialis posterior anschlussfähige Empfängerarterien für einen Bypass (Pfeile). Yamamoto et al., J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023; 9:1–4. (25)

Nach initialer Rekanalisation der Fußbogen- und cruralen Arterien kam es, auch infolge fehlenden arteriellen Zustromes, zu einem Sofortverschluss (Abb. 16 a). Daher wurde nach erneuter Rekanalisation und Angioplastie des Fußbogens mit Eröffnung von potenziellen Empfängerarterien als Targets für einen Bypass (Abb. 16 b) nun die Revaskularisation mittels Venenbypass zur A. dorsalis pedis mit einem ‚Jump-Bypass‘ zur A. tibialis posterior vorgenommen (Abb. 17). Eine zweimalige Restenose wurde im regulären Follow-up rechtzeitig erkannt und lege artis mittels PTA zeitgerecht erfolgreich behandelt. Beide Bypässe sind im Verlauf von > 2,5 Jahren offen geblieben, und die Wunde am rechten Fuß ist komplett geheilt. Diese besondere Kombination der endovaskulären und offen gefäßchirurgischen Techniken kann bei ausgewählten PatientInnen zu einer erfolgreichen Behandlung der CLTI führen, auch wenn jede einzelne der beiden Methoden potenziell erfolglos bleiben würde.



Abb. 17: Die DSA ein Jahr nach Anlage des dualen Bypass zeigt den Fußbogen offen, mit regulärer Perfusion durch die beiden Schenkel des dualen Bypass. Yamamoto et al., J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023; 9:1–4. (25)

Sekundäre endovaskuläre Interventionen verbessern die Bypassfunktion und den Extremitätenerhalt bei PatientInnen nach infragenualem in situ Saphena-Venenbypass

Sekundäre Interventionen nach infrainguinalem Bypass verbessern in aller Regel die Bypassfunktion und ermöglichen damit den Erhalt der Extremität. Troisi et al. untersuchten in der vorliegenden Studie den Einfluss sekundärer endovaskulärer Interventionen auf die Offenheitsraten und den Extremitätenerhalt bei PatientInnen mit CLTI nach infragenualem in situ Saphena-Venenbypass (26). Von Januar 2018 bis Dezember 2019 wurden 541 PatientInnen in 43 Zentren in das LIMBSAVE (treatment of critical Limb Ischaemia with infragenicular Bypass adopting in situ Saphenous VEin technique) Register eingeschlossen. Im Rahmen eines genauen Nachsorge-Programms mit Duplex-Sonografie nach 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 Monaten ergaben sich während des Follow-ups Indikationen zur endovaskulären Therapie bei Stenosen im Anastomosenbereich, zur Verbesserung run-in (iliakale Stenosen) der des run-off (Stenosen oder Verschlüsse der Unterschenkelarterien). Die 2-Jahres-Ergebnisse hinsichtlich Offenheit und Extremitäten Erhalt wurden mittels Life-table Analyse (Kaplan-Meier) ermittelt. Die Ergebnisse bei den PatientInnen mit endovaskulärer Therapie (Group-endo) wurden mittels Gehan-Breslow-Wilcoxon-Testes mit denen ohne endovaskuläre Therapie während des Follow-ups (Group-no endo) verglichen. Die beiden Gruppen erwiesen sich als homogen verteilt hinsichtlich Demographie und intraprozeduraler Details. Die mittlere Dauer des Follow-ups betrug 12,1 Monate (range 1 bis 24). Während des Follow-ups (> 30 Tage) erfolgten 55 endovaskuläre Prozeduren bei 49 PatientInnen (9,1 %) (Group-endo). Die meisten endovaskulären Prozeduren (37/55; 67,3 %) erfolgten zur Behandlung von Stenosen im Bereich der

proximalen oder distalen Anastomose. Sekundäre endovaskuläre Prozeduren (40/55; 72,7 %) erfolgten hauptsächlich innerhalb 6 Monaten nach der Indexprozedur. Die geschätzten 2-Jahres-Raten für die Offenheit (97,9 % vs. 85,2 %; $p = 0,05$) und den Extremitätenerhalt (100 % vs. 93,9 %; $p = 0,05$) waren in der Group-endo signifikant besser.

Kommentar: Obwohl unterschiedliche Daten zum Nutzen eines Überwachungsprogramms nach Bypass-Rekonstruktionen existieren, zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine konsequente Nachsorge mit der Möglichkeit einer rechtzeitigen Diagnostik von therapeutisch relevanten pathologischen Befunden und eine adäquate Indikation und Durchführung von sekundären endovaskulären Interventionen bei PatientInnen mit CLTI und infragenaalem in situ Saphena-Venenbypass die Offenheitsraten und damit die Bypassfunktion und den Extremitätenerhalt mittelfristig verbessern kann.

Definitive Deckung der distalen Anastomose eines Venenbypasses bei früher Hautnekrose nach cruralem distal-origin-Bypass zur A. dorsalis pedis

Der inframalleoläre Venenbypass stellt eine etablierte und besonders effektive Methode der offenen gefäßchirurgischen Therapie zur Revaskularisation bei chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie dar. Der Erfolg eines solchen Bypass kann durch eine frühe Wunddehiszenz im Bereich des pedalen Zuganges mit sekundärer Exposition des Bypass kompromittiert werden. Taylor et al. den Fall eines 74-jährigen Patienten mit klinischem Befund eines Wifl (wound, ischemia, foot infection) Stadiums 4 des Fußes, bei dem nach einem popliteo-pedalen Bypass zur A. dorsalis pedis rechts eine frühe Hautnekrose nach Wunddehiszenz über der pedalen Anastomose zu Komplikationen führte (Abb. 18) (27). Um eine Gewebedeckung der Anastomose und damit den Erhalt des Bypass zu erreichen, war ein multidisziplinäres Vorgehen erforderlich (Abb. 19). Die Wunde heilte innerhalb 28 Tagen (Abb. 20), und nach 2 Jahren bleibt der Patient bei stabiler Bypassfunktion in seiner Mobilität nicht auf fremde Hilfe angewiesen.



Abb. 18: Links: Darstellung einer oberflächlichen Hautnekrose über der pedalen Bypass-Anastomose am 14. postoperativen Tag. Rechts: Intraoperativer Situs bei Revision: Oberflächliche Nekrose mit Einbeziehung der Vorderwand des Venenbypass. Taylor et al., J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023; 9:101233. doi: 10.1016/j.jvscit.2023.101233. (27)

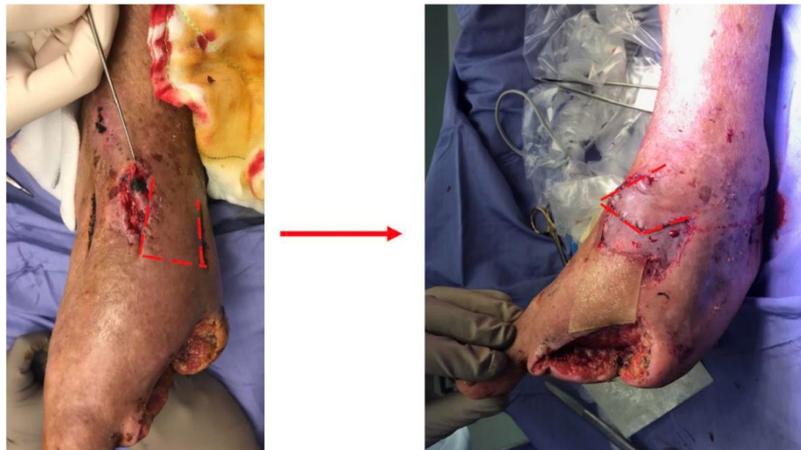


Abb. 19: Intraoperative Bilder mit Darstellung des Hautlappens, der nach medial rotiert wird, um die distale Bypass-Anastomose zu decken (rote Markierung zur Verdeutlichung des Hautlappens). Taylor et al., J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023; 9:101233. doi: 10.1016/j.jvscit.2023.101233. (27)



Abb. 20: Chronologie des Deckungsprozesses. (a) Situs mit Rotationslappen und Spalhautdeckung des Spenderdefektes. (b) Distale Lappennekrose. (c) Lappenrevision nach Debridement des nekrotischen Randes mit Exposition des Venenbypass. (d) Situs nach Lappenrevision. (e) Lokalbefund 6 Wochen nach Demissio. Taylor et al., J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023; 9:101233. doi: 10.1016/j.jvscit.2023.101233. (27)

11.5 Innovationen

11.5.1 Tissue engineering klinisch relevant: Human Acellular Vessel (HAV)

6-Jahres-Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit humanen, mittels tissue engineering hergestellten Blutgefäßen als peripherer arterieller Bypass

Das sogenannte humane azelluläre Gefäß (human acellular vessel - HAV) wurde im Rahmen einer klinischen Phase-II-Studie untersucht. Die primären Ergebnisse 24 Monate nach Implantation sind bereits 2020 berichtet worden (vgl. Angio Update 2021). Die PatientInnen werden im Zeitraum von 10 Jahren weiter untersucht. In der aktuellen Publikation berichten Gutowski et al. über die 6-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven, open-label, einarmigen, multi-zentrischen Studie (28). Bei PatientInnen mit fortgeschrittener PAVK, die einen supragenualen, femoropoplitealen Bypass benötigten und bei denen kein geeignetes autologes Venenmaterial zur Verfügung stand, war im Rahmen der Studie das HAV, ein mittels bioengineering hergestellter humaner Gefäßersatz, implantiert worden. Nach Komplettierung des ersten, 24 Monate dauernden Studienabschnittes wird eine weitere Auswertung für ≤ 10 Jahre nach der Implantation erfolgen. Die hier publizierte mittelfristige Analyse wurde nach dem Meilenstein von 6 Jahren (72 Monate) für die PatientInnen vorgenommen, die zwischen 24 und 72 Monaten beobachtet werden. HAVs wurden bei 20 PatientInnen an 3 Standorten in Polen implantiert. 7 PatientInnen hatten den ersten Studienabschnitt innerhalb des 2 Jahres nicht beendet: 4 nach Bypassverschluss und 3, die ohne Bezug zum Implantat verstorben waren und bei denen der HAV-Bypass bei der letzten Visite regulär funktioniert hatte. Die primären Ergebnisse nach 24 Monaten zeigten primäre, primär assistierte und sekundäre Offenheitsraten von jeweils 58 %, 58 % und 74 %. Ein Gefäß hatte ein Pseudoaneurysma ausgebildet, welches wahrscheinlich iatrogen entstanden war. Es wurden keine weiteren Zeichen eines strukturellen Fehlers berichtet. Es traten keine Rejektionen oder Infektionen des HAV auf. Bei keinem Patienten war eine Amputation der mittels HAV-Bypasses versorgten Extremität erforderlich. Von den 20 PatientInnen hatten 13 den primären Studienabschnitt abgeschlossen; ein Patient verstarb jedoch kurz nach Ablauf der 24 Monate.

Von denen wiederum verbliebenen 12 Patientinnen verstarben inzwischen 3 ohne Zusammenhang zum Studiengegenstand. Bei einem Patienten wurde zweimal eine Thrombektomie erforderlich, um die sekundäre Offenheit herzustellen. Zwischen 24 und 72 Monaten wurden keine weiteren Interventionen dokumentiert. 72 Monate nach Implantation hatten 5 Patienten einen offenen HAV-Bypass, 4 davon mit primärer Offenheit. Für die gesamte Studienpopulation von Tag 1 bis zum Monat 72 betragen die primäre, primär assistierte und die sekundäre Offenheitsrate nach Kaplan-Meier-Analyse jeweils 44 %, 45 % und 60 %, bei Zensierung für den Tod. Bei keinem Patienten war eine Rejektion oder Infektion des HAV aufgetreten, und es war keine Amputation einer mit HAV-Bypass versorgten Extremität erforderlich.

Kommentar: Das infektresistente, „off-the-shelf“ verfügbare HAV könnte einen dauerhaften, alternativen Gefäßersatz zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der Durchblutung der Extremitäten, vor allem für Patienten mit PAVK, darstellen, der sich durch Remodeling mit der Zeit in ein Patienteneigenes Gefäß umwandelt. Das HAV wird derzeit in 7 klinischen Studien zur Behandlung der PAVK, von Gefäßtraumata und als Hämodialyse-Shunt untersucht.

Die biologische HAV-Prothese (Human Acellular Vessel) als Blutleiter für einen femoropoplitealen infragenualen Bypass

Ohne Zweifel ist die autologe Vene optimal als Blutleiter für die periphere arterielle Bypasschirurgie geeignet. Dieser Standard wurde erst kürzlich durch die Daten der BEST-CLI-Studie untermauert. Das HAV (Human Acellular Vessel) ist ein innovatives biologisches Bypassmaterial, welches unter Verwendung von regenerativen medizinischen Technologien hergestellt wird und strukturelle und mechanische Eigenschaften eines menschlichen Blutgefäßes aufweist. Obwohl noch keine Zulassung durch die United States Food and Drug Administration (FDA) besteht, wird das HAV als alternatives Bypassmaterial für die Revaskularisation bei PatientInnen mit PAVK, für Gefäßverletzungen und für PatientInnen, die einen arteriovenösen Dialysezugang benötigen, untersucht. Die vorliegende Arbeit von Farazdaghi et al. beschreibt und illustriert die technischen Aspekte des intraoperativen Handlings speziell für die Anwendung dieser neuen und innovativen Technologie (29).

Ergebnisse des infrainguinalen Bypasses mit der HAV-Prothese (Human Acellular Vessel) bei Patienten mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI)

PatientInnen mit chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI) und ohne Verfügbarkeit der V. saphena magna für einen arteriellen Bypass haben trotz Fortschritten der medizinischen und endovaskulären therapeutischen Möglichkeiten ein hohes Amputationsrisiko. Die Arbeit von Cifuentes et al. präsentiert die Ergebnisse einer durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) unterstützten Studie des Human Acellular Vessel (HAV) (Humacyte Inc.) bei Anwendung als Blutleiter für einen arteriellen Bypass bei PatientInnen mit CLTI und nicht geeignetem oder fehlendem autologem Bypassmaterial (30). Das HAV ist ein 6-mm x 40-cm Gefäß, welches aus humanen glatten Muskelzellen hergestellt wird, indem diese mittels Seeding unter pulsatilem Fluss in einem Bioreaktor auf eine Matrix (Scaffold) aus Polyglycolsäure aufgebracht werden. Binnen 8 Wochen im Bioreaktor proliferieren die Zellen, während sich das

Scaffold auflöst. Das resultierende Gefäß ist dezellularisiert und kann nun als nicht-immunogener Blutleiter, bestehend aus Kollagen, Elastin und extrazellulärer Matrix verwendet werden. Unter Sonderzulassung durch die FDA konnte eine Single-Center-Studie des HAV (FDA Expanded Access Program) bei PatientInnen mit fortgeschrittener PAVK und inadäquatem oder fehlendem autologem Bypassmaterial erfolgen. Die technischen und klinischen Ergebnisse wurden analysiert und berichtet. Zwischen März 2021 und Juli 2023 wurden 29 Patienten (20 männlich; mittleres Alter, 71 ± 11 Jahre) mit dem Ziel des Extremitätenerhaltes unter Verwendung eines HAV als Bypassmaterial operiert. Die meisten PatientInnen hat denn eine fortgeschrittene CLTI (Rutherford Stadium 5/6 bei 72 %; WIfI (wound, ischemia, and foot infection) Stadium 3/4 bei 83 % und 97 % hatten zuvor bereits frustrane Revaskularisationen der betroffenen Extremität. Bei 24 PatientInnen (83 %) wurden 2 HAVs mittels Naht zu einem Bypass entsprechender Länge hintereinandergeschaltet. Die Bypässe hatten als distalen crurale Arterien bei 23 PatientInnen (79 %) und die A. poplitea bei 6 PatientInnen (21 %). Die Operation war in 100 % technisch erfolgreich. Die 30-Tage-Mortalitätsrate betrug 7 % ($n = 2$). Bei 100 % Follow-up (median 9,3 Monate) war die Rate für den Extremitätenerhalt 86 % (25/29 PatientInnen). Es erfolgten 16 Reinterventionen zur Erhaltung der sekundären Offenheit, von denen 15 (94 %) erfolgreich verliefen. Die primäre und sekundäre Offenheitsrate des HAV nach 9 Monaten betrug jeweils 59 % und 71 %.

Kommentar: Das HAV hat im kurz- und mittelfristigen Verlauf die Sicherheit und Wirksamkeit als arterielles Bypassmaterial in einer komplexen Kohorte von PatientInnen mit CLTI und ohne Option für eine autologe Revaskularisation unter Beweis gestellt. Diese Erfahrung unter Nutzung des Expanded Access Programms der FDA liefert real-world Daten für regulatorische Überlegungen und zukünftige Studien des HAV, einschließlich der Untersuchung des Gefäßes als ein first-line Bypass in weniger schweren Fällen einer chronischen Extremitätenischämie.

Biologische Mechanismen der Infektesistenz von mittels Tissue-engineering hergestellten Blutgefäßen im Vergleich zu ePTFE Prothesen

Alloplastische ePTFE-Prothesen sind bekanntermaßen empfindlich gegenüber bakteriellen Infektionen. Dagegen haben die Ergebnisse präklinischer und klinischer Studien von humanen azellulären Gefäßen (Human Acellular Vessel – HAV) relativ niedrige Infektionsraten gezeigt. Die Studie von Wang et al. hat die Wechselwirkungen von humanen neutrophilen Leukozyten und Bakterien mit ePTFE- und HAV-Gefäßprothesen untersucht, um zu ermitteln, ob eine Korrelation zwischen der Interaktion von Neutrophilen und dem Blutleiter und den beobachteten Unterschieden von deren Infektanfälligkeit in vivo besteht (31). Eine vergleichende klinische Phase-III-Studie, in der die zu untersuchenden HAVs ($n = 177$) mit kommerziellen ePTFE-Prothesen ($n = 178$) als Dialyse-Shunt verglichen wurden (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02644941), wurde hinsichtlich der Prothesen-Infektionsraten mit nachfolgenden histologischen Untersuchungen der HAV- und ePTFE-Explantate ausgewertet. Die klinisch gewonnene Histopathologie der als infiziert berichteten HAV- und ePTFE-Prothesen wurde mit der Immunhistochemie des explantierten Materials aus einem präklinischen Modell zur bakteriellen Kontamination verglichen. Anschließend wurden mechanistische in vitro Studien durchgeführt, bei denen isolierte humane Neutrophile mittels Seeding direkt auf HAV- und ePTFE-Material gebracht wurden, um deren wie Viabilität, Morphologie und Funktion zu analysieren. Im Ergebnis der klinischen Studie

hatten die HAVs eine signifikant niedrigere Infektionsrate (0,93 %; $p = 0,0413$) als die ePTFE-Prothesen (4,54 %). Die Histologie der Schnittpräparate der infizierten Prothesen, die ungefähr ein Jahr nach Implantation explantiert worden waren, zeigte gram-positive Bakterien in der Nähe der Punktionsstellen. Die Immunhistochemie von HAV und ePTFE nach Implantation in einem kontrollierten Nagetier-Infektionsmodell legte nahe, dass die ePTFE-Matrix eine bakterielle Infiltration und Kolonisation erlaubte, aber wahrscheinlich für Neutrophile unzugänglich blieb. In demselben Modell zeigten die HAV eine Host-Rezellularisation bei fehlendem Nachweis von Bakterien auf dem 2-Wochen Explantat. Die *in vitro* Ergebnisse zeigten, dass sich die Viabilität von humanen Neutrophilen bei Exposition gegenüber ePTFE signifikant verringerte, assoziiert mit der Freisetzung von neutrophiler Elastase in Abwesenheit von Bakterien. Im Gegensatz dazu behielten die Neutrophilen nach Exposition gegenüber HAV-Material eine hohe Viabilität und native Morphologie. Co-Kulturen von Neutrophilen und *Staphylokokkus aureus* auf dem Prothesenmaterial demonstrierten, dass Neutrophile auf HAV effektiver in der Degradation der Bakterien waren als auf ePTFE.

Kommentar: Schlussfolgerungen aus dieser komplexen, gut und konsequent konzipierten Studie sind absolut nachvollziehbar zutreffend: Das Material der HAV scheint eine Infekteresistenz gegenüber Bakterien zu demonstrieren. Diese Infekteresistenz ist wahrscheinlich auf die der körpereigenen sehr ähnliche Zusammensetzung zurückzuführen. Dadurch scheint eine höhere Biokompatibilität gegenüber den Neutrophilen des Wirtes vorzuliegen als bei synthetischem Gefäßprothesenmaterial.

11.5.2 Neue Technik

Licht-aktivierte Gefäßanastomosen

Seit der Anlage einer Gefäßanastomose mit Seidennähten auf einer gekrümmten Nadel 1.902 hat es wenig klinisch relevante Fortschritte auf dem Gebiet der Anastomosentechnik gegeben. Die konventionelle Gefäßnaht führt zu einer Unterbrechung des Endothels mit dem intra nominal exponierten Nahtmaterial, wodurch es zu einer Thrombozytenaggregation, myointimalen Hyperplasie und vasculäre Stenose kommen kann. Eine Vielzahl alternativer Techniken sind untersucht worden, jedoch mit begrenztem Erfolg. Die photochemische Gewebeadaptation (photochemical tissue bonding – PTB) ist eine durch Licht aktivierte Methode zur Vernetzung von Gewebeflächen auf molekularer Ebene. In der vorliegenden Arbeit beschreiben Scott et al. eine neue Technik für Anastomosen eines Veneninterponates im Schafsmodell eines femoralen Bypass unter Verwendung des PTB (32). Pathogen-freie Schafe ($n = 5$; 40–45 kg) erhielten einen Bypass der A. femoralis unter Verwendung der V. saphena. Die A. femoralis wurde durchtrennt und die V. saphena wurde reversed als Interponat implantiert. Die proximale Anastomose wurde als Cuff (vein-over-artery cuff) mittels PTB hergestellt (Abb. 21). Die distale Anastomose wurde standardisiert mit Einzelknopfnähten (Polypropylen 8–0) angelegt. 4 Wochen nach der Indexoperation erfolgte eine DSA der A. femoralis um die Offenheit und die Morphologie einschließlich luminaler Durchmesser zu bewerten. Alle Bypass-Rekonstruktionen wurden *in toto* explantiert und Quer- sowie Längsschnitte zur histologischen Untersuchung angefertigt. Die PTB-Anastomosen ($n = 5$) waren unmittelbar wasserdicht und offen. Alle Tiere überlebten die 28-Tage der Studiendauer. Die DSA zeigte offene Bypässe ohne

Stenosen oder Aneurysmabildungen (n = 5) (Abb. 22). Die histologische Untersuchung zeigte die Integration des venösen Endothels mit der arteriellen Adventitia (Abb. 23). Die photochemische Gewebeatmung (photochemical tissue bonding – PTB) stellt eine unmittelbar wasserdichte, belastungsfähige, starke Gefäßanastomose her, die dem physiologischen arteriellen Blutdruck widersteht und für mindestens 28 Tage offen bleibt, ohne dass eine intraluminale Naht erforderlich ist.

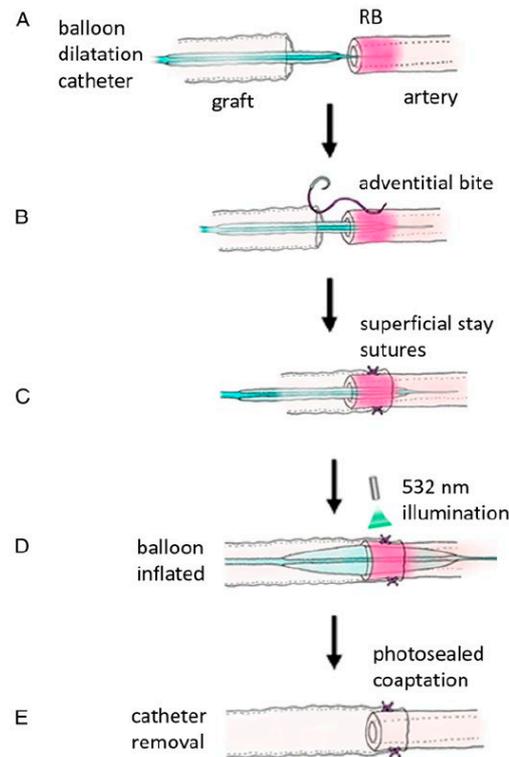


Abb. 21: Darstellung der Herstellung einer Anastomose durch Lichtaktivierung. (A) Durchtrennte Arterie (rechts) und Vene (links) mit Ballonkatheter-Implantation in die A. femoralis. (B) Haltnähte zwischen Adventitia der Arterie und Vollwand der Vene. (C) Inflation des Ballonkatheters mit dem Ergebnis einer kompletten Adaptation von Venentransplantat (außen) und Arterie (innen). (D) Herstellung der Licht-aktivierten Anastomose mittels Photobonding. (E) Photobleaching der Rose Bengal Farbe demonstriert ein erfolgreiches Photobonding. Scott et al., Surgical Innovation. 2023; 30:143–149. (32)



Abb. 22: Die DSA der A. femoralis im Schafs-Modell zeigt den offenen Venenbypass ohne weiteren pathologischen Befund. Scott et al., Surgical Innovation. 2023; 30:143–149. (32)

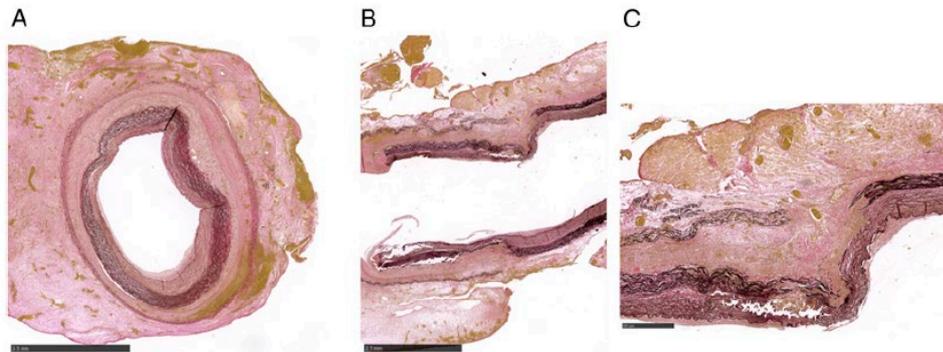


Abb. 23: Histologie einer photochemisch (photochemical tissue bonding - PTB) hergestellten Anastomose. (A) Transversalschnitt mit Darstellung der Fusion zwischen dem Endothel der Vene und der Adventitia der Arterie (Maßstab 2,5 mm). (B) Längsschnitt der PTB-Anastomose (rechts: proximal, links: distal), mit intakter venöser Lamina elastica über der intakten Media der Arterie und unauffälliger Verbindung zwischen Vene und Arterie (Maßstab 2,5 mm). (C) Stärkere Vergrößerung des Längsschnittes zur besseren Darstellung der Verschmelzung von Vene und Arterie, mit Fibroblasten an der proximalen Seite des Cuffs (Maßstab 500 µm). Scott et al., Surgical Innovation. 2023; 30:143–149. (32)

Kommentar: Diese innovative Technik zur Herstellung von Gefäßanastomosen könnte schon bald klinische Relevanz erlangen. Das hier verwendete in vivo Experiment im Großtiermodell erscheint für die Übertragbarkeit in ein klinisches Setting geeignet. Interessant ist tatsächlich die atraumatische Technik, die die Entwicklung der subintimale Hyperplasie minimieren könnte. Natürlich erscheinen vor der eventuellen klinischen Anwendung noch weitere Untersuchungen erforderlich.

11.6 Perioperatives Management

11.6.1 Voyager PAD – Ergebnisse für Bypasschirurgie

Rivaroxaban bei Patienten mit symptomatischer PAVK nach infrainguinalem Bypass

Patienten mit PAVK und der Notwendigkeit einer Revaskularisation im Bereich der unteren Extremitäten (lower extremity revascularization – LER) haben ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse hinsichtlich der Extremitäten und des kardiovaskulären Systems. Die Ergebnisse der VOYAGER PAD Studie (Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban zur Verringerung des Risikos von schweren thrombotischen Gefäßereignissen bei Patientin mit symptomatischer PAVK, die eine periphere Revaskularisation im Bereich der unteren Extremitäten erhalten hatten) haben gezeigt, dass Rivaroxaban dieses Risiko signifikant senkt, mit einem insgesamt günstigen Nettonutzen für Patienten nach offen gefäßchirurgischer Revaskularisation. Allerdings wurde bisher die Wirksamkeit und Sicherheit für diejenigen Patienten noch nicht beschrieben, die mit einem Bypass behandelt worden waren, einschließlich einer Stratifikation entsprechend dem Bypassmaterial (Vene oder Prothese). Diese Daten haben Govskyev et al. nun publiziert **(33)**. In der VOYAGER PAD Studie wurden Patienten, die eine chirurgische oder endovaskuläre LER zur Behandlung einer PAVK erhalten hatten, randomisiert: die Patienten erhielten täglich entweder 2x 2,5 mg Rivaroxaban oder Placebo zusätzlich zu einer Thrombozytenaggregationshemmung (100 mg Aspirin bei allen und Clopidogrel bei einigen Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes) und wurden für 28 Monate im Follow-up kontrolliert. Primärer Endpunkt war eine Kombination von akuter Extremitätenischämie, Majoramputation aus vaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und kardiovaskulären Tod. Der Hauptsicherheitsendpunkt war eine schwere Blutung entsprechend der TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) Scala. Die Details der Indexprozedur einschließlich Bypassmaterial (Vene vs. Prothese) wurden zum Studienbeginn registriert.

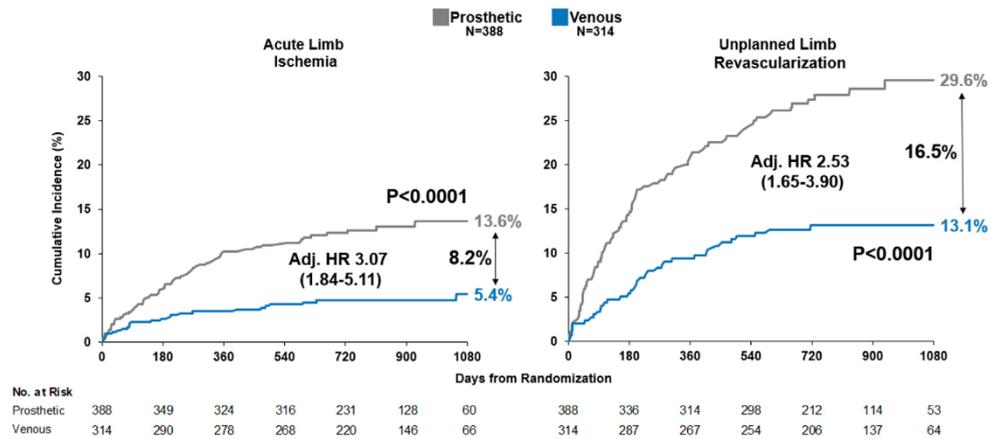


Abb. 24: Kaplan-Meier Kurven für die kumulative Inzidenz ungeplanter Revaskularisationen der Extremitäten und einer akuten Extremitätenischämie nach 3 Jahren bei Patienten mit Prothesen- und Venenbypass in der Placebo-Gruppe. Eine Adjustierung erfolgte für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Raucher-Status, Diabetes, Ausgangs-GFR < 60 ml/min/1,73 m², anamnestisch periphere Revascularization, CLTI, Amputation und distale Empfängerarterie des Bypass. Adj. HR - Adjustierte Hazard Ratio. Govsyeyev et al., J Vasc Surg. 2023; 77:1107–1118. (33)

Von den 6.564 randomisierten Patientin hatten 2.185 (33 %) eine gefäßchirurgische LER erhalten. Von diesen 2.185 Patienten war bei 1.448 (66 %) eine Bypassanlage erfolgt, die bei 773 Patienten (53 %) eine alloplastische Prothese und bei 646 Patienten (45 %) eine autologe Vene verwendet hatte. Nach Adjustierung hinsichtlich unterschiedliche Ausgangsdaten und anatomischer Faktoren war das Risiko für eine ungeplante Revaskularisation der Extremität im Placebo-Arm 2,5-fach höher nach Prothesen- vs. Venenbypass (adjustierte Hazard Ratio [HR] 2,53; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 1,65–3,90; $p < 0,001$) und das Risiko für eine akute Extremitätenischämie war dreimal höher (adjustierte HR 3,07; 95 %-CI 1,84–5,11; $p < 0,001$) (Abb. 24). Die Einnahme von Rivaroxaban reduzierte den primären Endpunkt für die mittels Bypasses behandelten Patienten (HR 0,78; 95 %-CI 0,62–0,98), mit durchgängigen Vorteilen für diejenigen Patienten, die einen Venenbypass (HR 0,66; 95 %-CI 0,49–0,96) oder einen Prothesenbypass (HR 0,87; 95 %-CI 0,66–1,15) erhalten hatten ($P_{\text{interaction}} = 0,254$) (Abb. 25).

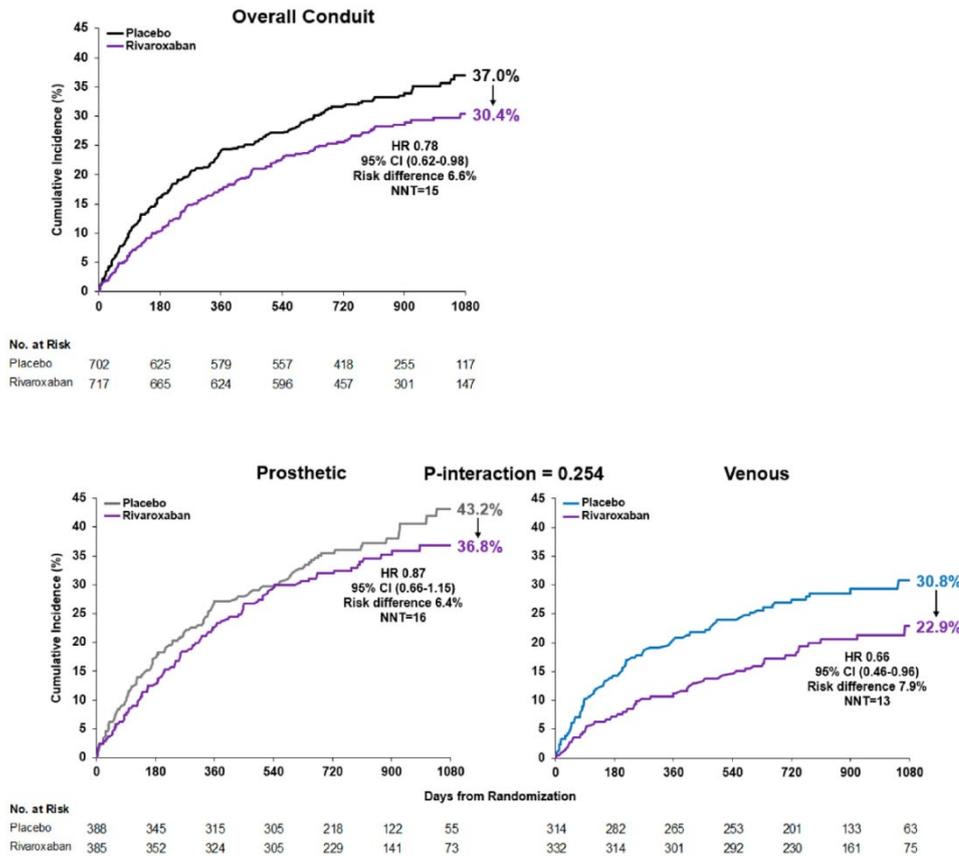


Abb. 25: Kaplan-Meier Kurven für die kumulative Inzidenz für den primären Wirksamkeits-Endpunkt nach 3 Jahren. Wirksamkeit von Rivaroxaban auf den primär kombinierten Endpunkt bei den Patienten mit Bypass, Gesamtdaten und stratifiziert hinsichtlich Bypassmaterial. CI - Konfidenzintervall; HR - Hazard Ratio; NNT - Number needed to treat. Govsseyev et al., J Vasc Surg. 2023; 77:1107–1118. (33)

In der gesamten Studie waren schwere Blutungen entsprechend der TIMI Scala häufiger unter Rivaroxaban. Die Zahlen waren jedoch für Patienten mit Bypass gering (5 mit Rivaroxaban vs. 9 mit Placebo; HR 0,55; 95 %-CI 0,18–1,65) und damit war die Power zu gering, um statistische Signifikanz nachzuweisen. Ein Prothesenbypass war mit einer signifikant höheren Rate von schweren Extremitätenereignissen (major adverse limb events- MALE) in Relation zum Venenbypass, auch nach Adjustierung für Patienten- und anatomische Charakteristika, assoziiert. Der Zusatz von 2 x 2,5 mg Rivaroxaban zu Aspirin oder einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung verringerte dieses Risiko signifikant. Das Risiko einer Blutung stieg an aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis blieb vorteilhaft für die Patienten mit Bypass, unabhängig vom Bypassmaterial. Daher sollte Rivaroxaban nach einem Bypass im Bereich der unteren Extremitäten wegen einer PAVK in Betracht gezogen werden, um das Risiko ischämischer Komplikationen von Herz, Extremitäten und Gehirn zu verringern.

11.6.2 Prognosefaktor Anämie bei infrainguinalem Bypass

Präoperative Anämie ist mit schlechteren postoperativen Ergebnissen bei Patienten mit infrainguinaler Bypasschirurgie assoziiert

Eine präoperative Anämie ist ein bedeutender, modifizierbarer Risikofaktor bei chirurgischen Patienten. Es gibt nur wenige Daten über den Einfluss einer präoperativen Anämie auf das postoperative Ergebnis nach infrainguinalem Bypass. In einer retrospektiven, multi-institutionellen Studie haben Kim et al. alle infrainguinalen Bypass-Prozeduren zwischen 2010 und 2020 analysiert (34). Die Patientinnen wurden nach den präoperativen Hämoglobinwerten entsprechend der National Cancer Institute anemia Skala in Gruppen eingeteilt (mild, 10 g/dl - lower limit of normal; moderat, 8,0–9,9 g/dl; severe, 6,5–7,9 g/dl). Multivariable Vergleiche wurden mittels logistischer Regressionsanalyse vorgenommen. Bei insgesamt 492 Patientinnen wurde ein Bypass wegen PAVK innerhalb des 10-jährigen Studienzeitraums implantiert. Die mediane präoperative Hämoglobinkonzentration betrug 11,0 g/dl (interquartile Range 9,5–12,7), und das median Follow-up betrug 1,7 Jahre. Eine präoperative Anämie war weit verbreitet unter den Bypass-Patienten (mild, 52,4 % [n = 258], moderat, 26,4 % [n = 130] und schwer 5,1 % [n = 25]). Frauen hatten häufiger eine moderate (49,2% [Frauen] vs. 50,8 % [Männer]) oder eine schwere (52,0 % [Frauen] vs. 48,0 % [Männer]) Anämie im Vergleich zum normalen Hämoglobin (17,7 % [Frauen] vs. 82,3 % [Männer]) ($p < 0,001$). Patienten mit einer präoperativen Anämie stellten sich häufiger mit einem Gewebeerlust vor (22,8 % [normal] vs. 47,7 % [moderat] vs. 52,0 % [schwer], $p = 0,01$). Die Bypass-Zielarterien und -typen waren in den Gruppen ähnlich verteilt. Patienten mit einer Anämie hatten einen längeren medianen Krankenhaus-Aufenthalt im Vergleich mit nicht-anämischen Patienten (4 Tage [normal] vs. 5 Tage [mild] vs. 6 Tage [moderat] vs. 7 Tage [schwer], $p < 0,001$). Die postoperative 30-Tages-Mortalität war ähnlich in den Anämie-Gruppen (2,5 % [normal] vs. 4,6 % [moderat] vs. 8,0 % [schwer], $p = 0,23$). In der multivariablen Analyse war die postoperative Mortalität jedoch unabhängig assoziiert mit einer schweren Anämie (Odds Ratio 7,5 [1,2–48,8], $p = 0,04$) und mit dem männlichen Geschlecht (Odds Ratio 7,5 [1,2–26,4], $p = 0,03$). Die präoperative Anämie ist häufig bei Patienten mit infrainguinaler Bypass-Chirurgie und ist ein unabhängiger Risikofaktor für die postoperative Mortalität. Künftige Untersuchungen sind erforderlich um zu klären, ob die Korrektur einer Anämie die postoperativen Ergebnisse bei diesen Hochrisikopatienten verbessern kann.

Post-operative Transfusion ist mit infrainguinalem Bypassverschluss assoziiert: zeitgenössische Erfahrungen eines Australischen Tertiär-Zentrums

Die PAVK zeigt als Krankheitsbild mit hoher Mobilität eine zunehmende Verbreitung vor allem in der älteren Bevölkerung. Die Anlage eines infrainguinalen Bypasses (IIB) bleibt eine robuste Methode der Revaskularisation. Die Studie von Koo et al. sollte modifizierbare Prädiktoren identifizieren, die mit der Bypassoffenheit und mit dem funktionellen Ergebnis in der zeitgenössischen Australischen gefäßchirurgischen Praxis assoziiert sind (35). In einer retrospektiven Studie wurden die Patienten mit IIB eines tertiären Gefäßzentrums in Australien zwischen 2010 und 2020 analysiert. Es wurden die Daten der Patienten zu Demographie, Co-Morbidität, präoperativen Untersuchungen, Bypass-Charakteristika und zur Entlassung analysiert. Ebenso wurden die Daten der Sonographie aus dem Surveillance-Programm überprüft,

um Informationen über die Bypass-Offenheit und -Funktion sowie über die Adhärenz bis zu 2 Jahren postoperativ zu erhalten. Primärer Endpunkt der Studie war der Bypass-Verschluss. Sekundäre Endpunkte waren der Status der Mobilität der Patienten und das Amputations-freie Überleben nach einem Jahr. Insgesamt wurden 239 IIBs bei 207 Patienten während eines Zeitraums von 10 Jahren implantiert. Signifikante Prädiktoren für einen primären Bypass-Verschluss waren eine regionale Zuweisung ($p < 0,01$), niedrige präoperative Hämoglobin-Level ($p < 0,01$), post-operativer Transfusionsbedarf ($p = 0,02$), die Verwendung eines alloplastischen Prothesenbypass ($p < 0,01$) und mangelnde Adhärenz mit non-Compliance zur Surveillance mittels Sonografie ($p < 0,01$). Die Patienten mit einem thrombosierten Bypass hatten nach einem Jahr eine 2,4-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung ihres Mobilitäts-Status ($p < 0,01$) und eine 8,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Major-Amputation oder zu sterben. Das Amputations-freie Überleben nach 1 Jahr betrug 88,3 %. Die Schlussfolgerung der Autoren liegt also nahe, dass eine Optimierung der präoperativen Hämoglobin-Konzentration bei IIB-Patienten in der klinischen Praxis empfohlen werden sollte, um das Risiko einer Verschlechterung der Mobilität, einer Majoramputation oder der Mortalität zu verringern.

11.6.3 Prognosefaktor Rauchen bei infrainguinalem Bypass

Langzeit-Ergebnisse nach Bypasschirurgie der unteren Extremitäten bei aktiven Rauchern mit Claudicatio intermittens

Es ist bekannt, dass Rauchen die Komplikationsrate einschließlich schlechter Wundheilung, Gerinnungsstörungen und kardiopulmonalen Status erhöht. In allen Fachgebieten werden elektive chirurgische Eingriffe bei aktiven Rauchern skeptisch betrachtet und auch abgelehnt. Es ist eine Tatsache, dass ein hoher Prozentsatz der gefäßchirurgischen und angiologischen PatientInnen aktiv rauchen und dass eine Raucherentwöhnung zwar dringend im Rahmen des Risikofaktoren-Managements empfohlen wird, ohne jedoch eine elektive Revaskularisation bei Fortbestehen des aktiven Raucher-Status zu verweigern. Patel et al. verfolgten daher mit der vorliegenden Studie das Ziel, die Ergebnisse der elektiven Bypasschirurgie im Bereich der unteren Extremitäten (lower extremity bypass - LEB) bei aktiven Rauchern mit Claudicatio intermittens zu untersuchen (36). Dazu erfolgte eine Analyse der spezifischen Datenbank (Vascular Implant Surveillance and Interventional Outcomes Network LEB database) der Vascular Quality Initiative (VQI) für den Zeitraum von 2003 bis 2019. Dabei wurden 609 (10,0 %) Nichtraucher (never smokers - NS), 3.388 (55,3 %) frühere aucher (former smokers - FS) und 2.123 (34,7 %) aktive Raucher (current smokers - CS) identifiziert, die einen LEB wegen Claudicatio intermittens erhalten hatten. Es wurden zwei separate Propensity Score Matches ohne Ersatz für 36 klinisch relevante Variablen vorgenommen (Alter, Geschlecht, Race, Ethnie, Adipositas, Versicherung, Hypertonus, Diabetes, KHK, Herzinsuffizienz, COPD, chronische Niereninsuffizienz, vorangegangene Koronarbypass-Operation oder -Stents, frühere Karotis-Rekonstruktion, Major-Amputation, inflow-Behandlung, präoperative Medikation und Behandlungstyp), eines für FS und NS und eine zweite Analyse für CS und FS. Primäre Endpunkte waren die 5-Jahres-Daten für das Gesamtüberleben (OS), der Extremitätenerhalt (LS), die Freiheit von Reintervention (FR) und das Amputations-freie Überleben (AFS). Die Propensity Score Matches ergaben 479 gut passende Paare für NS und FS. In der ersten Analyse fanden sich keine

Unterschiede in Bezug auf OS (HR 0,93; 95 %-CI 0,70–1,24; $p = 0,61$), LS (HR 1,07; 95 %-CI 0,63–1,82; $p = 0,80$), FR (HR 0,9; 95 %-CI 0,71–1,21; $p = 0,59$), oder AFS (HR 0,93; 95 %-CI 0,71–1,22; $p = 0,62$). In der zweiten Analyse fanden sich 1.451 gut passende Paare für CS and FS. Es fand sich kein Unterschied für LS (HR 1,36; 95 %-CI 0,94–1,97; $p = 0,11$) oder FR (HR 1,02; 95 %-CI 0,88–1,19; $p = 0,76$). Allerdings gab es signifikant bessere Daten für OS (HR 1,37; 95 %-CI 1,15–1,64, $p < 0,001$) und AFS (HR 1,38; 95 %-CI 1,18–1,62; $p < 0,001$) für FS im Vergleich mit CS.

Kommentar: Die Patienten mit Claudicatio intermittens, also mit nicht-kritischer Ischämie bilden eine besondere, nicht dringlich zu versorgende Population, in der ein LEB erforderlich werden kann. Die vorliegende Studie fand, dass FS ein besseres OS und AFS hatte, verglichen mit CS. Darüber hinaus imitieren FS NS hinsichtlich der 5-Jahres-Ergebnisse für OS, LS, FR und AFS. Daher sollte die strukturierte Raucherentwöhnung ein prominenterer Teil der ambulanten Vorbereitung vor einer eventuellen elektiven LEB Prozedur bei Patienten mit Claudicatio intermittens.

11.6.4 Perioperatives Management bei Bypass der unteren Extremität – State-of-the-Art

Rahmenbedingungen und Programm für die perioperative Versorgung von Patienten mit Bypass an den unteren Extremitäten: Consensus Statement der Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society und der Society for Vascular Surgery

Die Society for Vascular Surgery und die Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society haben in formeller Zusammenarbeit ein internationales, multidisziplinäres Panel von Experten ausgewählt, um auf der Basis eines Reviews der Literatur Evidenz-basierte Vorschläge für eine koordinierte perioperative Versorgung von Patienten zu unterbreiten, die einen infrainguinalen Bypass wegen PAVK erhalten (**37**). In der Struktur angelehnt an die ERAS-Kernelemente, wurden 26 Empfehlungen erarbeitet und organisatorisch einer prästationären, präoperativen, intraoperativen und postoperativen Sektion zugeordnet (Abb. 26, 27).

ERAS element	Suggestion	Evidence level
Preadmission		
1. Patient information, education, counseling	Patients should receive dedicated verbal and written preoperative education and counseling.	Low ^a
2a. Screening, assessment, and optimization: nutritional deficiency	Screen for malnutrition and treat nutritional deficiency preferably with oral regimens.	Moderate ^a
2b. Screening, assessment, and optimization: anemia	Evaluate the cause of and treat chronic preoperative anemia.	Low
2c. Screening, assessment, and optimization: frailty	Screen for frailty as a routine part of preoperative patient assessment.	Moderate
2d. Screening, assessment, and optimization: delirium	Screen for delirium risk and implement preoperative practices to minimize onset of delirium as a routine part of practice.	Low
2e. Screening, assessment, and optimization: psycho-social	Routinely screen for depression.	Low
2f. Screening, assessment, and optimization: tobacco and alcohol	i. Prescribe smoking cessation therapy before surgery.	High ^a
	ii. Recommend alcohol cessation prior to surgery.	Low ^a
2h. Screening, assessment, and optimization: medical risk	Evaluate and optimize comorbidities prior to elective surgery and consider medical risks before urgent surgery.	High
2i. Screening, assessment, and optimization: glycemic control	All patients should have a baseline HbA _{1c} level prior to revascularization. In patients with elevated HbA _{1c} levels, anti-hyperglycemic treatment should be initiated and/or titrated with the assistance of a specialist.	High
3. Preoperative anti-platelet, anticoagulation plan	Continue aspirin throughout the perioperative period.	High
Preoperative		
4. Fasting	Avoid overnight fasting; encourage clear fluids up to 2 hours and light foods up to 6 hours prior to the induction of general anesthesia.	High ^a
5. Carbohydrate loading	Patients without diabetes should receive a preoperative carbohydrate drink.	High ^a
	Patients with stable diabetes should receive a preoperative carbohydrate drink alongside their anti-diabetic medication.	Low ^a
6. Venous thromboembolism prophylaxis	Routinely use either low-dose unfractionated heparin or low molecular weight heparin with calf-length intermittent compression devices, when possible, starting prior to surgery or within 24 hours of surgery end, and continuing throughout the hospitalization.	High ^a
7. Pre-anesthetic sedative and analgesia medication	i. Do not routinely use sedatives to reduce anxiety preoperatively.	Low ^a
	ii. Routinely use preoperative administration of acetaminophen, NSAIDs, and gabapentinoids as part of a multimodal opioid-sparing analgesia strategy.	Low ^a
	iii. For opioid-dependent patients, maintain outpatient pain regimen in the perioperative period.	Moderate ^a
8. Antimicrobials	i. Consider the use of bundles programs to reduce SSI.	Low
	ii. Prophylactic IV antibiotic dosing should begin 30 to 60 minutes preoperatively with re-dosing intraoperatively for procedures greater than 4 hours or with substantive intraoperative blood loss and extend no more than 24 hours postoperatively.	High
9. PONV	Risk-assess for PONV, routinely use multimodal PONV prophylaxis based on assessment, and use PONV rescue with a different class of anti-emetic.	High ^a

Abb. 26: Empfehlungen zur ‚Best practice‘ und Evidenzniveau für jedes Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Element. McGinagle et al., J Vasc Surg. 2023; 77:1295–1315. (37)

ERAS element	Suggestion	Evidence level
Intraoperative		
10. Anesthetic protocol	Use a multimodal analgesic strategy which includes non-opioid analgesics and regional anesthesia.	Moderate
11. Goal directed fluid therapy	Routinely use cardiac monitoring (arterial line and non-invasive cardiac output monitoring such as stroke volume variation) to support euolemia.	Low ^a
12. Body temperature management	Use multiple strategies to maintain normothermia, including pre-warming and active warming of patients intraoperatively.	Moderate ^a
13. Surgical techniques (vein harvest, groin closure)	i. Close groin incisions with subcuticular sutures and use a negative-pressure dressing. ii. Harvest vein conduits with either continuous or skip open incisions rather than endoscopic harvest. iii. Consider hybrid surgery both for proximal and distal revascularization in high-risk patients. iv. Do not routinely use drains in the surgical wound.	Low Low Low Moderate
Postoperative		
14. Multimodal analgesia and opioid reduction strategies	Routinely use multimodal analgesic regimens to improve pain control and reduce opioid consumption.	High ^a
15. Oral feeding	Resume oral nutrition immediately postoperatively.	Moderate
16. Glycemic control	i. Glycemic goal of 180 mg/dL or less during the perioperative period. ii. Routinely use diabetic and nutritional counseling as part of interdisciplinary care for diabetic patients.	Moderate High
17. Urinary drainage	Remove urinary drainage catheters before leaving the operating room.	Low
18. Early mobilization strategy	Use a formal plan for early mobilization immediately postoperatively, with early physical therapy involvement when needed.	Low
19. Discharge education	Utilize both written and verbal discharge education, use follow-up phone calls with 24-48 hours of hospital discharge, and arrange clinic follow-up with both the surgeon and primary care at least once by 30 days postoperatively. Confirm transition plan to outpatient podiatry and/or wound care center when relevant.	Low ^a Moderate
<small>HbA_{1c}, Hemoglobin A_{1c}; IV, intravenous; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PONV, prevention of nausea and vomiting. ^aDenotes some of the evidence is extrapolated from non-vascular patient cohorts.</small>		

Abb. 27: Fortsetzung (von Abb. 26): Empfehlungen zur ‚Best practice‘ und Evidenzniveau für jedes Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Element. McGinagle et al., J Vasc Surg. 2023; 77:1295–1315. **(37)**

1.7 Literatur

1. **Shah SS, Pillai GS, Greif BA, Wang S, Lewis AJ, Ryer EJ, Elmore JR, Salzler GG, Outcomes of Aortobifemoral Bypass Based on Configuration of the Proximal Anastomosis. *Ann Vasc Surg.* 2023; 97:66-73.**
2. **Bonnin P, Kuntz S, Caillard S, Chakfé N, Lejay A, Aortobifemoral Bypass in Kidney Transplant Candidates: A Ten-Year Experience. *Transpl Int.* 2024; 37:12085.**
3. Lombardi ME, Smith JR, Ruiz CS, Caruso DM, Agala CB, McGinagle KL, Farber MA, Wood JE, Marston WA, Parodi FE, Pascarella L, Gender disparities in patients with aortoiliac disease requiring open operative intervention. *J Vasc Surg.* 2023; 78:1278-1285.
4. Giusti JCG, Rossi FH, Cury MVM, Godoy MR, Palomo AT, Sacilotto R, Brochado Neto FC, Izukawa NM. Efficacy and safety of iliofemoral bypass using arm veins as an alternative conduit for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2023; 78:1021-1029.e3.
5. Motyl CM, Pearce BJ, Spangler EL, Beck AW. Aortic endarterectomy in patients with severe multivessel paravisceral and aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2023; S0741-5214(23)02322-4. doi: 10.1016/j.jvs.2023.11.062. Epub ahead of print.
6. Galyfos G, Charalampopoulos G, Chamzin A, Triantafyllou A, Michalopoulou V, Intzes N, Kimpizi D, Zarmakoupis K, Sigala F, Filis K, Extra-anatomic bypass procedures for severe aortoiliac occlusive disease - A cohort study. *Vascular.* 2024 Feb 26:17085381241236558. doi: 10.1177/17085381241236558. Epub ahead of print.
7. **Li B, Verma R, Beaton D, Tamim H, Hussain MA, Hoballah JJ, Lee DS, Wijeyesundera DN, de Mestral C, Mamdani M, Al-Omran M, Predicting outcomes following open revascularization for aortoiliac occlusive disease using machine learning. *J Vasc Surg.* 2023; 78:1449-1460.e7.**
8. **van Hooff M, Colenbrander FFC, Bender MHM, Loos MMJA, Brini A, Savelberg HHHCM, Scheltinga MR, Schep G. Short- and long-term outcomes after endarterectomy with autologous patching in endurance athletes with iliac artery endofibrosis. *J Vasc Surg.* 2023; 78:514-524.e2.**
9. **van Hooff M, Frenken D, Bender M, Loos M, Brini A, Savelberg H, Schep G, Scheltinga MR. Surgical shortening of lengthened iliac arteries in endurance athletes: Short-term and long-term satisfaction. *J Vasc Surg.* 2023; 77:588-598.e3.**
10. **Enzmann FK, Nierlich P, Hölzenbein T, Aspalter M, Kluckner M, Hitzl W, Opperer M, Linni K, Vein Bypass Versus Nitinol Stent in Long Femoropopliteal Lesions: 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2023; 277:e1208-e1214.**
11. **Ricco JB, Roiger RJ, Schneider F, Guetarni F, Thaveau F, Illuminati G, Pasqua R, Chaufour X, Porterie J, Hostalrich A, Editor's Choice - Infra-inguinal Endovascular Revascularisation and Bypass Surgery for Chronic Limb Threatening Ischaemia: a Retrospective European Multicentre Cohort Study with Propensity Score Matching. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66:531-540.**
12. **Scatena A, Apicella M, Mantuano M, Liistro F, Ventoruzzo G, Petrucci P, Miranda C, Monge L, Raghianti B, Silverii A, Ferraro I, Uccioli L, Vermigli C, Mannucci E, Scevola G, Stabile E, Gargiulo M, Monami M; Panel of the Italian Guidelines for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome; SID and AMD, Bypass surgery versus endovascular revascularization for occlusive infrainguinal peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials for the development of the Italian Guidelines for the treatment of diabetic foot syndrome. *Acta Diabetol.* 2024; 61:19-28.**
13. **Yoshino S, Morisaki K, Matsuda D, Guntani A, Kinoshita G, Matsubara Y, Kawanami S, Yamashita S, Honma K, Furuyama T, Yamaoka T, Mii S, Komori K, Yoshizumi T. Bypass Surgery Provides Better Outcomes Compared with Endovascular Therapy in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Classified as Indeterminate Category According to the Global Vascular Guidelines. *Ann Vasc Surg.* 2023; 97:358-366.**
14. **Liu IH, El Khoury R, Wu B, Gasper WJ, Schneider PA, Hiramoto JS, Vartanian SM, Conte MS, Presenting limb severity is associated with long-term outcomes after infrainguinal revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2023; 77:1137-1146.e3.**
15. Yu X, Wang B, Qiu C, He Y, Chen T, Zhu Q, Li Z, Wu Z. A systematic review and meta-analysis of primary bypass surgery compared with bypass surgery after endovascular treatment in peripheral artery disease patients. *J Vasc Surg.* 2023; 78:1335-1345.
16. **Vossen RJ, Fokkema TM, Vahl AC, Balm R, Systematic review and meta-analysis comparing the autogenous vein bypass versus a prosthetic graft for above-the-knee femoropopliteal bypass surgery in patients with intermittent claudication. *Vascular.* 2024; 32:91-101.**
17. **Png CYM, Kim Y, Jessula S, DeCarlo CS, Waller HD, Feldman ZM, Sumpio BJ, Lee S, Dua A, Srivastava SD, Conrad MF, Reassuring Intraoperative Parameters Do Not Obviate the Need for Infrainguinal Bypass Completion Angiograms. *Ann Surg.* 2023; 277:e1164-e1168.**

18. Liesker DJ, Gareb B, Speijers MJ, VAN DER Vorst JR, Salemans PB, Tutein Nolthenius RP, Zeebregts CJ, Saleem BR, Outcomes of Omniflow® II prosthesis used for revascularization in the femoral tract both in infected and non-infected setting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2023; 64:634-644.
19. Dubouis A, Gatinot A, Foret T, Rinckenbach S, Salomon Du Mont L, Obturator Bypass Remains a Useful Option. *Ann Vasc Surg*. 2023; 93:1-8.
20. Pratt B, Thompson J, Peshel EC, Herur-Raman A, Nguyen BN, Lala S, Common Iliac Artery to Below-Knee Popliteal Artery Bypass via Obturator Foramen in a Third-Time Reoperative Groin for Limb Salvage in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2023; 57:905-908.
21. **Kawai Y, Kodama A, Sato T, Ikeda S, Tsuruoka T, Sugimoto M, Niimi K, Banno H, Komori K, Predictors of infrapopliteal vein bypass graft revision in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Vascular*. 2024; 32:65-75.**
22. **Kobayashi T, Hamamoto M, Okazaki T, Tomota M, Hasegawa M, Takahashi S, Limb outcomes based on limb severity and anatomic complexity following infrapopliteal vein bypass for Japanese patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2023; 77:1468-1476.e3.**
23. Kamada K, Kokubo T, Nagita H, Namiki Y, Sasajima T, Outcomes of Infrapopliteal Bypass for Chronic Limb-Threatening Ischemia are Worse in Renal Transplant Patients than in Hemodialysis-Dependent Patients. *Ann Vasc Surg*. 2023; 90:181-187.
24. Rajendran S, Ramachandran Nair H, One-Year Follow-Up of an Inframalleolar Collateral Artery Bypass. *Cureus*. 2023; 15:e36192.
25. Yamamoto N, Komai H, Sakashita H, Miyama N, Kawasaki D, Fukunaga M, Novel combination therapy of pedal arch angioplasty and dual distal bypass as an alternative treatment option for vasculitis in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2023; 9:1-4.
26. Troisi N, Adami D, Michelagnoli S, Berchiolli R; LIMBSAVE registry Collaborative Group, Secondary endovascular procedures improve overall patency and limb salvage in patients undergoing in situ saphenous vein infragenicular bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2023; 64:430-436.
27. Taylor S, Gormley S, Mani M, Mani K, Khashram M, Definitive coverage of distal vein graft in a case of early skin necrosis following popliteal to dorsalis pedis bypass. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2023; 9:101233. doi: 10.1016/j.jvscit.2023.101233.
28. **Gutowski P, Guziejewicz M, Ilzecki M, Kazmierczak A, Lawson JH, Prichard HL, Przywara S, Samad R, Tente W, Turek J, Witkiewicz W, Zapotoczny N, Zubilewicz T, Niklason LE, Six-year outcomes of a phase II study of human-tissue engineered blood vessels for peripheral arterial bypass. *JVS Vasc Sci*. 2022; 4:100092. doi: 10.1016/j.jvssci.2022.11.001.**
29. Farazdaghi A, Sen I, Anderson PB, Shuja F, Rasmussen TE, The Human Acellular Vessel (HAV) as a vascular conduit for infrainguinal arterial bypass. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2023; 9:101123.
30. **Cifuentes S, Sen I, Shuja F, Mendes BC, Colglazier JJ, Schaller MS, Kalra M, Morrison JJ, DeMartino RR, Rasmussen TE, Outcomes of lower extremity arterial bypass using the Human Acellular Vessel in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2024;79:348-357.e2.**
31. **Wang J, Blalock SKF, Levitan GS, Prichard HL, Niklason LE, Kirkton RD, Biological mechanisms of infection resistance in tissue engineered blood vessels compared to synthetic expanded polytetrafluoroethylene grafts. *JVS Vasc Sci*. 2023; 4:100120.**
32. Scott BB, Randolph MA, Guastaldi FPS, Wu RC, Redmond RW, Light-Activated Vascular Anastomosis. *Surg Innov*. 2023; 30:143-149.
33. **Govsyeyev N, Nehler M, Conte MS, Debus S, Chung J, Dorigo W, Gudz I, Krievins D, Mills J, Moll F, Norgren L, Piffaretti G, Powell R, Szalay D, Sillesen H, Wohlauser M, Szarek M, Bauersachs RM, Anand SS, Patel MR, Capell WH, Jaeger N, Hess CN, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Bonaca MP, Rivaroxaban in patients with symptomatic peripheral artery disease after lower extremity bypass surgery with venous and prosthetic conduits. *J Vasc Surg*. 2023; 77:1107-1118.e2.**
34. Kim Y, Voit A, Weissler EH, Southerland KW, Long CA, Patel SS, Dua A, Mohapatra A, Preoperative Anemia is Associated with Poorer Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Infrainguinal Bypass Surgery. *Ann Vasc Surg*. 2023; 97:1-7.
35. Koo MPM, Bookun HR, Post-operative transfusion is associated with infrainguinal bypass graft failure: contemporary Australian tertiary centre experience. *ANZ J Surg*. 2023; 93:2382-2387.
36. Patel RJ, Zarrintan S, Jagadeesh V, Vootukuru NR, Gaffey A, Malas MB, Long-term outcomes after lower extremity bypass in the actively smoking claudicant. *J Vasc Surg*. 2023; 78:1003-1011.

37. **McGinagle KL, Spangler EL, Ayyash K, Arya S, Settembrini AM, Thomas MM, Dell KE, Swiderski IJ, Davies MG, Setacci C, Urman RD, Howell SJ, Garg J, Ljungvist O, de Boer HD. A framework for perioperative care for lower extremity vascular bypasses: A Consensus Statement by the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg. 2023; 77:1295-1315. Erratum in: J Vasc Surg. 2023; 78:564. Erratum in: J Vasc Surg. 2023; 78:1585.**

12 PAVK: INTERVENTIONELL

12.1 Paclitaxel Mortalitätssignal

12.2 Intervention der aortoiliakalen und Mesenterialgefäße

12.2.1 Update aortoiliakale Intervention

12.2.2 Endovaskuläre Versorgung der Arteria mesenterica superior

12.3 Femoropopliteale Intervention

12.3.1 Ultraschall-gestützte Punktion der Arteria femoralis superficialis

12.3.2 Intraprozedurale Bildgebung und Läsionspräparation

12.3.3 Femoropopliteale Intervention: Sicherheit und Effektivität von Devices sowie Prognose der Patienten

12.4 Chronische Extremitäten bedrohenden Ischämie und Infrapopliteale Intervention

12.4.1 Gefäßmedizinische Versorgung und Prognose der kritischen Extremitätenischämie

12.4.2 Basil-2-Studie

12.4.3 Endovaskuläre Arterialisierung der tiefen Venen (percutaneous Deep venous arterialization, pDVA)

12.4.4 Neue Technologien im Bereich der Unterschenkelarterien

12.5 Endovaskuläre Revaskularisation bei Takayasu-Arteritis

12.6 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit/Consulting: iThera Medical, Boston Scientific, Cook Medical

12.1 Paclitaxel Mortalitätssignal

Im Dezember 2018 wurde die Sicherheit von Paclitaxel-freisetzenden Medizinprodukten (Paclitaxel-coated devices, PCDs) in Frage gestellt, als eine Meta-Analyse eine erhöhte Langzeitmortalität nach über 2 Jahren Follow-up im Zusammenhang mit PCDs in 28 randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trial, RCTs) mit 4.663 Patienten feststellte (1). Nach 1 Jahr war die Gesamtmortalität zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheidbar, nach 2 Jahren jedoch signifikant in der PCD-Gruppe höher (7,2 % gegenüber 3,8 %; Hazard Ratio [HR] 1,68; 95 %-KI, 1,15–2,47). Obwohl kein Pathomechanismus identifiziert werden konnte, wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Paclitaxel-Exposition und Sterblichkeit postuliert. Der durch diese Meta-Analyse ausgelöste Alarm im Bereich der Gefäßmedizin hatte dramatische und dauerhafte Auswirkungen auf den klinischen Bereich und löste eine Flut von Nachfolgeuntersuchungen inklusive großer Kohortenstudien (2–5), Interim-Analysen von randomisierten Studien (6) und Meta-Analysen unter Verwendung individueller Patientendaten aus (7,8). Gemäß den Vorgaben des Deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als auch der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA wurde bei der Behandlung betroffener Patienten eine erweiterte Aufklärungspflicht in Hinblick auf Nutzen und potenzielle Risiken dieser Medizinprodukte gefordert und eine Verwendung sollte nur bei Patienten mit hohem Restenoserisiko erfolgen. Ärzte sollten dieses Spätmortalitätsanzeichen und die Vorteile und Risiken der verfügbaren Behandlungsoptionen mit ihren Patienten besprechen.

Im Juli 2023 erfolgte nun nach Durchführung zahlreicher Untersuchungen und Analysen ein lang erwartetes Update dieser Vorgabe durch die amerikanische Gesundheitsbehörde (9). Aufgrund der vorhandenen Daten wird nun ein Zusammenhang zwischen PCD und einer erhöhten Langzeitmortalität als unwahrscheinlich gesehen und es soll nun eine generelle Information über die möglichen Risiken und Vorteile von allen Behandlungsoptionen bei PAVK, inklusive PCD, erfolgen. Eine zentrale rezente Publikation war hier auch Veröffentlichung einer aktualisierten Analyse der Todesfälle, bei der die vollständigsten und aktuellsten Daten aus den Zulassungsstudien zu Paclitaxel-beschichteten Devices im Vergleich zu unbeschichteten Ballons und Stents verwendet wurden (10). Dazu wurden zehn Studien in eine gepoolte Analyse auf Patientenebene einbezogen. Mit Hilfe von Cox-Regressionsmodellen wurde die Auswirkung der Paclitaxel-Exposition auf das Sterberisiko sowohl in der Intention-to-Treat-Analyse (ITT; primäre Analyse) als auch in drei As-Treated-Analysesets unter Berücksichtigung des Wechsels der Behandlungsgruppe beim Indexverfahren und im Laufe der Zeit bewertet. Die Wirkung der Paclitaxel-Dosis und der Ausgangskovariaten wurde ebenfalls untersucht. Insgesamt wurden 2.666 Teilnehmer mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4 bis 9 Jahren eingeschlossen. Bei Patienten, die mit PCDs behandelt wurden, wurde kein signifikanter Anstieg der Todesfälle beobachtet. Dies galt für die ITT-Analyse (Hazard Ratio [HR] 1,14, 95 %-KI 0,93–1,40), die As-Treated-Analyse (HR 1,13, 95 %-KI 0,92–1,39) und für zwei Crossover-Analysen: 1,07 (0,87–1,31), wenn späte Crossover zensiert wurden, und 1,04 (0,84–1,28), wenn Crossover ab dem Datum der Paclitaxel-Exposition analysiert wurden. Es gab keinen signifikanten Effekt der Paclitaxel-Dosis auf das Mortalitätsrisiko. Diese Meta-Analyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Exposition mit Paclitaxel-beschichteten Devices und dem Sterberisiko, was die Sicherheit dieser Medizinprodukte bestätigt.

Kommentar: In Anbetracht der Analyse von randomisierten Studien mit deutlich verbesserter Nachbeobachtungsrate sowie einer Vielzahl großer Beobachtungsstudien kann davon ausgegangen werden, dass es kein relevantes Signal für eine erhöhte Langzeit-Mortalität mit Paclitaxel-beschichteten Ballons wie auch Stents nach femoropoplitealen Eingriffen gibt. Auch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) hat ihren früheren Warnhinweis diesbezüglich im Juli diesen Jahres aufgehoben.

12.2 Intervention der aortoiliakalen und Mesenterialgefäße

12.2.1 Update aortoiliakale Intervention

Die aortoiliakale Verschlusskrankheit ist eine fortgeschrittene Manifestation der peripheren Arterienerkrankung mit großer Variabilität der Komplexität der Gefäßveränderungen. Die Symptome der aortoiliakalen PAVK reichen von Claudicatio intermittens (CI) bei mehr als der Hälfte der Patienten bis hin zu einer chronischen, die Gliedmaßen bedrohenden Ischämie (chronic limb threatening ischemia, CLTI) bei 30–40 % der Patienten, wobei akute Ereignisse bei den übrigen Patienten sekundär zu Thrombosen in chronisch erkrankten Arterien oder Embolien auftreten. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu verschiedenen Aspekten der Revaskularisation wurde rezent publiziert (11). Eine primär endovaskuläre Revaskularisierung – vorzugsweise mit Stentimplantation – hat sich weitgehend bei weniger komplexen Läsionen und morphologischen Verschlusstypen durchgesetzt (definiert als TASC-A-C (12)) bei einer > 90%igen technischen Erfolgsrate und guten Langzeitoffenheitsraten. Empfehlungen innerhalb der 2015 veröffentlichten S3-Leitlinien schlagen auch für komplexe Gefäßläsionen eine primär endovaskuläre Revaskularisierung vor, wenn ein gleich oder ähnlich gutes Therapieziel wie das der offenen Chirurgie erreicht werden kann (13). Wie auch in den letzten Jahren gibt es relativ wenige neue Erkenntnisse zur optimalen endovaskulären Versorgung von aortoiliakalen Läsionen, da größere direkte randomisierte Studien fehlen.

Allerdings wurden hier entsprechende Studien begonnen bzw. sind in Vorbereitung.

Wesentliche Fragestellungen sind immer noch, ob für die Versorgung komplexer Läsionen bare metal stents (BMS) oder gecoverte Stents bzw. ob im Falle von Läsionen, die auch die distale Aorta involvieren, eine Kissing Stent Technik oder CERAB (covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation) verwendet werden sollen. CERAB ist definiert als eine endovaskuläre Rekonstruktion der Aortenbifurkation unter Verwendung von mindestens einem Stentgraft für die infrarenale Aorta (proximal aufgeweitet) und zwei Stentgrafts, die sich mit dem Aortenstent überlappen und in die gemeinsamen iliakalen Arterien verlaufen. Ein möglicher Vorteil dieser Technik liegt darin, dass die Geometrie von Kissing Stents alleine im Bereich der Aortenbifurkation ein möglicher Faktor für Re-Stenose und Okklusion sein könnte. Die radiale Fehlanpassung, definiert als der noch durchblutete tote Lumenraum um die Stents herum, wird als einer der Gründe für Strömungsstörungen und den daraus resultierenden Verlust der Offenheit angesehen. Die hämodynamischen Veränderungen aufgrund der geometrischen Fehlanpassung können das

Entstehen intimaler Hyperplasie und organisierten Thromben fördern. Allerdings gibt es keine direkten Vergleichsstudien, die den Vorteil einer Technik belegen.

Die im Jahr 2022 veröffentlichte CoBra-Studie, die die Praxis in 12 europäischen Zentren repräsentiert, verglich retrospektiv die Ergebnisse von gecoverten Stents (covered stent, CS) mit BMS für komplexe aortoiliakale Läsionen (14). Insgesamt wurden 252 Patienten (53 % Männer; Durchschnittsalter 65 ± 10 Jahre) eingeschlossen (102 mit einem BMS und 150 mit einem gecoverten Aortenstent); 122 (48 %) wiesen eine chronische Ischämie der Gliedmaßen auf (CLTI). Bei mehr als 65 % der Patienten wurde eine schwere Arterienverkalkung festgestellt, 70 % wiesen Trans-Atlantic Societies Consensus (TASC) D-Läsionen auf, 32 % bzw. 46 % hatten einen chronischen Totalverschluss der Aorta oder der Iliakalarterie (CTO). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 17 Monate (Spanne 6–40). Während der ersten 30 Tage starben zwei Patienten (aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse), bei keinem war eine TLR erforderlich, zwei (1 %) Patienten hatten eine größere Amputation (alle mit CLTI). Nach 17 Monaten unterschieden sich die Sterblichkeit (BMS 14 % vs. CS 7 %, HR 0,97, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,42–2,26, $p = 0,94$, Log-Rank-Test) und die TLR (11 % vs. 10 %, HR 1,98, 95 %-KI 0,89–4,43, $p = 0,095$) nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen; nur bei drei Patienten kam es in der späten Nachbeobachtungsphase zu einer Majoramputation (alle mit einem CS). In einem multivariablen Modell hatte die Verwendung eines Aorten-CS keinen Einfluss auf die TLR. In einer Cox-Regression war jedoch die gleichzeitige Verwendung eines aortalen und eines iliakalen CS mit einer verbesserten TLR-Freiheit verbunden. Die hohe Komplexität der Läsionen zeigte sich auch in den Revaskularisationsverfahren: 56 % der Patienten benötigten einen bilateralen femoralen Zugang und 13 % einen gleichzeitigen brachialen und femoralen Zugang, wobei die Rekanalisation bei 27 % der Patienten nur mittels subintimaler Passage erzielt werden konnte. Die Autoren kamen zum Schluss, dass die endovaskuläre Rekonstruktion mit Aorten-CS oder BMS bei schwerer aortoiliakaler PAVK mittelfristig eine vergleichbare Leistung zeigt. Die Verwendung sowohl aortaler als auch iliakaler CSs scheint mit einer geringeren TLR verbunden zu sein.

Eine weitere chinesische Studie verfolgte ein ähnliches Design und führte einen retrospektiven Vergleich von nicht randomisierten Patientenkohorten durch, bei denen ein CS (Gruppe A) bzw. BMS (Gruppe B) für aortoiliakale Läsionen verwendet wurde. Die Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ergab eine signifikant höhere 1- und 2-Jahres-Rate der Freiheit von TLR für Gruppe A (98,51 % und 95,52 %) versus Gruppe B (95,69 % und 89,66 %, $p < 0,05$) (15).

Limitierend für diese Studien ist das retrospektive, nicht randomisierte Design. Die Offenheitsraten sind über den eher kurzen Beobachtungszeitraum als sehr gut einzustufen.

Langzeitdaten über 5 Jahre wurden rezent von der multizentrischen, nicht randomisierten, einarmigen klinischen VBX FLEX-Studie publiziert, bei der eine Ballon expandierbare Endoprothese bei der Behandlung von Patienten mit de novo oder restenotischen aortoiliakalen Läsionen implantiert wurde (16). Insgesamt 59 Probanden mit 94 behandelten Läsionen wurden in die Studie aufgenommen, die ursprünglich 140 Probanden zur Behandlung vorgesehen hatten. 28 Patienten standen bis zum Ende der Studie bei der 5-Jahres-Nachbeobachtung zur Verfügung. Nach 3 und 5 Jahren betragen die Kaplan-Meier-Schätzungen für die Freiheit von Gesamtmortalität 94,5 % bzw. 81,7 %.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für die primäre Durchgängigkeit nach 3 und 5 Jahren betragen 94,0 % und 89,5 % (nach Läsion) bzw. 91,7 % und 84,4 % (nach Patient). Die primär assistierte Offenheit nach 3 und 5 Jahren betrug 93,3 % und 93,3 %. Die Kaplan-Meier-Schätzung für die TLR-Freiheit nach 5 Jahren lag bei 89,1 %. Diese kleine Studie mit langer Nachbeobachtungszeit zeigt sehr gute langfristige Durchgängigkeitsergebnisse, die in größeren Studien bestätigt werden sollten.

Eine internationale, randomisierte Studie (FORWARD trial) ist nun geplant, die BMS versus ballon-expandierbaren CS bei iliakalen Läsionen untersuchen wird, sodass es in Zukunft mehr Evidenz für diese Fragestellung geben wird (17).

Bereits die ersten Patienten wurden in eine weitere relevante Studie (EVOCC Trial) aus Großbritannien eingeschlossen, bei der mehr als 600 Patienten mit komplexen aortoiliakalen Verschlussprozessen zu einer offenen OP versus endovaskulären Versorgung randomisiert werden (11). Somit sollen aussagekräftige Daten in Hinblick auf das amputationsfreie Überleben gewonnen werden.

Kommentar: Wie auch in den letzten Jahren gibt es relativ wenig neue Erkenntnisse im Bereich der aortoiliakalen Intervention. Für die Verwendung gecoverter Stentprothesen – gerade auch für komplexe Läsionen mit aortaler Beteiligung – sprechen einige Daten aus nicht randomisierten Kohortenstudien. Relevante neue randomisierte Studien sind in Planung bzw. wurden rezent begonnen.

12.2.2 Endovaskuläre Versorgung der Arteria mesenterica superior

Die Frage der optimalen endovaskulären Revaskularisation stellt sich auch bei Verschlussprozessen der Viszeralgefäße und chronischer Mesenterialischämie. Die Revaskularisierung erfolgt meist mittels Mesenterialarterien-Stenting, die die Mesenterialarterien-Bypass-Transplantation als bevorzugte Behandlung abgelöst hat, da sie weniger invasiv ist und mit weniger Komplikationen im Krankenhaus und einer geringeren 30-Tage Sterblichkeit verbunden ist. Die Langzeitergebnisse nach Stenting der Mesenterialarterien, die häufig mit Bare-Metal-Stents durchgeführt wurden, sind unbefriedigend, da bei knapp der Hälfte der Patienten nach 3 Jahren eine In-Stent-Restenose auftritt, die eine neuerliche Intervention notwendig macht. Retrospektive Datenauswertungen zeigten auch hier einen eventuellen Vorteil der Verwendung von gecoverten Stents, doch bislang fehlten direkte Vergleichsdaten. Diese Lücke schloss nun der rezent publizierte CoBaGI Trial (18). An dieser Studie nahmen 6 Zentren in den Niederlanden teil und Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter wurden in die Studie aufgenommen, wenn eine endovaskuläre Revaskularisation der Mesenterialarterie geplant war und ein multidisziplinäres Team aus Gastroenterologen, interventionellen Radiologen und Gefäßchirurgen im Konsens eine chronische Mesenterialischämie diagnostiziert hatte. Ausschlusskriterien waren eine Stenosenlänge von 25 mm oder mehr, eine Stenose, die durch ein Truncus coeliacus Kompressionssyndrom oder eine Vaskulitis verursacht wurde, eine Kontraindikation für eine CT-Angiographie oder eine frühere Revaskularisierung eines Zielgefäßes. Das primäre Studienergebnis war die primäre Durchgängigkeit von CS und BMS nach 24 Monaten. Der Verlust der primären Durchgängigkeit war definiert als die Durchführung einer erneuten Intervention zur Erhaltung der Durchgängigkeit oder eine Verkleinerung der Lumenfläche des

Zielgefäßes um 75 % oder mehr in der CT-Angiografie. 94 Patienten (mit 128 Stents) wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert. 47 Patienten (62 Stents) wurden der CS-Gruppe (medianes Alter 69,0 Jahre [IQR 63,0–76,5], 28 [60 %] weiblich) und 47 Patienten (66 Stents) der BMS-Gruppe (medianes Alter 70,0 Jahre [63,5–76,5], 33 [70 %] weiblich) zugeordnet. Nach 24 Monaten war die primäre Durchgängigkeit der gecoverten Stents (42 [81 %] von 52 Stents) wesentlich besser als die der Bare-Metal-Stents (26 [49 %] von 53; Odds Ratio [OR] 4,4 [95 %-KI 1,8–10,5]; $p < 0,0001$). Ein verfahrensbedingtes unerwünschtes Ereignis trat bei 17 (36 %) von 47 Patienten in der Gruppe der abgedeckten Stents gegenüber 9 (19 %) von 47 in der Gruppe der Bare-Metal-Stents auf (OR 2,4 [95 %-KI 0,9–6,3]; $p = 0,065$). Bei sechs (13 %) Patienten in der Gruppe der gecoverten Stents gegenüber einem (2 %) in der Gruppe der Bare-Metal-Stents traten eines oder mehr verfahrensbedingte unerwünschte Ereignisse auf, die nicht mit der Zugangsstelle zusammenhingen, darunter Stentluxation (drei [6 %] gegenüber keinem), größere Blutungen (zwei (4 %) gegenüber keinem), Perforation der Mesenterialarterie (einer [2 %] gegenüber einem [2 %]), Dissektion der Mesenterialarterie (einer [2 %] gegenüber einem [2 %]) und Tod (einer [2 %] gegenüber keinem). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Verwendung von gecoverten Stents für das Mesenterialarterien-Stenting bei Patienten mit chronischer Mesenterialischämie.

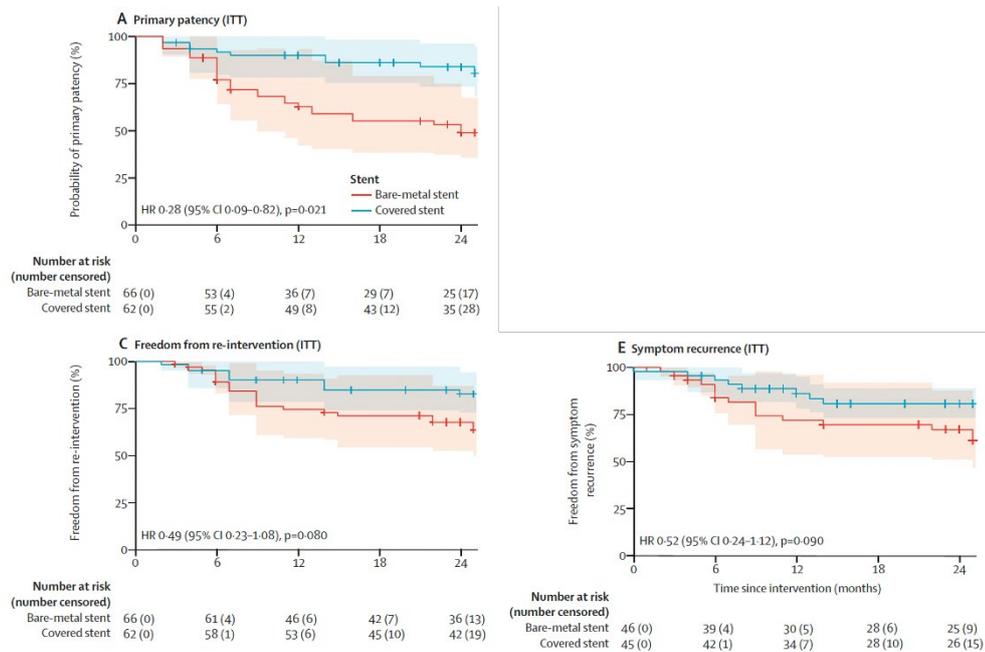


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven der primären Offenheitsrate (A) Freiheit von Reinterventionen (C) in der Intention-to-treat Analyse sowie Freiheit von neuerlichem Auftreten von Symptomen der chronischen Mesenterialischämie (E) der CoBaGI Studie über 24 Monate. Terlouw LG. et al., Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024; [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00402-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00402-8). (18)

Kommentar: Die endovaskuläre Behandlung mittels gecoverter Stents sollte bevorzugt bei der Versorgung von Stenosen und Verschlüssen der Mesenterialgefäße (Truncus coeliacus und A. mesenterica superior) und chronischer Mesenterialischämie durchgeführt werden. Wesentlich ist aber eine enge Indikationsstellung auf Basis einer multidisziplinären Diskussion.

12.3 Femoropopliteale Intervention

12.3.1 Ultraschall-gestützte Punktion der Arteria femoralis superficialis

Ein Zugang über die Arteria femoralis communis wird üblicherweise für periphere Interventionen bevorzugt, spielt aber auch weiterhin eine Rolle im Rahmen koronarer Diagnostik und Intervention.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-analyse basierend auf individuellen Patientendaten aus randomisierten Studien untersuchten die Frage, in wie weit hier ein ultraschall (US)-gestützter transfemoraler Zugang im Rahmen von Koronareingriffen einen Vorteil im Vergleich zur nicht-US-gestützten Punktion bringt (**19**). Das primäre Ergebnis war ein Kompositum aus schwerwiegenden vaskulären Komplikationen oder schweren Blutungen innerhalb von 30 Tagen. Insgesamt wurden 2.441 Teilnehmer (1.208 US-gesteuerte versus 1.233 nicht-US-gesteuerte Punktionen) aus 4 randomisierten klinischen Studien eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 65,5 Jahren, 27,0 % waren weiblich, und 34,5 % unterzogen sich einer perkutanen Koronarintervention. Die Inzidenz schwerer vaskulärer Komplikationen oder schwerer Blutungen (34/1.208 [2,8 %] vs. 55/1.233 [4,5 %]; Odds Ratio [OR] 0,61, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,39–0,94; $p = 0,026$) war in der Gruppe mit US-gestützter Punktion deutlich geringer. In derer vorselektierten Untergruppe der Patienten, die ein Gefäßverschluss System nach dem Eingriff erhielten (ungefähr die Hälfte aller Patienten), blieb der Benefit der US-gestützten Punktion erhalten in Hinblick auf den primären Endpunkt (2,1 % vs. 5,6 %; OR 0,36, 95 %-KI: 0,19–0,69), während in der Untergruppe ohne Verschlussystem kein Vorteil für die US-gestützte Punktion beobachtet wurde (4,1 % vs. 3,3 %; OR 1,21, 95 %-KI: 0,65–2,26; Interaktion $p = 0,009$). Für keine weitere Subgruppe zeigte sich eine signifikante Interaktion (Abb. 2).

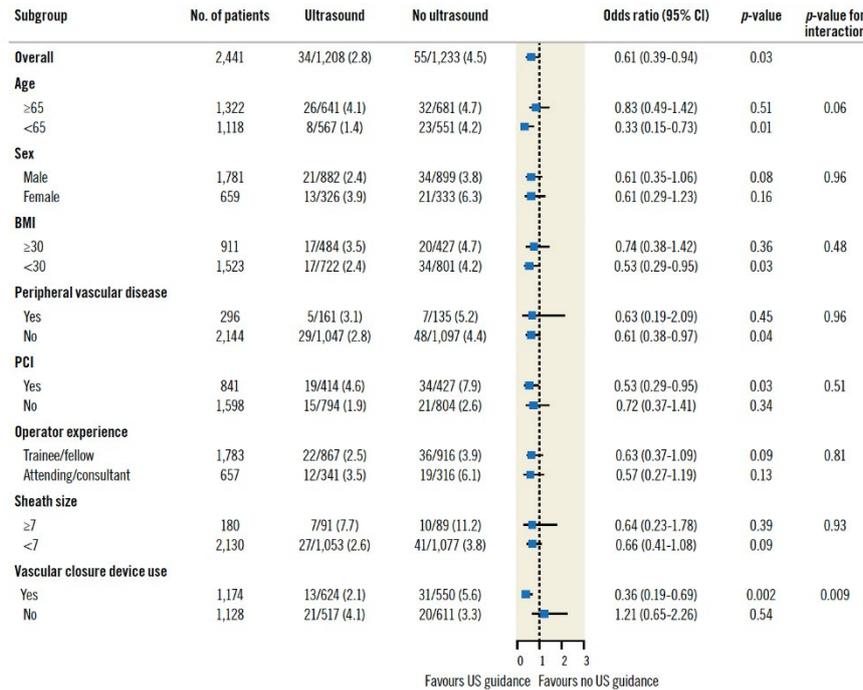


Abb. 2: Subgruppen-Analysen für den kombinierten primären Endpunkt bestehend aus schwerwiegenden vaskulären Komplikationen oder schweren Blutungen. d'Entremon M-A et al., Eurointervention. 2024 Jan 1;20(1):66–74. (19)

Auch eine weitere Subgruppen-Analyse aus der randomisierten UNIVERSAL Studie (US-gestützte versus nicht US-gestützte Punktion der A. femoralis superficialis bei koronaren Interventionen) fand ähnliche Ergebnisse (20): bei der Verwendung von Verschlussystemen (86 % Angioseal, 14 % ProGlide) zeigte sich ein signifikanter Vorteil der US-gestützten Punktion in Hinblick auf Major Blutungs- oder vaskuläre Komplikationen, nicht jedoch bei Patienten, bei denen kein Verschlussystem verwendet wurde.

Kommentar: Diese Analyse unterstreicht die Vorteile einer US-gestützten Punktion, gerade bei Verwendung von Verschlussystemen. Die Resultate können nur eingeschränkt auf periphere Interventionen umgelegt werden, da hier noch häufiger Punktionen im Bereich massiv atherosklerotisch veränderter Gefäße erfolgen, was eventuell noch weitere Vorteile für eine US-gestützte Punktion bringen könnte (auch ohne Verwendung von Verschlussystemen).

12.3.2 Intraprozedurale Bildgebung und Läsionspräparation

Die Wertigkeit einer zusätzlichen intraprozeduralen Bildgebung insbesondere mittels Intravaskulären Ultraschall (IVUS) wurde in den letzten Jahren vermehrt diskutiert, wobei bisherige Meta-Analysen und Reviews erste Hinweise für ein verbessertes Outcome zeigten (21,22). Eine wesentliche Limitation der Angiographie besteht darin, dass eine zweidimensionale Silhouette eines dreidimensionalen Gefäßes erzeugt wird, wobei die Befunde und Läsionsmerkmale stark von der Projektion abhängen. Dies kann die Interpretation der Angiographie bei einer Tortuosität des Gefäßes erschweren, und sie ist nicht in der Lage, das Vorhandensein einer exzentrischen Plaque darzustellen, Plaque-Merkmale abzugrenzen, einen adhärennten Thrombus zuverlässig zu erkennen oder die Stentgröße und -apposition zu bestimmen.

Da IVUS eine intraluminale Ansicht des Gefäßes liefert, können so viele dieser Lücken gefüllt werden. Auch im letzten Jahr sind wieder Arbeiten aus Kohortenstudien erschienen, die ein verbessertes klinisches Ergebnis nach endovaskulärer Intervention durch additive IVUS-Verwendung postulieren. Diese stammen insbesondere aus Japan, wo schon seit vielen Jahren eine intraprozedurale IVUS-Applikation als Teil der Routineversorgung durchgeführt wird.

In einer japanischen Registerstudie wurden von April 2014 bis März 2019 alle Patienten identifiziert, bei denen aufgrund einer PAVK eine perkutane endovaskuläre Intervention erfolgte (23). Es wurde eine Propensity-Score-Matching-Analyse durchgeführt, um die Ergebnisse zwischen den Patienten, mit oder ohne additiver IVUS-Verwendung zu vergleichen. Der primäre Endpunkt waren Major- und Minoramputationen an den Extremitäten innerhalb von 12 Monaten nach dem Index Eingriff. Sekundäre Endpunkte waren Bypass-Operationen, Reintervention, Tod, stationäre Wiederaufnahme und Gesamtkosten für Krankenhausaufenthalte innerhalb von 12 Monaten.

Von den 85.649 in Frage kommenden Patienten gehörten 50.925 (59,5 %) zur IVUS-Gruppe. Nach dem Propensity-Score-Matching wies die IVUS-Gruppe im Vergleich zur Nicht-IVUS-Gruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz von Amputationen innerhalb von 12 Monaten auf (6,9 % in der IVUS-Gruppe gegenüber 9,3 % in der Nicht-IVUS-Gruppe; Hazard Ratio, 0,80 [95 %-KI, 0,72–0,89]). Im Vergleich zur Nicht-IVUS-Gruppe wies die IVUS-Gruppe ein geringeres Risiko für Bypass-Operationen sowie geringere Gesamtkosten für den Krankenhausaufenthalt auf, jedoch ein höheres Risiko für Reinterventionen und stationäre Wiederaufnahmen. Zwischen den beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamttodesursache festgestellt. In dieser retrospektiven Studie war die IVUS-gesteuerte Intervention mit einem geringeren Amputationsrisiko verbunden als die nicht IVUS-gesteuerte Intervention. Die Ergebnisse sollten aufgrund der Einschränkungen einer Beobachtungsstudie allerdings vorsichtig interpretiert werden.

Eine weitere japanische Studie analysierte (24) Ergebnisse und Kosten von IVUS im Rahmen der Standard-Kontrastmittelangiographie. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich zwischen April 2009 und Juli 2019 einer Revaskularisation wegen einer PAVK unterzogen. Die Patienten wurden bis Juli 2020, bis zum Tod oder bis zu einem nachfolgenden Revaskularisierungsverfahren wegen einer PAVK nachverfolgt. Es wurden zwei Patientengruppen verglichen: eine mit IVUS-Bildgebung und Angiografie und die andere nur mit Kontrastmittelangiographie. Der primäre Endpunkt waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Herzen und an den Gliedmaßen, einschließlich der Gesamtsterblichkeit, endovaskulärer Thrombolyse, nachfolgender Revaskularisierungsverfahren bei PAVK, Schlaganfall, akutem Myokardinfarkt und Majoramputationen. Die gesamten Gesundheitskosten wurden während der Nachbeobachtungszeit dokumentiert und mit Hilfe einer Bootstrap-Methode zwischen den Gruppen verglichen. Die Studie umfasste 3.956 Patienten in der IVUS-Gruppe und 5.889 in der Gruppe mit alleiniger Angiographie. Intravaskulärer Ultraschall war signifikant mit einem geringeren Risiko für eine anschließende Revaskularisierung (Hazard Ratio: 0,25 [0,22–0,28]) und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Herzen und an den Extremitäten (0,69 [0,65–0,73]) verbunden. Die Gesamtkosten waren in der IVUS-Gruppe signifikant niedriger, mit einer mittleren Kostenersparnis über die Nachbeobachtungszeit von \$18.173 [\$7.695–\$28.595] pro Patient. Die Autoren

schlussfolgerten, dass der Einsatz von IVUS bei der peripheren Revaskularisation im Vergleich zur alleinigen Kontrastmittelangiographie bessere klinische Langzeitergebnisse bei geringeren Kosten liefert, was eine breitere Akzeptanz und weniger Hindernisse für die Erstattung von IVUS bei Patienten mit PAVK, die sich einer Routine-Revaskularisation unterziehen, rechtfertigen würde.

Im Gegensatz zur koronaren Intervention gibt es bislang nur wenige mechanistische Daten über den Prozess eines Wiederverschlusses nach femoropoplitealer Stentimplantation (In-Stent Restenose, ISR) insbesondere ist unklar inwieweit eine In-stent-Neoatherosklerose (NA) bei Stentversagen in den Arterien der unteren Extremitäten eine Rolle spielt. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz und die Muster der In-stent-NA bei Patienten mit symptomatischer ISR in den Gefäßen der unteren Extremitäten mithilfe der intravaskulären optischen Kohärenztomographie (OCT) zu bestimmen (25).

Die Patienten unterzogen sich einer endovaskulären Revaskularisierung bei ISR einschließlich Angiographie und OCT-Bildgebung. NA wurde definiert als das Vorhandensein von mindestens einem Fibroatherom oder einer fibrokalzifizierten Plaque innerhalb der Neointima eines gestenteten Segments. Mittels OCT wurden 24 symptomatische Patienten mit Arterienerkrankungen der unteren Extremitäten (LEAD) mit insgesamt 30 ISR in den unteren Gliedmaßen vor ihren geplanten endovaskulären Eingriffen untersucht. Die Bildung von NA wurde bei 23 (76,7 %) Läsionen beobachtet, während alle Stents mit einer Implantationsdauer von > 5 Jahren (n = 8) Anzeichen von NA aufwiesen. Die Zeit von der Stentimplantation bis zum Reeingriff war bei Läsionen mit NA signifikant verlängert ($p = 0,002$). Die NA war überwiegend durch Fibroatherome mit dicken Faserkappen mit oder ohne Verkalkung gekennzeichnet. Nach einer endovaskulären Therapie in Arterien der unteren Gliedmaßen wird in der OCT-Bildgebung also relativ häufig eine In-stent-NA festgestellt, die sowohl in ihrer Häufigkeit als auch in ihrem Ausmaß zunimmt, je länger die Implantation zurückliegt. Diese Ergebnisse weisen auf einen aktiven atherosklerotischen Prozess hin, der möglicherweise maßgeschneiderte Strategien zur Eindämmung erfordert.

Kommentar: Analyse aus Kohortenstudien zeigen potentielle Vorteile bei der Verwendung von IVUS im Rahmen von Interventionen. Möglicherweise können durch eine additive intravaskuläre Bildgebung relevante Residualstenosen und Dissektionen besser erkannt und versorgt werden. In vielen Ländern inklusive Deutschland gibt es jedoch keine ausreichende Refundierung dieser Systeme, weshalb derzeit eine Anwendung nur in Einzelfällen erfolgt.

Die Frage der optimalen Läsionspräparation ist ein Dauerbrenner im Bereich der peripheren Intervention, da weiterhin umfangreichere Daten fehlen, die einen längerfristigen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardgefäßpräparation mittels PTA zeigen könnten.

Zu den Devices für die Läsions-Präparation gehören solche, die Plaque entfernen (Athektomie) und solche, die Plaque modifizieren.

Die Gruppe der plaqueentfernenden Athektomie-Device wird nach ihrer Entfernungsmethode definiert: direktionale Athektomie, Laserathektomie und Rotationsathektomie. Generell besteht bei allen Methoden ein gewisses

Embolierisiko, auch wenn das recht unterschiedlich sein kann und auch in Abhängigkeit von der behandelten Läsion zu sehen ist.

Eine besondere Technik verwendet auch die intravaskuläre Lithotripsie. Dabei werden pulsierende Schalldruckwellen, die in die Gefäßwand eindringen und verkalkte Plaques aufbrechen sollen, erzeugt. Dies ermöglicht die Dilatation verkalkter Läsionen bei niedrigem Druck durch herkömmliche Ballons und soll so in weiterer Folge zu einer vollständigen Stent-Expansion führen.

Andere ballon-basierte Devices zur Läsionspräparation wurden entwickelt, um Plaque zu modifizieren und so eine kontrollierte Lumenerweiterung ohne größere Dissektionen und möglicherweise weniger Recoil als bei herkömmlichen Standard-Angioplastieballons zu erreichen. Scoring-Ballons haben ein spiralförmiges Nitinol-Element, das am Ballon befestigt ist und die Plaque einritzen, was eine gleichmäßige Lumenexpansion bewirken soll.

Rezente Publikationen beschäftigten sich vor allem mit der Analyse von Registerdaten in Hinblick auf die Wertigkeit einer additiven Läsionspräparation. Dabei spielte hier vor allem die Sicherheit der Technik eine Rolle, da in der rezenten Berichterstattung in verschiedenen Medien (unter anderem New York Times Artikel) in den USA darauf hingewiesen wurde, dass diese Devices mit einem erhöhten Amputationsrisiko verbunden sein könnten.

So gab es bislang nur wenige Daten über die Ergebnisse im Krankenhaus und nach der Entlassung von Patienten, die sich einer peripheren vaskulären Intervention (PVI) der unteren Extremitäten mit zusätzlicher Atherektomie unterzogen. In einer retrospektiven, registerbasierten Studie im Rahmen des US-amerikanischen National Cardiovascular Data Registry wurden verfahrensbedingte Komplikationen, Blutungen oder Thrombosen im Krankenhaus erfasst und der primäre außerklinische Endpunkt war eine Majoramputation nach 1 Jahr (26). Zu den sekundären Endpunkten gehörten wiederholte endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisationen und Tod. Mittels multivariabler Regression wurden die Prädiktoren für den Einsatz der Atherektomie und ihr Zusammenhang mit den klinischen Endpunkten ermittelt. Von 2014 bis 2019 wurden insgesamt 30.847 Patienten einer PVI unterzogen, darunter 10.971 (35,6 %), die mit Atherektomie behandelt wurden. Die nicht bereinigte Rate des im Krankenhaus Endpunkts trat bei 524 (4,8 %) der Verfahren mit Atherektomie und 1.041 (5,3 %) der Verfahren ohne Atherektomie auf ($p = 0,07$). Nach Adjustierung war der Einsatz der Atherektomie nicht mit einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt verbunden ($p = 0,68$). Bei den 6.889 (22,4 %) Patienten mit Daten von außerhalb des Krankenhauses war die Atherektomie mit einem geringeren Risiko für Amputation (bereinigte Hazard Ratio [aHR] 0,67, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,51–0,85; $p < 0,01$) und chirurgischer Revaskularisation (aHR 0,63, 95 %-KI: 0,44–0,89; $p = 0,017$) verbunden, kein Unterschied zeigte sich bei den Sterberaten ($p = 0,10$), aber ein erhöhtes Risiko für endovaskuläre Revaskularisation (aHR 1,21, 95 %-KI: 1,06–1,39; $p < 0,01$) nach 1 Jahr. Die Autoren kam zum Schluss, dass der Einsatz der Atherektomie während der PVI weit verbreitet ist und nicht mit einem Anstieg der unerwünschten Ereignisse im Krankenhaus verbunden ist. Bei Patienten, die mit Atherektomie behandelt wurden, kam es im Verlauf häufiger zu einer erneuten endovaskulären Intervention, aber das Risiko einer Amputation und einer chirurgischen Revaskularisation war geringer.

Eine ähnliche US-amerikanische Registerdaten Analyse fokussierte sich auf langfristige Sicherheitsergebnisse nach Verwendung einer Atherektomie (27). Medicare-Leistungsempfänger, die sich zwischen 2015 und 2018 einer PVI an der femoropoplitealen Arterie unterzogen, wurden unter Verwendung von Codes für verschiedene Interventionen identifiziert. Die primäre Exposition war der Einsatz der Atherektomie. Zur Anpassung an gemessene Unterschiede in den Patientenpopulationen wurde eine inverse Gewichtung der Behandlungswahrscheinlichkeit verwendet. Zum Vergleich der Ergebnisse wurden Kaplan-Meier-Methoden und eine multivariable Cox-Proportional-Hazard-Regression verwendet. Von 168.553 Patienten, die sich einer PVI unterzogen, erhielten 59.142 (35,1 %) eine Atherektomie. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $77,0 \pm 7,6$ Jahre, 44,9 % waren weiblich, 81,9 % waren weiß und 46,7 % hatten eine chronische Ischämie der Gliedmaßen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 993 Tagen (Interquartilsbereich 319–1.377 Tage) war die Atherektomie mit keinem Unterschied im Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt Tod und Amputation verbunden (bereinigte Hazard Ratio [aHR] 0,99, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,97–1,01; $p = 0,19$) oder für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Extremitäten (aHR 1,02, 95 %-KI: 0,99–1,05; $p = 0,26$) (Abb. 3). Bei Patienten, die sich einer Atherektomie unterzogen, war das Risiko einer anschließenden Amputation oder chirurgischen Revaskularisierung geringfügig geringer (aHR 0,92, 95 %-KI: 0,90–0,94; $p < 0,01$), das Risiko einer anschließenden PVI jedoch erhöht (aHR 1,19, 95 %-KI: 1,16–1,21; $p < 0,01$). Auch diese Daten unterstreichen die Sicherheit der Technik, wobei die höhere Reinterventionsrate auch hier unklar ist.

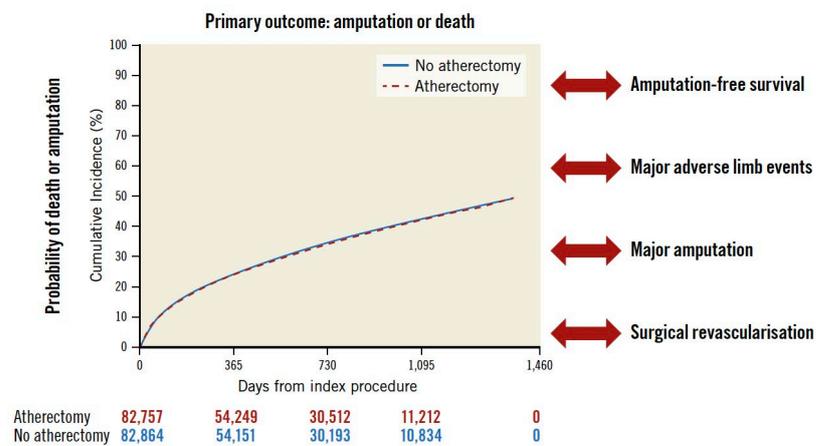


Abb. 3: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass nach Adjustierung kein erhöhtes Risiko für Amputation oder Tod bei Patienten besteht, die sich einer PVI mit Atherektomie unterzogen haben, im Vergleich zu Patienten, die sich einer PVI ohne Atherektomie unterzogen. Vergleichbare Ergebnisse finden sich in Bezug auf das amputationsfreie Überleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Gliedmaßen, Majoramputationen und chirurgische Revaskularisationen. PVI: periphere endovaskuläre Intervention. Krawisz AK et al., Eurointervention. 2023;18:e1378. (27)

Kommentar: Große Registerdatenstudien aus den USA zeigen keine erhöhte Amputationsrate bei Läsionspräparation mittels Atherektomie. Allerdings werden höhere Raten an endovaskulären Reinterventionen beschrieben, wobei hier der hier zugrunde liegende Mechanismus unklar ist.

12.3.3 Femoropopliteale Intervention: Sicherheit und Effektivität von Devices sowie Prognose der Patienten

Eine umfassende Meta-Analyse (28) ging der Frage nach, was die optimale endovaskuläre Behandlung der Claudicatio intermittens (IC) darstellt, da dies weiterhin umstritten ist. Innerhalb einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ballonangioplastie (BA), Bare-Metal-Stents (BMS), medikamentenbeschichteten Ballons (DCB), medikamentenbeschichteten Stents (DES), gecoverten Stents und Atherektomie verglichen. Elektronische Datenbanken wurden nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bis November 2021 durchsucht. Wirksamkeitsendpunkte waren die primäre Durchgängigkeit, die Revaskularisierung der Zielläsion (TLR) und die Lebensqualität (QoL). Sicherheitsendpunkte waren die Gesamtmortalität und Majoramputationen. Die Ergebnisse wurden bei der kurzfristigen (< 1 Jahr), mittelfristigen (1–2 Jahre) und langfristigen (≥ 2 Jahre) Nachuntersuchung bewertet. 51 RCTs mit 8.430 Patienten/Läsionen wurden eingeschlossen. Bei femoropoplitealen Erkrankungen von geringer bis mittlerer Komplexität waren DCBs mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer primären Durchgängigkeit verbunden [kurzfristig: Odds Ratio (OR) 3,21, 95 %-Konfidenzintervall (KI) 2,44–4,24; langfristig: OR 2,47, 95 %-KI 1,93–3,16], einer geringeren TLR-Rate (kurzfristig: OR 0,33, 95 %-KI 0,22–0,49; langfristig: OR 0,42, 95 %-KI 0,29–0,60) und einem ähnlichen Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu BA. Die primäre Stentimplantation mit BMS war mit einer verbesserten kurz- bis mittelfristigen Durchgängigkeit und TLR, aber einer ähnlichen langfristigen Wirksamkeit im Vergleich zur provisorischen Stentimplantation verbunden. Die Schätzungen für die mittelfristige Durchgängigkeit (OR 1,64, 95 %-KI 0,89–3,03) und die TLR (OR 0,50, 95 %-KI 0,22–1,11) waren für DES und BMS vergleichbar. Die Atherektomie, unabhängig oder ergänzend eingesetzt, war im Vergleich zur medikamentenbeschichteten und unbeschichteten Angioplastie oder zum Stenting nicht mit Wirksamkeitsvorteilen verbunden. Insgesamt ist die Datenlage weiterhin nur eingeschränkt verfügbar, Lücken in der Quantität und Qualität der Evidenz erschweren die Identifizierung des optimalen endovaskulären Ansatzes bei IC.

Auch in dieser multizentrischen koreanischen Registerstudie (K-VIS ELLA – Korean Vascular Intervention Society Endovascular Therapy in Lower Limb Artery Diseases) wurde untersucht, welche Devices eine gute mittel- oder langfristige klinische Wirksamkeit in der Praxis bei der Behandlung femoropoplitealer (FP) Läsionen zeigen (29). Gliedmaßen, an denen eine perkutane transluminale Angioplastie für FP-Läsionen mit einfacher Ballonangioplastie (POBA, n = 826), BMS (n = 943), DCBs (n = 778), oder DES (n = 227) zwischen 2012 und 2020 durchgeführt wurde, wurden eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Zielläsionsrevaskularisation (TLR) nach 2 Jahren. Nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit waren die Ausgangscharakteristika zwischen den Gruppen ausgewogen. Verglichen mit der kumulativen 2-Jahres-Inzidenz von TLR bei BMS (26,5 %) war die Inzidenz von TLR bei Gliedmaßen, die mit DCBs (15,9 %; HR: 0,44; 95 %-KI: 0,30–0,64; P < 0,001) oder DES (15,9 %; HR: 0,51; 95 %-KI: 0,29–0,87; P = 0,014) behandelt wurden, signifikant niedriger. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im TLR-Risiko zwischen DCBs und DES (HR: 0,87; 95 %-KI: 0,51–1,49; P = 0,613) und POBA und BMS (HR: 0,94; 95 %-KI: 0,73–1,21; P = 0,626) beobachtet. Die Gesamtmortalität war in den 4 Gruppen vergleichbar. Die Behandlung mit DCBs zeigte ein ausgeprägteres günstiges Ergebnis bei

Interventionen von Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II Typ C/D Läsionen oder langen Läsionen (≥ 150 mm) im Vergleich zu POBA, BMS oder DES ($P_{\text{interaction}} < 0,05$). In der realen Praxis zeigten DCBs und DES bei der Behandlung von FP-Läsionen vergleichbar bessere mittelfristige Ergebnisse als POBA oder BMS.

Bei Patienten mit Claudicatio intermittens (IC) liegen die kurzfristigen Amputationsraten aus klinischen Studiendaten nach einer femoropoplitealen (FP) peripheren vaskulären Intervention (PVI) der unteren Extremitäten bei $< 1\%$, wobei die längerfristigen Raten unbekannt sind. Ziel dieser Studie war es, die Revaskularisierungs- und Amputationsraten nach PVI im FP-Segment zu ermitteln und die 4-Jahres-Amputations- und Revaskularisierungsraten nach FP-PVI bei IC zu bewerten (30). Von 2016 bis 2020 wurden 19.324 Patienten, die sich einer PVI im FP-Segment für IC unterzogen, in die PINC AI Healthcare Database aufgenommen und nach Behandlungsebene (Arteria femoralis superficialis [SFA], Arteria poplitea [POP] oder beide) ausgewertet. Der primäre Endpunkt war die Amputation des Indexbeins (index limb amputation, ILA), bewertet mittels Kaplan-Meier-Schätzung. Die sekundären Endpunkte waren die Majoramputation des Indexbeins und die erneute Revaskularisierung. Die Hazard Ratios wurden mithilfe der Cox-Proportional-Hazard-Regression geschätzt. Die 4-Jahres-Amputationsrate nach FP PVI lag bei $4,3\%$ (95 %-KI: $4,0\text{--}4,7$), mit einer Majoramputationsrate von $3,2\%$ (95 %-KI: $2,9\text{--}3,5$). Nach POP PVI war die ILA signifikant höher als bei SFA allein ($7,5\%$ gegenüber $3,4\%$) oder bei PVI beider Segmente ($5,5\%$). In der multivariaten Analyse war die POP PVI mit höheren ILA-Raten nach 4 Jahren verbunden als die isolierte SFA PVI (HR: $2,10$; 95 %-KI: $1,52\text{--}2,91$). Die Raten für eine erneute FP-Revaskularisierung betragen $15,2\%$; sie waren am höchsten bei Patienten, die sich sowohl einer SFA- als auch einer POP-PVI unterzogen ($18,7\%$; $P < 0,0001$), verglichen mit Patienten, die sich nur einer SFA ($13,9\%$) oder einer POP ($17,1\%$) unterzogen. Bei IC-Patienten, die sich einer FP PVI unterzogen, lag die 4-Jahres-Rate für eine erneute Revaskularisierung der Indexextremität bei $16,7\%$ und die ILA-Rate bei $4,3\%$. Weitere Risikofaktoren für eine Amputation müssen weiter untersucht werden, aber diese Ergebnisse unterstreichen die Forderung, dass eine Revaskularisation bei IC nur bei entsprechender Risikobewertung stattfinden soll.

Das Fehlen einer leitliniengerechten medizinischen Therapie (guideline directed medical therapy, GDMT) bei Patienten, die sich einer peripheren Gefäßintervention (PVI) unterziehen, kann die Sterblichkeit und das Amputationsrisiko erhöhen. Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen GDMT und Sterblichkeit/Amputation und fokussierten auf die Variabilität der GDMT zwischen Anbietern und Gesundheitssystemen. Sie führten eine Beobachtungsstudie mit Patienten aus dem Register der Vascular Quality Initiative durch, die sich zwischen 2017 und 2018 einer PVI unterzogen (31). Daten zur Zwei-Jahres-Gesamtmortalität und zu größeren Amputationen wurden aus Medicare-Forderungsdaten abgeleitet. Die Einhaltung der GDMT wurde als Erhalt eines Statins, einer Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie und eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers/Angiotensin-Rezeptor-Blockers bei Hypertonie definiert. Es wurden ein Propensity 1:1 Matching für GDMT vs. keine GDMT und Überlebensanalysen durchgeführt, um die Ergebnisse zwischen den Gruppen zu vergleichen. Von 15.891 Patienten, die sich einer PVI unterzogen, erhielten $48,8\%$ eine GDMT, und 6.120 Patienten in jeder Gruppe wurden gematcht.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 9,6 (IQR: 4,5–16,2) Monate für die Mortalität und 8,4 (IQR: 3,5–15,4) Monate für die Amputation. Das Durchschnittsalter betrug 72,0 ± 9,9 Jahre. Das Sterberisiko war bei Patienten, die keine GDMT erhielten, höher als bei Patienten mit GDMT (31,2 % gegenüber 24,5 %; HR: 1,37, 95 %-KI: 1,25–1,50; P < 0,001), ebenso wie das Amputationsrisiko (16,0 % gegenüber 13,2 %; HR: 1,20; 95 %-KI: 1,08–1,35; P < 0,001). Die GDMT-Raten lagen je nach Standort und Anbieter zwischen 0 % und 100 %, wobei eine geringere Leistung mit einem höheren Risiko einherging. Zusammenfassend kann man sagen, dass fast die Hälfte der Patienten, die sich im Rahmen dieses US-amerikanischen Qualitätsregisters einer PVI unterzogen, kein GDMT erhielten, was mit einem erhöhten Sterblichkeits- und Amputationsrisiko verbunden war. Bemühungen zur Qualitätsverbesserung in der vaskulären Versorgung mit Fokus auf GDMT sind weiterhin notwendig und diese Forderung gilt sicherlich auch für Deutschland.

Kommentar: Analyse aus Kohortenstudien zeigen doch ein relevantes Amputationsrisiko nach peripheren Gefäßinterventionen bei Patienten mit Claudicatio intermittens. Zwar gibt es keine direkten Vergleichsstudien zu einem konservativen, nicht invasiven Vorgehen, aber man muss davon ausgehen, dass ein zusätzliches Risiko durch die Intervention entsteht. Eine entsprechende Aufklärung des Patienten ist notwendig. In großen Registerdaten zeigt sich auch, dass eine fehlende medikamentöse Therapie entsprechend der Guidelines mit einem höheren Amputations- und Sterberisiko nach endovaskulärer Revaskularisation verbunden ist.

Auch im vergangenen Jahr sind wieder einige spannende Vergleichsstudien und Langzeitergebnisse im Bereich der Medikamenten-freisetzenden endovaskulären Devices erschienen.

Eine interessante Studie ging der Frage nach, den Anteil der Patienten in der klinischen Routine zu ermitteln, die sich einer endovaskulären Therapie der femoropoplitealen (FP) Arterienerkrankung unterziehen und für die Teilnahme an sieben großen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) in Frage kommen würden (32).

Verschiedene RCTs haben einen potenziellen klinischen Nutzen des Einsatzes von Paclitaxel in der endovaskulären FP-Therapie gezeigt. Allerdings waren die teilnehmenden Patienten hoch selektiert, und die Verallgemeinerbarkeit dieser Ergebnisse in pragmatischen Kohorten ist unklar. Zwischen dem 1. Januar und dem 31. Dezember 2021 wurden daher alle konsekutiven Patienten, die sich in 16 europäischen Zentren einem endovaskulären Verfahren zur Behandlung einer symptomatischen FP-Erkrankung unterzogen, retrospektiv untersucht und in diese Analyse einbezogen. Das primäre Ergebnismaß war die individuelle Eignung der Patienten für die Aufnahme in mindestens eine der sieben RCTs. Die Gründe für den Ausschluss (klinisch und/oder radiologisch) sowie die Sterblichkeit und Morbidität im Krankenhaus wurden ebenfalls erfasst.

Insgesamt wurden 1.567 konsekutive Patienten (959 Männer, 61 %) mit 1.567 unteren Gliedmaßen eingeschlossen. Die meisten Patienten (1.009 Patienten, 64,39 %) wurden wegen einer chronischen Ischämie der unteren Gliedmaßen (chronic limb threatening ischaemia – CLTI) behandelt. Insgesamt 1.280 Patienten (81,68 %) kamen für die Aufnahme in eine der ausgewerteten RCTs nicht in Frage. Von ihnen wurden 741 (47,28 %) aus klinischen und 1.125 (71,79 %) aus radiologischen Gründen ausgeschlossen.

Die analysierten RCTs, die die Wirksamkeit oder Effektivität von PTX-basierten endovaskulären Therapien bewerten, scheinen nicht repräsentativ für die Patientenpopulation mit FP-Erkrankung zu sein, die in der klinischen Routine eine endovaskuläre Therapie erhält.

Randomisierte Studien haben vergleichbare Ergebnisse zwischen niedrig dosierten medikamentenbeschichteten Ballons der zweiten Generation (low dose drug coated balloon/LD-DCBs) und hoch dosierten medikamentenbeschichteten Ballons der ersten Generation (high-dose drug coated balloon/HD-DCBs) gezeigt; die Studienpatienten wiesen jedoch eine geringe klinische Komplexität auf, und es gab keine Vergleiche bei medizinisch komplexen Populationen. In der japanischen prospektiven, multizentrischen, nicht-randomisierten Studie PROSPECT MONSTER (Prospective Comparison of Second-Generation Low-Dose Drug-Coated Balloon With High-Dose Drug-Coated Balloon) wurden nun Patienten mit deutlich komplexeren Läsion nachverfolgt, bei denen ein LD-DCB (2,0 mg/mm²) bzw. ein HD-DCB (3,5 mg/mm²) verwendet wurde (33). Eingeschlossen wurden 581 Patienten, die sich bei symptomatischer femoropoplitealer Arterienerkrankung (Rutherford-Klassen 2–5) einer endovaskulären Therapie mit dem LD-DCB (n = 370) oder dem HD-DCB (n = 211) unterzogen. Der primäre Endpunkt war die 1-Jahres-primäre Offenheitsrate der LD-DCB im Vergleich zur HD-DCB-Gruppe. Durch Propensity-Score-Matching wurden 163 Paare extrahiert, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Ausgangsmerkmale gab. Die primären 1-Jahres-Offenheitsraten in der gematchten Population waren zwischen den LD-DCB- und HD-DCB-Gruppen ähnlich (87,0 % [95 %-KI: 82,5–91,7 %] vs. 81,3 % [95 %-KI: 74,8–88,5 %]; HR: 0,93; 95 %-KI: 0,55–1,59; P = 0,79), ebenso wie die Inzidenz von Flussminderungen (definiert als verminderter oder kein Fluss; 13,6 % vs. 9,8 %; OR: 1,46; 95 %-KI: 0,78–2,73; P = 0,24). Die Ausgangsmerkmale hatten keine signifikanten Interaktionseffekte auf die Assoziation von LD-DCB vs. HD-DCB und 1-Jahres-Restenoserisiko. Die Autoren schlussfolgerten, dass LD-DCBs bei Patienten mit komplexem klinischem Hintergrund eine mit HD-DCBs vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zeigen. Dies deutet darauf hin, dass eine medikamenten-beschichtete Ballonbehandlung mit einer niedrigeren Dosis möglich ist.

Eine weitere randomisierte Studie untersuchte ebenfalls, die Sicherheit und Wirksamkeit eines medikamentenbeschichteten Ballons mit niedriger Paclitaxel Dosis (LD-DCB) im Vergleich zum HD-DCB bei der Behandlung symptomatischer peripherer Arterienerkrankungen durch Stenose, Restenose oder Verschluss der Arteria femoralis und/oder der Arteria poplitea (34). Insgesamt 302 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und zur Prüfung der Nichtunterlegenheit des LD-DCB oder HD-DCB zugewiesen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Freiheit von klinisch bedingten Zielläsionsrevaskularisationen nach 12 Monaten. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Freiheit von Device- bzw. verfahrensbedingten Todesfällen bis 30 Tage nach dem Eingriff, von Majoramputationen der Zielgliedmaßen und von klinisch bedingten Zielgefäßrevaskularisationen nach 12 Monaten. Nach 12 Monaten waren 130 von 134 Patienten in der HD-DCB Gruppe frei von klinisch bedingten Läsionsrevaskularisationen (97,0 %), verglichen mit 137 von 141 Patienten in LD-DCB-Gruppe (97,2 %). Der primäre Sicherheitsendpunkt lag bei 96,3 % in der Kontrollgruppe gegenüber 95,7 % in der Gruppe mit dem LD-DCB. Die Kaplan-Meier-Schätzung der primären Offenheit nach 1 Jahr betrug 88,7 % in der HD-DCB gegenüber 91,5 % in der LD-DCB-Gruppe. Die Autoren

schlussfolgerten, dass es vergleichbare Ergebnisse für beide DCB mit ausgezeichneter Wirksamkeit und Sicherheit über 12 Monate bei femoropoplitealen Eingriffen gibt.

Weiterhin gibt es nur wenige Langzeitdaten zu den Ergebnissen der medikamentenbeschichteten Ballontherapie (DCB) bei komplexen femoropoplitealen atherosklerotischen Läsionen. Die Autoren untersuchten die 5-Jahres-Sicherheit und -Effektivität eines Paclitaxel-DCB für die Behandlung von de novo Instent-Restenosen (ISR), langen Läsionen (LL) oder chronischen Totalverschlüssen (CTO) in den vordefinierten Bildgebungskohorten der IN.PACT Global Study untersuchen (35). Bei der IN.PACT Global Studie handelte es sich um eine prospektive, internationale einarmige Studie. Die Bewertung nach 5 Jahren umfasste die Freiheit von klinisch bedingter Zielläsionsrevaskularisation (CD-TLR), ein Sicherheitskompositum (Freiheit von Device- und verfahrensbedingten Todesfällen nach 30 Tagen und Freiheit von größeren Amputationen der Zielgliedmaßen und Freiheit von klinisch bedingter Zielgefäßrevaskularisation innerhalb von 60 Monaten) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. In die vordefinierten Bildgebungskohorten wurden 132 Teilnehmer mit de novo ISR, 158 LL und 127 CTO aufgenommen. Die Kaplan-Meier-Schätzungen der CD-TLR-Freiheit nach 5 Jahren lagen bei 58,0 % (ISR), 67,3 % (LL) und 69,8 % (CTO). Die kumulative Häufigkeit des zusammengesetzten Sicherheitsendpunkts betrug 56,0 % (ISR), 65,7 % (LL) und 69,8 % (CTO). Die 5-Jahres-Freiheit vor Gesamt mortalität mit aktualisiertem Vitalstatus lag bei 81,4 % (ISR), 75,2 % (LL) und 78,2 % (CTO). In der ISR-Kohorte traten bei 15,9 % der Teilnehmer 2 oder mehr TLRs auf, verglichen mit 9,5 % und 5,5 % in der LL- bzw. CTO-Gruppe. Die Ergebnisse belegen die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit dieses DCB in allen drei Kohorten, mit niedrigen Reinterventionsraten in den LL- und CTO-Kohorten und ohne Sicherheitsprobleme. Diese Ergebnisse unterstützen die Verwendung des Medizinprodukts im Behandlungsalgorithmus für komplexe femoropopliteale Erkrankungen.

In mehreren rezenten Arbeiten wurde die Bedeutung des Halo Phänomens diskutiert, d. h. nach einem Stenting der femoropoplitealen Arterie wurden im Duplex-Ultraschall (DUS) hypoechogene Peri-Stent-Bereiche festgestellt (36,37). Initial wurden diese Veränderungen vor allem nach Implantation eines Polymer Drug-eluting stents (DES) beschrieben, aber in der Folge auch nach Nicht-Polymer DES und bare metal stent (BMS). In dieser rezent publizierten Studie sollten nun die Prävalenz, die Risikofaktoren und die potenziellen Sicherheitsauswirkungen von hypoechogenen Halos untersucht werden, die mit DUS nach Stentimplantation in den Studien IMPERIAL (ELUVIA Drug-Eluting Stent Versus Silber PTX Stent) und EMINENT (Trial Comparing ELUVIA Versus Bare Metal Stent in Treatment of Superficial Femoral and/or Proximal Popliteal Artery) festgestellt wurden (38). Die IMPERIAL- und EMINENT-Studien zum Stenting der femoropoplitealen Arterie umfassten Behandlungsarme mit polymerbasiertem medikamentenfreisetzendem Stent, Nicht-Polymer DES und BMS. Ein spezielles DUS-Protokoll wurde für die Bewertung des Vorhandenseins von Halo bei den Nachuntersuchungen der Studie im Core lab eingeführt. Mit Hilfe logistischer Regressionen wurden die Risikofaktoren für ein Halo-Zeichen und dessen Auswirkungen auf die Rate von klinisch notwendiger Revaskularisierung von Zielläsionen und die primäre Durchgängigkeit untersucht. Die diagnostische DUS-Bildgebung von 659 Patienten wurde zu Zeitpunkten zwischen 6 Monaten und 5 Jahren nach der Stentimplantation durchgeführt. Die Halo-Prävalenz reichte von 20 % bis 35 % der Patienten mit

diagnostischer DUS und war in allen Zeitintervallen vorhanden. Halos wurden in der Umgebung aller Stenttypen festgestellt. Bei der Analyse von Patienten mit diagnostischer Bildgebung aus mindestens zwei Untersuchungen blieben die Haloerscheinungen in der Regel bestehen, wobei es in einigen Fällen zu einer Rückbildung und Entwicklung zu späteren Zeitpunkten kam. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Halo-Status (d. h. Halo vs. kein Halo) und der neuerlichen Revaskularisierung von Zielläsionen nach einem Jahr (OR: 1,27; 95 %-KI: 0,70–2,30; P = 0,4240) oder der primären Durchgängigkeit (OR: 0,68; 95 %-KI: 0,43–1,07; P = 0,0927) gefunden. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein hypoechogenes Halo nach einem femoropoplitealen Stent-Eingriff bei allen untersuchten Stenttypen ein häufiges Phänomen ist. Das Vorhandensein eines Halos scheint gutartig zu sein und keine klinischen Folgeerscheinungen oder Auswirkungen auf die Revaskularisierungsraten der Zielgefäße innerhalb eines Jahres nach der Stent-implantation zu haben. Weitere Untersuchungen im Verlauf sollten hier allerdings noch folgen.

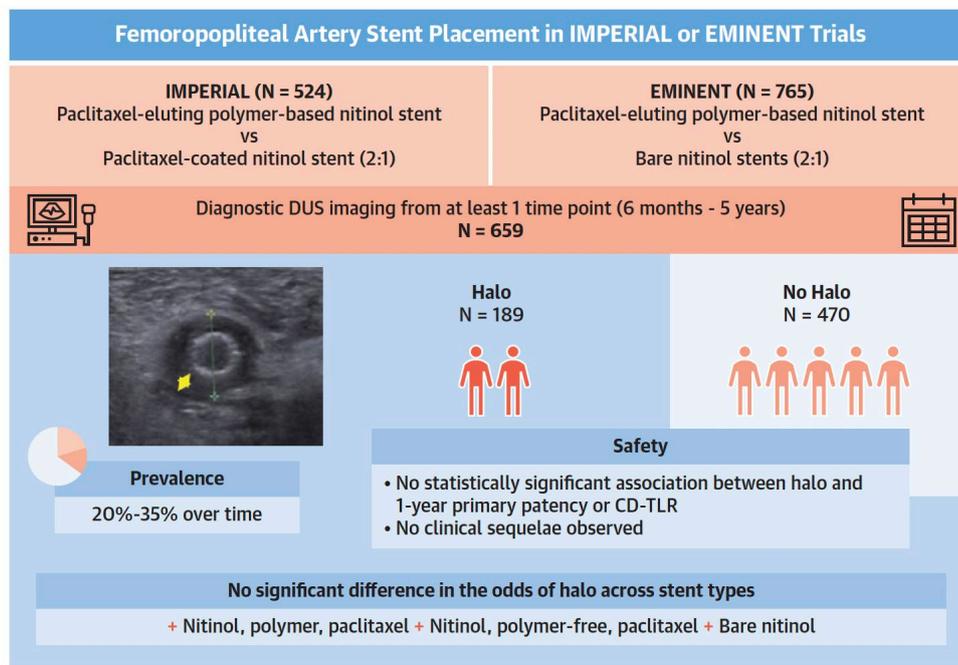


Abb. 4: Gepoolte Analyse in Bezug auf das Auftreten eines Hypoechogenen Halo im Duplex Ultraschall nach femoropoplitealer Stentimplantation. Holden A et al., J Am Coll Cardiol Intv. 2023;16(13):1654–1664. (38)

Kommentar: Randomisierte und nicht randomisierte Studien zeigen vergleichbare Effektivität und Sicherheit von verschiedenen Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern (mit niedriger und hoher Paclitaxel-Dosis) für femoropopliteale Interventionen. Weitere Analysen bzgl. des Halo-Phänomens unterstreichen, dass es sich insgesamt um ein häufiges Ereignis nach femoropoplitealer Stentimplantation handelt, wobei es derzeit keinen Hinweis für eine Assoziation mit adversen Ereignissen gibt.

12.4. Chronische Extremitäten bedrohenden Ischämie und Infrapopliteale Intervention

12.4.1 Gefäßmedizinische Versorgung und Prognose der kritischen Extremitätenischämie

Es ist bekannt, dass die Amputationsraten der unteren Gliedmaßen bei Patienten mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen in den Vereinigten Staaten variieren, mit deutlichen Unterschieden bei den Amputationsraten nach Geschlecht, ethnischer Herkunft und Einkommensstatus. Diese rezente Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Patienten-, Krankenhaus- und geografischen Merkmalen und der Intensität der vaskulären Versorgung, die im Jahr vor einer größeren Amputation der unteren Gliedmaßen erfolgte, sowie den Zusammenhang zwischen der generellen Versorgungsintensität und den Ergebnissen nach der Amputation (39). Anhand von Medicare-Leistungsdaten (2016–2019) wurden Patienten mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen identifiziert, bei denen eine größere Amputation der unteren Gliedmaßen durchgeführt wurde. Es wurden Patienten-, Krankenhaus- und geografische Merkmale erfasst, die mit der Intensität der vaskulären Versorgung im Jahr vor der Amputation in Verbindung standen. Sekundäre Ziele waren die Bewertung der Gesamtmortalität und der unerwünschten Ereignisse nach der Amputation. Von den 33.036 Medicare-Empfängern, die sich einer größeren Amputation unterzogen, waren 7.885 (23,9 %) auf eine chronische Ischämie der Gliedmaßen zurückzuführen; von diesen erhielten 4.988 (63,3 %) eine niedrigintensive und 2.897 (36,7 %) eine hochintensive vaskuläre Versorgung. Das Durchschnittsalter lag bei 76,6 Jahren, der Frauenanteil bei 38,9 %, der Anteil der afro-amerikanischen Erwachsenen bei 24,5 % und der Anteil der Personen mit niedrigem Einkommen bei 35,2 %. Nach multivariabler Adjustierung hatten Personen mit niedrigem Einkommen (Odds Ratio, 0,65 [95 %-KI, 0,58–0,72]; $P < 0,001$) und in geringerem Maße Männer (Odds Ratio, 0,89 [95 %-KI, 0,81–0,98]; $P = 0,019$) sowie Personen, die in einem Safety net-Krankenhaus (auch zur Behandlung von Personen ohne Versicherungsschutz) behandelt wurden (Odds Ratio, 0,87 [95 %-KI, 0,78–0,97]; $P = 0,012$), die höchste Wahrscheinlichkeit, vor der Amputation eine niedrige Versorgungsintensität zu erhalten. Eine hochintensive Versorgung war mit einem geringeren Risiko für die Gesamtmortalität 2 Jahre nach der Amputation verbunden (Hazard Ratio, 0,79 [95 %-KI, 0,74–0,85]; $P < 0,001$). Eine niedrigintensive Versorgung war mit einem schlechteren langfristigen ereignisfreien Überleben verbunden. Diese Daten unterstreichen die anhaltenden Ungleichheiten, die in der heutigen vaskulären Praxis in den USA bestehen und zeigen auch, dass eine flächendeckende gute gefäßmedizinische Versorgung einen relevanten Einfluss auf Amputationsraten und Überleben hat.

12.4.2 Basil-2-Studie

Nach Publikation der BEST CLI Studie im Jahr 2022 wurde die Veröffentlichung der Basil-2-Studie mit Spannung erwartet, da es sich bei beiden Untersuchungen um direkte Vergleichsstudien zwischen den Verfahren (endovaskulär versus operativ) bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie handelt (40,41). In der bereits 2022 vorgestellten BEST-CLI Studie zeigte sich bei infrainguinalen Läsionen ein Vorteil für die operative Versorgung mittels geeigneter Vena saphena magna (VSM) in Hinblick auf den kombinierten

Endpunkt Major Adverse Limb Events (MALE) des Indexbeins oder Tod, während es keinen Unterschied zwischen endovaskulärer Revaskularisation und operativer Versorgung ohne geeigneter VSM gab **(40)**.

Im Gegensatz dazu fand die kleinere BASIL-2-Studie keinen Vorteil der Bypasschirurgie bei der Versorgung infrapoplitealer Läsionen, sondern berichtete sogar ein besseres amputationsfreies Überleben nach endovaskulärer Revaskularisation **(41)**.

BASIL-2 war eine offene, pragmatische, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, die in 41 gefäßchirurgischen Abteilungen im Vereinigten Königreich (n = 39), Schweden (n = 1) und Dänemark (n = 1) durchgeführt wurde. Für die Studie kamen Patienten in Frage, die sich mit einer chronischen, durch eine atherosklerotische Erkrankung bedingten, die Gliedmaßen bedrohenden Ischämie in einer gefäßchirurgischen Abteilung eines Krankenhauses vorstellten und zur Wiederherstellung der Durchblutung der Gliedmaßen eine infra-popliteale Revaskularisation benötigten. Eine zusätzliche weiter proximal gelegene infra-inguinale Revaskularisation konnte bei Bedarf parallel durchgeführt werden. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) über ein Online-Randomisierungssystem entweder einem Venenbypass oder der besten endovaskulären Behandlung als erstem Revaskularisierungsverfahren zugewiesen. Teilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie ischämische Schmerzen oder Gewebeverluste hatten, die nicht primär auf eine atherosklerotische periphere Arterienerkrankung zurückzuführen waren. Für die meisten Venenbypässe wurde eine Vena saphena magna verwendet. Die meisten endovaskulären Eingriffe umfassten eine einfache Ballonangioplastie mit sehr selektivem Einsatz von unbeschichteten oder medikamenten-freisetzenden Stents.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren nachbeobachtet. Die Daten wurden lokal in den teilnehmenden Zentren erhoben. In England, Wales und Schweden wurden Informationen über Amputationen und Todesfälle in zentralisierten Datenbanken erfasst. Das primäre Ergebnis war das amputationsfreie Überleben, definiert als Zeit bis zur ersten größeren Amputation (oberhalb des Knöchels) oder bis zum Tod aus beliebiger Ursache, gemessen in der Intention-to-Treat-Population. Die Sicherheit wurde durch die Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis zu 30 Tage nach der ersten Revaskularisierung bewertet.

Zwischen dem 22. Juli 2014 und dem 30. November 2020 wurden 345 Teilnehmer (65 [19 %] Frauen und 280 [81 %] Männer; medianes Alter 72,5 Jahre [62,7–79,3]) mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen in die Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip zugewiesen: 172 (50 %) wurden der Venenbypass-Gruppe und 173 (50 %) der Gruppe mit der besten endovaskulären Behandlung zugeteilt. Schwere Amputation oder Tod traten bei 108 (63 %) von 172 Patienten in der Venenbypass-Gruppe und bei 92 (53 %) von 173 Patienten in der besten endovaskulären Behandlungsgruppe (bereinigte Hazard Ratio [HR] 1,35 [95 %-KI 1,02–1,80]; p = 0,037). 91 (53 %) der 172 Patienten in der Venenbypass-Gruppe und 77 (45 %) von 173 Patienten in der Gruppe mit der besten endovaskulären Behandlung starben (bereinigte HR 1,37 [95 %-KI 1,00–1,87]). In beiden Gruppen waren die häufigsten Ursachen für Morbidität und Tod kardiovaskuläre (61 Todesfälle in der Venenbypass-Gruppe und 49 in der endovaskulären Gruppe) und respiratorische Ereignisse (25 Todesfälle in der Venenbypass-Gruppe und 23 in der endovaskulären Gruppe);

die Zahl der kardiovaskulären und respiratorischen Todesfälle schloss sich nicht gegenseitig aus). Die Überlegenheit der endovaskulären Behandlung in der BASIL-2-Studie war daher vor allem auf weniger Todesfälle in dieser Gruppe zurückzuführen.

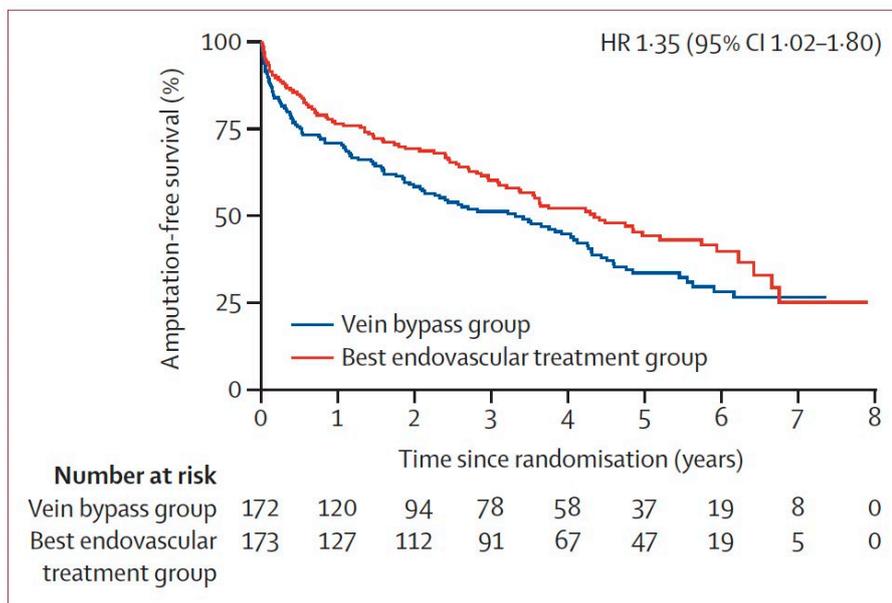


Abb. 5: Amputationsfreies Überleben in der BASIL-2-Studie. HR = hazard ratio. Bradbury AW et al., Lancet 2023;401:1798-1809. (41)

Kommentar: Diese auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse zwischen den Studien sind noch Gegenstand weiterer Auswertungen aber unterstreichen wie sehr sich unterschiedliche Patienten- und Studiencharakteristika auf Studienresultate auswirken können. Weiterhin gilt, dass die Entscheidung über die optimale Revaskularisation in einem multidisziplinären Team unter Einbeziehung von Patienten- (insbesondere Komorbidität und Lebenserwartung) und Läsionscharakteristika sowie der lokalen Expertise und Patientenwunsch erfolgen soll.

12.4.3 Endovaskuläre Arterialisierung der tiefen Venen (percutaneous Deep venous arterialization, pDVA)

Bei etwa 20 % der Patienten mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen gibt es keine Revaskularisierungsoptionen, was zu einer Amputation oberhalb des Knöchels führt. Die endovaskuläre Arterialisierung der tiefen Venen ist ein perkutanes Verfahren, das eine Verbindung zwischen Arterie und Vene herstellt, um den ischämischen Fuß mit sauerstoffreichem Blut über das Venensystem zu versorgen und so eine Amputation zu verhindern (Abb. 6).

Neben der Publikation einer kleineren Serie von 31 Patienten aus 4 internationalen Zentren (42) wurde letztes Jahr auch die prospektive, multizentrische FDA Zulassungsstudie PROMISE II (43) hochrangig publiziert.

Der zusammengesetzte primäre Endpunkt war das amputationsfreie Überleben (definiert als Freiheit von einer Amputation oberhalb des Knöchels oder Tod aus jeglicher Ursache) nach 6 Monaten, verglichen mit einem Leistungsziel von 54 % basierend auf historischen Vergleichen. Zu den sekundären Endpunkten

gehörten die Rettung von Gliedmaßen, die Wundheilung und der technische Erfolg des Verfahrens.

Insgesamt nahmen 105 Patienten mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (Interquartilsbereich 38 bis 89 Jahre) teil. Von den eingeschlossenen Patienten waren 33 (31,4 %) Frauen. Die endovaskuläre Arterialisierung der tiefen Venen wurde bei 104 Patienten (99,0 %) erfolgreich durchgeführt. Nach 6 Monaten hatten 66,1 % der Patienten ein amputationsfreies Überleben. Nach der Bayes'schen Analyse lag die posteriore Wahrscheinlichkeit, dass das amputationsfreie Überleben nach 6 Monaten das Leistungsziel von 54 % überstieg, bei 0,993 und damit über dem vordefinierten Schwellenwert von 0,977. Eine Rettung der Gliedmaßen (Vermeidung einer Amputation oberhalb des Knöchels) wurde bei 67 Patienten erreicht (76,0 % nach Kaplan-Meier-Analyse). Bei 16 von 63 Patienten (25 %) waren die Wunden vollständig verheilt, bei 32 von 63 Patienten (51 %) befanden sie sich im Heilungsprozess. Es wurden keine unerwarteten, unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Device gemeldet.

Die Autoren der Studie kamen zum Schluss, dass die endovaskuläre Arterialisierung der tiefen Venen sicher ist und erfolgreich durchgeführt werden kann bei Patienten mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen, für die es keine konventionelle chirurgische oder endovaskuläre Revaskularisierungsbehandlung gibt.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie erfolgte auch die Zulassung des verwendeten Systems durch die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA. Es wird interessant sein zu beobachten, welchen Einfluss die Kommerzialisierung der Technik und der dabei verwendeten Devices auf den weiteren Einsatz haben wird.

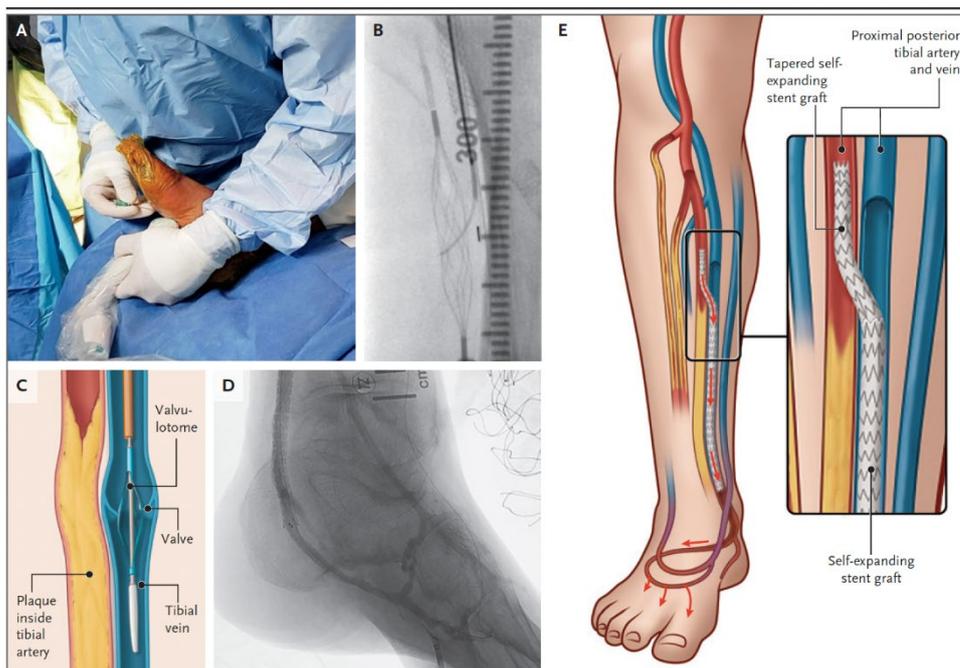


Abb. 6: Wesentliche Schritte der endovaskulären Arterialisierung des tiefen Venensystems. Ultraschallgesteuerte Anlage eines pedalen venösen Gefäßzugangs (Figur A); Vorschieben der Nadel in den Netzkorb zur Herstellung der arteriovenösen Kreuzung (die Nadel befindet sich im arteriellen System und dringt durch die Arterie in die Vene vor; der Korb befindet sich in der Vene) (Figur B); Inaktivierung der Venenklappen mit einem Push-Valvulotome (Figur C); Einsetzen eines gecoverten Stents auf der Höhe des Fersenbeins (Figur D); und Auskleiden der Vene mit gecoverten Stents sowie Einsetzen eines konischen, selbstexpandierenden, gecoverten Stents über die arteriovenöse Kreuzung, um den arteriellen Blutfluss im Venensystem herzustellen (Figur E). Shishehbor M et al., N Engl J Med. 2023;388:1171–90. (43)

Eine rezente Meta-Analyse von Beobachtungsstudien zum Thema chirurgische und endovaskuläre DVA zeigte auch positive Ergebnisse für eine Kohorte von 753 Patienten und 793 behandelte Extremitäten (44).

Kommentar: Eine endovaskuläre Arterialisierung tiefer Venen als letzte Revaskularisationsoption bei kritischer Extremitätenischämie zeigt akzeptable Ergebnisse und kann als Option für ausgewählte Patienten in spezialisierten Zentren überlegt werden. Die Zulassung der Technik durch die amerikanische Gesundheitsbehörde wird zu einer vermehrten Verwendung in der klinischen Routine in den USA wesentlich beitragen.

12.4.4 Neue Technologien im Bereich der Unterschenkelarterien

Weiterhin werden hohe Restenoserate nach Standard-Angioplastie bei infrapoplitealen Interventionen beschrieben. Im Gegensatz zur femoropoplitealen Strombahn hat die Verwendung von Paclitaxel-freisetzenden Ballons noch keinen eindeutigen Vorteil in Bezug auf die Notwendigkeit einer erneuten Intervention gezeigt. Erste randomisierte Studien enttäuschten, während neuere Untersuchungen auch positive Ergebnisse zeigten (45).

Großes Interesse fand eine rezente Studie, die positive Ergebnisse für einen Medikamenten-beschichteten, bioresorbierbaren Scaffold im Bereich der Unterschenkelgefäße im Rahmen einer randomisierten Studie berichtete (46).

In dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 261 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLTI) und infrapoplitealer Arterienerkrankung nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit einem Everolimus-freisetzenden resorbierbaren Scaffold oder einer Angioplastie zugeteilt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Freiheit von folgenden Ereignissen nach einem Jahr: Amputation oberhalb des Knöchels der Zielgliedmaße, Verschluss des Zielgefäßes, klinisch bedingte Revaskularisierung der Zielläsion und binäre Restenose der Zielläsion. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Freiheit von schwerwiegenden unerwünschten Gliedmaßenereignissen nach 6 Monaten und von perioperativem Tod.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde bei 135 von 173 Patienten in der Scaffold-Gruppe und bei 48 von 88 Patienten in der Angioplastie-Gruppe erreicht (Kaplan-Meier-Schätzung, 74 % vs. 44 %; absolute Differenz, 30 Prozentpunkte; 95 %-Konfidenzintervall [KI], 15 bis 46; einseitiger $P < 0,001$ für Überlegenheit). Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde bei 165 von 170 Patienten in der Scaffold-Gruppe und bei 90 von 90 Patienten in der Angioplastie-Gruppe beobachtet (absoluter Unterschied, -3 Prozentpunkte; 95 %-KI, -6 bis 0; einseitiges $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Indexverfahren traten bei 2 % der Patienten in der Scaffold-Gruppe und bei 3 % der Patienten in der Angioplastie-Gruppe auf. Bei Patienten mit CLTI aufgrund einer infrapoplitealen Arterienerkrankung war die Verwendung eines Everolimus-freisetzenden resorbierbaren Scaffolds der Angioplastie in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt überlegen.

Im Gegensatz dazu konnte ein selbstexpandierbarer, Paclitaxel-beschichteter, nicht resorbierbarer Stent in der klinischen Anwendung nicht überzeugen (47). Die SAVAL-Studie war eine prospektive, multizentrische, randomisierte Studie an Patienten mit CLTI und infrapoplitealen Arterienläsionen mit einer Gesamtläsionslänge ≤ 140 mm, Stenose ≥ 70 % und Rutherford-Kategorie 4–5, die im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit dem selbstexpandierbaren Paclitaxel-Drug-Eluting Stent (DES) oder einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) mit einem unbeschichteten Ballon zugewiesen wurden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die primäre Gefäßdurchgängigkeit (d. h. der im Core lab per Duplex-Ultraschall ermittelte Durchfluss nach 12 Monaten ohne neuerliche, klinisch bedingte Revaskularisierung der Zielläsion oder chirurgischen Bypass der Zielläsion). Der primäre Sicherheitsendpunkt war die 12-Monats-Rate ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Major-Adverse Events, MAEs); MAEs wurden definiert als ein Kompositum aus Amputation der Extremität oberhalb des Knöchels, größerer Reintervention und 30-Tage-Mortalität. Die Endpunkte wurden auf Überlegenheit (Wirksamkeit) und Nichtunterlegenheit (Sicherheit) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % spezifiziert. Insgesamt wurden 201 Patienten eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugewiesen (N = 130 DES, N = 71 PTA). Die Länge der Zielläsion betrug $68,1 \pm 35,2$ mm in der DES-Gruppe und $68,7 \pm 49,2$ mm in der PTA-Gruppe, und 31,0 % bzw. 27,6 % der Patienten hatten Verschlüsse. Die primären Durchgängigkeitsraten nach 12 Monaten betrugen 68,0 % in der DES-Gruppe und 76,0 % in der PTA-Gruppe

($P_{\text{superiority}} = 0,8552$). Die MAE-freien Raten lagen bei 91,6 % bzw. 95,3 % ($P_{\text{noninferiority}} = 0,0433$). Die SAVAL-Studie zeigte keinen Vorteil in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit des Nitinol-DES im Vergleich zur PTA bei Läsionen der infrapoplitealen Arterie bis zu einer Länge von 140 mm. Es sind weitere Innovationen erforderlich, um optimale Behandlungen für CLTI anzubieten.

Kommentar: Aufgrund der hohen Restenoseraten nach Eingriffen im Bereich der infrapoplitealen Arterien werden hier häufig neue endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten untersucht. Im Gegensatz zu femoropoplitealen Interventionen zeigte sich insbesondere kein Vorteil für Medikamenten-beschichtete Ballons. Für kurze Läsionen werden schon länger Medikamenten-freisetzende, ballon-expandierbare Stents verwendet, nun gibt es auch positive Studienergebnisse für bioresorbierbare, Everolimus-freisetzende Stents in diesem Bereich.

12.5. Endovaskuläre Revaskularisation bei Takayasu-Arteritis

Die Rolle der endovaskulären Behandlung von Gefäßläsionen bei Takayasu-Arteritis (TAK) ist nach wie vor in Diskussion. In dieser Studie wurden endovaskuläre Strategien untersucht, die für TAK geeignet sein könnten (48).

Eine prospektiv geführte Datenbank eines einzelnen Zentrums mit peripheren Eingriffen bei TAK aus den Jahren 1996 bis 2022 wurde retrospektiv ausgewertet. Obstruktive Läsionen wurden durch elektives Stenting (mit bare metal oder covered Stents), Ballonangioplastie (BA) oder Cutting-Ballon-Angioplastie (CBA) behandelt, wobei bei suboptimalen BA- oder CBA-Ergebnissen ein zusätzliches Stenting durchgeführt wurde. Die Eingriffe wurden bei restenotischen Läsionen wiederholt, bis ein nachhaltiger Erfolg erzielt wurde. Aorten- oder periphere Aneurysmen und spontane Aortendissektionen wurden mit gecoverten Stents oder Endografts behandelt. Die immunsuppressive Therapie, die vor dem Eingriff begonnen wurde, wurde langfristig fortgesetzt. Insgesamt 942 Patienten unterzogen sich einer peripheren Intervention (PI) zur Behandlung von 2.450 arteriellen Läsionen (2.365 Stenosen oder Verschlüsse, 85 Aneurysmen oder Dissektionen) in 630 subclavialen oder axillären, 586 Nieren-, 463 aortalen, 333 Carotis-, 188 mesenterialen, 116 iliakalen, 71 koronaren und 63 anderen Arterien; 3.805 PIs wurden durchgeführt (1,55 PIs pro Läsion; Bereich 1–7 PIs pro Läsion). Ein früher Erfolg wurde bei 2.262 (92,3 %) und ein später Erfolg bei 1.460 (84,5 %) von 1.727 Läsionen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten (IQR: 15–85 Monate) erzielt. Wiederholte PIs erhöhten den späten Erfolg bei obstruktiven Läsionen von 48,6 % auf 83,3 %.

Bei insgesamt 1.687 elektiven Stenting-Läsionen wurde ein Späterfolg von 88 % mit 1,49 PIs pro Läsion erzielt; gecoverte Stents (1,18 PIs pro Läsion) restensierten weniger als bare metal Stents (1,51 PIs pro Läsion; $P < 0,001$). Insgesamt 183 (36 %) der 513 BA-behandelten Läsionen hatten ohne zusätzliche Stentimplantation ein gutes Ergebnis; bei 122 CBA-behandelten Läsionen traten 19 % Dissektionen und 8 % Rupturen oder Pseudoaneurysmen auf. Bei Aneurysmen oder Dissektionen lag der späte Erfolg nach PI bei 91,3 %.

Bei 415 (17 %) Läsionen traten insgesamt 472 Komplikationen auf; 375 (79 %) wurden behoben.

Die meisten vaskulären Läsionen bei TAK können mit überwiegend stentbasierten PI-Strategien wirksam, sicher und dauerhaft behandelt werden (Abb. 7).

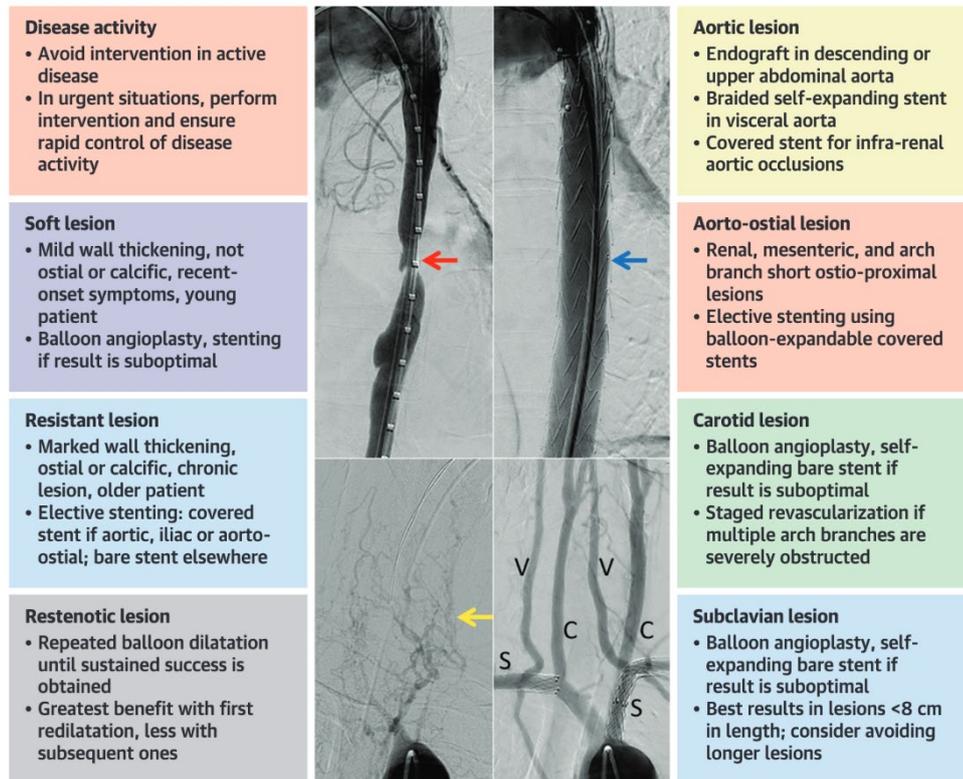


Abb. 7: Perkutane endovaskuläre Revaskularisationsstrategie bei Takayasu-Arteritis: Es werden die wichtigsten Aspekte perkutaner interventioneller Strategien vorgestellt, die für bestimmte Untergruppen obstruktiver Gefäßläsionen bei Takayasu-Arteritis geeignet sind. Obere Bilder: Längerstreckige Stenose der Aorta descendens (links, roter Pfeil) und deutliche Lumenerweiterung 2 Jahre nach Einsetzen des Stentgrafts und Ballondilatation (rechts, blauer Pfeil). Untere Bilder: Verschluss aller Aortenbogenäste mit zahlreichen kleinen Kollateralgefäßen (links, gelber Pfeil) und rekanalisierte Bogenäste 4 Jahre nach gestaffelten perkutanen Interventionen (rechts). Offene Stents in der rechten und linken Arteria subclavia. C=Arteria carotis; S=Arteria subclavia; V=Vertebralarterie. Joseph G et al., J Am Coll Cardiol. 2023;81:49–64. (48)

Kommentar: Bisher gab es nur kleinere Studien zur endovaskulären Revaskularisation bei Patienten mit Takayasu-Arteritis. Die Daten dieser großen Registerstudie über einen langen Zeitraum zeigen bei einer großen Zahl von Patienten mit ganz unterschiedlichen Läsionen gute Ergebnisse sowie die Sicherheit einer endovaskulären Intervention. Bei entsprechender Symptomatik und nach multidisziplinärer Vorstellung kann auch bei Patienten mit Takayasu-Arteritis eine Indikation zur minimal-invasiven Revaskularisation gestellt werden.

12.6 Literatur

1. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011245.
2. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, Jaff MR, Krawisz A, Parikh SA, Beckman JA, et al. Association of Survival With Femoropopliteal Artery Revascularization With Drug-Coated Devices. *JAMA Cardiol* 2019;4:332-340.
3. Freisinger E, Koeppe J, Gerss J, Goerlich D, Malyar NM, Marschall U, Faldum A, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *European Heart Journal* 2020;41:3732-3739.
4. Böhme T, Noory E, Beschoner U, Jacques B, Bürgelin K, Macharzina R, Gebauer E, et al. Evaluation of Mortality Following Paclitaxel Drug-Coated Balloon Angioplasty of Femoropopliteal Lesions in the Real World. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2052-2061.
5. Bertges DJ, Sedrakyan A, Sun T, Eslami MH, Schermerhorn M, Goodney PP, Beck AW, et al. Mortality After Paclitaxel Coated Balloon Angioplasty and Stenting of Superficial Femoral and Popliteal Artery in the Vascular Quality Initiative. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008528.
6. Nordanstig J, James S, Andersson M, Andersson M, Danielsson P, Gillgren P, Delle M, et al. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2020;383:2538-2546.
7. Rocha-Singh KJ, Duval S, Jaff MR, Schneider PA, Ansel GM, Lyden SP, Mullin CM, et al. Mortality and Paclitaxel-Coated Devices: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2020;141:1859-1869.
8. Krawisz AK, Secemsky EA. The Safety of Paclitaxel-Coated Devices for Patients with Peripheral Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:48.
9. **Administration USFD. FDA Executive Summary: Paclitaxel-Coated Drug Coated Balloon and Drug-Eluting Stent Late Mortality Panel.** In. <https://www.fda.gov/media/127698/download>.
10. **Parikh SA, Schneider PA, Mullin CM, Rogers T, Gray WA. Mortality in randomised controlled trials using paclitaxel-coated devices for femoropopliteal interventional procedures: an updated patient-level meta-analysis.** *Lancet* 2023;402:1848-1856.
11. Wafi A, Hosny MS, Patel S, Biasi L, Saratzis A, Zayed H. Contemporary approaches for the management of aorto-iliac occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2023;64:351-360.
12. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Group TIW. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5-67.
13. S3-Leitlinie PAVK - Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasa* 2016;45 Suppl 95:1-100.
14. Saratzis A, Argyriou A, Davies R, Bisdas T, Chaudhuri A, Torsello G, Stavroulakis K, et al. Editor's Choice - Covered vs. Bare Metal Stents in the Reconstruction of the Aortic Bifurcation: Early and Midterm Outcomes from the COBRA European Multicentre Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:688-695.
15. E E, Wang D, Ma M, Liu Z, Dai X. Safety and efficacy of stent-graft in the treatment of aortoiliac artery occlusive disease: a multicenter study of short and medium-term outcomes. *Ann Vasc Surg* 2024.
16. Holden A, Takele E, Hill A, Sakhuja R, Metzger C, Gray BH, Cavadino A. Long-Term Follow-up of Subjects With Iliac Occlusive Disease Treated With the Viabahn VBX Balloon-Expandable Endoprosthesis. *J Endovasc Ther* 2023;15266028231165723.
17. Kirkwood ML, Armstrong EJ, Ansari MM, Holden A, Reijnen M, Steinbauer M, Crannell Z, et al. FORWARD Study of GORE VIABAHN Balloon-Expandable Endoprostheses and Bare Metal Stents in the United States, European Union, United Kingdom, Australia, and New Zealand When Placed to Treat Complex Iliac Occlusive Disease: Protocol for a Randomized Superiority Trial. *JMIR Res Protoc* 2023;12:e51480.
18. **Terlouw LG, van Dijk LJD, van Noord D, Bakker OJ, Bijdevaate DC, Erler NS, Fioole B, et al. Covered versus bare-metal stenting of the mesenteric arteries in patients with chronic mesenteric ischaemia (CoBaGI): a multicentre, patient-blinded and investigator-blinded, randomised controlled trial.** *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024.
19. **d'Entremont MA, Alrashidi S, Seto AH, Nguyen P, Marquis-Gravel G, Abu-Fadel MS, Juergens C, et al. Ultrasound guidance for transfemoral access in coronary procedures: an individual participant-level data metaanalysis from the femoral ultrasound trialist collaboration.** *EuroIntervention* 2024;20:66-74.

20. d'Entremont MA, Alrashidi S, Alansari O, Brochu B, Heenan L, Skuriat E, Tyrwhitt J, et al. Ultrasound-guided femoral access in patients with vascular closure devices: a prespecified analysis of the randomised UNIVERSAL trial. *EuroIntervention* 2023;19:73-79.
21. Natesan S, Mosarla RC, Parikh SA, Rosenfield K, Suomi J, Chalyan D, Jaff M, et al. Intravascular ultrasound in peripheral venous and arterial interventions: A contemporary systematic review and grading of the quality of evidence. *Vasc Med* 2022;27:392-400.
22. Sheikh AB, Anantha-Narayanan M, Smolderen KG, Jelani QU, Nagpal S, Schneider M, Llanos F, et al. Utility of Intravascular Ultrasound in Peripheral Vascular Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Vasc Endovascular Surg* 2020;54:413-422.
23. Setogawa N, Ohbe H, Matsui H, Yasunaga H. Amputation After Endovascular Therapy With and Without Intravascular Ultrasound Guidance: A Nationwide Propensity Score-Matched Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16:e012451.
24. Soga Y, Ariyaratne TV, Secemsky E, Leboucher C, Blein C, Jaff MR, Priest V. Intravascular Ultrasound Guidance During Peripheral Vascular Interventions: Long-term Clinical Outcomes and Costs From the Japanese Perspective. *J Endovasc Ther* 2023;15266028231182382.
25. Müller A, Bradaric C, Kafka A, Joner M, Cassese S, Xhepa E, Kufner S, et al. Prevalence and patterns of in-stent neoatherosclerosis in lower extremity artery disease. *EuroIntervention* 2023;18:1462-1470.
26. Albaghdadi M, Young MN, Al-Bawardy R, Monteleone P, Hawkins B, Armstrong E, Kassab M, et al. Outcomes of atherectomy in patients undergoing lower extremity revascularisation. *EuroIntervention* 2023;19:e955-e963.
27. **Krawisz AK, Raja A, Jones WS, Schneider P, Shen C, Schermerhorn M, Secemsky EA. Long-term outcomes of peripheral atherectomy for femoropopliteal endovascular interventions. *EuroIntervention* 2023;18:e1378-e1387.**
28. Koeckerling D, Raguindin PF, Kastrati L, Bernhard S, Barker J, Quiroga Centeno AC, Raesi-Dehkordi H, et al. Endovascular revascularization strategies for aortoiliac and femoropopliteal artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;44:935-950.
29. Lee SJ, Lee HH, Ko YG, Ahn CM, Lee YJ, Kim JS, Kim BK, et al. Device Effectiveness for Femoropopliteal Artery Disease Treatment: An Analysis of K-VIS ELLA Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:1640-1650.
30. Altin SE, Parise H, Hess CN, Rosenthal NA, Creager MA, Aronow HD, Curtis JP. Long-Term Patient Outcomes After Femoropopliteal Peripheral Vascular Intervention in Patients With Intermittent Claudication. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:1668-1678.
31. **Smolderen KG, Romain G, Provance JB, Scierka LE, Mao J, Goodney PP, Henke PK, et al. Guideline-Directed Medical Therapy and Long-Term Mortality and Amputation Outcomes in Patients Undergoing Peripheral Vascular Interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:332-343.**
32. Stavroulakis K, Katsogridakis E, Torsello G, Zayed H, van Herzeele I, Coscas R, Nasr B, et al. Editor's Choice - RANDOMisation Screening for Drug coated or Drug Eluting Device Randomised Trials Among Patients Undergoing Endovascular FemorOPopliteal Procedures (RANDOM-STOP study). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66:362-368.
33. Nakama T, Takahara M, Iwata Y, Suzuki K, Tobita K, Hayakawa N, Horie K, et al. Low-Dose vs High-Dose Drug-Coated Balloon for Symptomatic Femoropopliteal Artery Disease: The PROSPECT MONSTER Study Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:2655-2665.
34. Deloose KR, Lansink W, Brodmann M, Werner M, Keirse K, Gouëffic Y, Verbist J, et al. Head-to-Head Comparison of 2 Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:2900-2914.
35. Tepe G, Brodmann M, Micari A, Scheinert D, Choi D, Menk J, Zeller T. 5-Year Outcomes of Drug-Coated Balloons for Peripheral Artery In-Stent Restenosis, Long Lesions, and CTOs. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:1065-1078.
36. Müller-Hülsbeck S, Benko A, Soga Y, Fujihara M, Iida O, Babaev A, O'Connor D, et al. Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021;44:368-375.
37. Bisdas T, Beropoulos E, Argyriou A, Torsello G, Stavroulakis K. 1-Year All-Comers Analysis of the Eluvia Drug-Eluting Stent for Long Femoropopliteal Lesions After Suboptimal Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:957-966.
38. **Holden A, Gouëffic Y, Gray WA, Davis EJ, Weinberg I, Jaff MR. Hypoechoic Halo Imaging Findings Following Femoropopliteal Artery Stent Implantation: Risk Factors and Clinical Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:1654-1664.**
39. Secemsky EA, Kirksey L, Quiroga E, King CM, Martinson M, Hasegawa JT, West NEJ, et al. Impact of Intensity of Vascular Care Preceding Major Amputation Among Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2024;17:e012798.

40. **Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, Hamza TH, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med 2022;387:2305-2316.**
41. **Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, Chetter I, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1798-1809.**
42. Schmidt A, Schreve MA, Huizing E, Del Giudice C, Branzan D, Ünlü Ç, Varcoe RL, et al. Midterm Outcomes of Percutaneous Deep Venous Arterialization With a Dedicated System for Patients With No-Option Chronic Limb-Threatening Ischemia: The ALPS Multicenter Study. J Endovasc Ther 2020;27:658-665.
43. **Shishehbor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF, Dua A, Martínez-Trabal JL, Bunte MC, Lee AC, et al. Transcatheter Arterialization of Deep Veins in Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med 2023;388:1171-1180.**
44. Ucci A, Perini P, Freyrie A, Schreve MA, Ünlü Ç, Huizing E, van den Heuvel DA, et al. Endovascular and Surgical Venous Arterialization for No-Option Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Endovasc Ther 2023;15266028231210220.
45. Liistro F, Angioli P, Ventruzzo G, Ducci K, Reccia MR, Ricci L, Falsini G, et al. Randomized Controlled Trial of Acotec Drug-Eluting Balloon Versus Plain Balloon for Below-the-Knee Angioplasty. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:2277-2286.
46. **Varcoe RL, DeRubertis BG, Kolluri R, Krishnan P, Metzger DC, Bonaca MP, Shishehbor MH, et al. Drug-Eluting Resorbable Scaffold versus Angioplasty for Infrapopliteal Artery Disease. N Engl J Med 2023.**
47. van Overhagen H, Nakamura M, Geraghty PJ, Rao S, Arroyo M, Soga Y, Iida O, et al. Primary results of the SAVAL randomized trial of a paclitaxel-eluting nitinol stent versus percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteries. Vasc Med 2023;28:571-580.
48. Joseph G, Thomson VS, Attumalil TV, Mathen PG, Anandaraj AM, George OK, George PV, et al. Outcomes of Percutaneous Intervention in Patients With Takayasu Arteritis. J Am Coll Cardiol 2023;81:49-64.

13 HOT TOPIC: DIABETISCHER FUß

13.1 Epidemiologie des diabetischen Fußes

- 13.1.1 Ulzerationen
- 13.1.2 Amputationen
- 13.1.3 Mortalität

13.2 Soziale und ökonomische Faktoren

13.3 Diabetische Neuropathien

- 13.3.1 Diagnostik

13.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

- 13.4.1 Pathophysiologie
- 13.4.2 Diagnostik
- 13.4.3 Revaskularisation
- 13.4.4 Andere Ansätze zur Verbesserung der Durchblutung

13.5 Biomechanik und Schuhwerk

- 13.5.1 Therapeutisches Schuhwerk
- 13.5.2 Schützendes Schuhwerk

13.6 Prävention und Behandlungsprinzipien beim diabetischen Fußsyndrom

- 13.6.1 Prävention diabetischer Fußulzerationen
- 13.6.2 Behandlung diabetischer Fußulzerationen
- 13.6.3 Débridement
- 13.6.4 Lokale Wundbehandlung/Wundauflagen
- 13.6.5 Weitere Behandlungsansätze

13.7 Diabetische Fußinfektionen

13.8 Operationen beim diabetischen Fuß

13.9 Diabetische Osteoarthropathie

13.10 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragshonorare: Novo-Nordisk, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Neubourg Skin Care, Diabeteszentrum-Thüringen e.V.

Beratungshonorare: Neubourg Skin Care

13.1 Epidemiologie des diabetischen Fußes

13.1.1 Ulzerationen

Die bedeutsamsten Konsequenzen diabetischer Fußprobleme sind Fußulzera und Amputationen.

Die Prävalenz des Fußulkus in der diabetischen Bevölkerung beträgt in neueren Studien ca. 0,5 bis 5 %. Eine entsprechende Inzidenz von 2,2 bis 5,9 Fällen pro 100 Diabetiker und Jahr wurde berichtet. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die meisten dieser Daten auf Querschnittsuntersuchungen selektierter Patientenpopulationen diabetischer Personen beruhen. In Studien, die sich auf jüngere Menschen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes konzentrieren, wurde die Prävalenz auf 1,7 bis 3,3 % geschätzt. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz höher, wenn die Mehrzahl der Patienten entweder älter als 50 Jahre oder Typ-2-Diabetiker war. Die Prävalenz diabetischer Fußulcera betrug in der Typ-2-DMP-Population aus Nordrhein 1,36 %. (1)

Bei der Diskussion über die Risikofaktoren für den diabetischen Fuß ist es wichtig zwischen Merkmalen zu differenzieren, die sich auf eine periphere Neuropathie und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit beziehen und solchen, die mit der Entwicklung von Fußulzera und einer Amputation in Zusammenhang gebracht werden können. In vielen Studien wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Fußulkus, mit denen für die Amputation an unteren Extremitäten gleichgesetzt. Es ist anzunehmen, dass sich neuropathische und ischämische Ulzerationen auch erheblich bezüglich anderer Risikofaktoren, die für die Abheilung Bedeutung haben, unterscheiden (2–4).

Risk of Foot Ulcer and Lower-Extremity Amputation Among Participants in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. Boyko EJ et al., *Diabetes Care*. 2022 Feb 1;45(2):357–364. doi: 10.2337/dc21–1816. (5)

ZIEL: Eine intensive Kontrolle des Blutzuckerspiegels verringert das Risiko von Nieren-, Netzhaut- und neurologischen Komplikationen bei Typ-1-Diabetes (T1D), aber ob sie auch das Risiko für Komplikationen der unteren Extremitäten verringert, ist unbekannt. Wir haben untersucht, ob frühere intensive versus konventionelle glykämische Kontrolle bei der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) das langfristige Risiko für diabetische Fußgeschwüre (DFUs) und Amputationen der unteren Extremitäten (LEAs) in der endgültigen Auswertung der Diabetes-Intervention und -Komplikationen (EDIC) Studie verringert hat.

FORSCHUNGSDESIGN UND METHODEN: Die DCCT-Teilnehmer (n = 1.441) absolvierten durchschnittlich 6,5 Jahre einer intensiven bzw. konventionellen Diabetes-Behandlung, danach wurden 1.408 Teilnehmer in die EDIC-Studie aufgenommen und über einen Zeitraum von 23 Jahren jährlich auf DFU und LEA untersucht wurden. Multivariable Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodelle schätzten die Assoziationen von DCCT-Behandlung und zeitlich aktualisierten Expositionen mit DFU oder LEA.

ERGEBNISSE: Eine intensive gegenüber einer konventionellen Blutzuckerkontrolle war mit einer signifikanten Risikoreduktion für alle DFUs (Hazard Ratio 0,77 [95 %-CI 0,60, 0,97]) und einer ähnlich großen, aber nicht signifikanten

Risikoreduktion für erstmals aufgetretene DFUs (0,78 [0,59, 1,03]) und erste LEAs (0,70 [0,36, 1,36]) assoziiert. In bereinigten Cox Modellen waren klinische Neuropathie, niedrigere surale Nervenleitgeschwindigkeit und kardiovaskuläre autonome Neuropathie mit einem höheren DFU-Risiko verbunden; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 mL/min/1,73 m², Albuminurie und Makulaödem mit einem höheren LEA-Risiko; und jede Retinopathie und ein höherer zeitlich gewichteter DCCT/EDIC-HbA_{1c}-Wert mit einem höheren Risiko für beide Ergebnisse (P < 0,05) assoziiert.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Eine frühzeitige intensive Blutzuckerkontrolle senkt das langfristige DFU-Risiko, die wichtigste Vorbedingung für die Entstehung von LEA.

Kommentar: Diese randomisierte Interventionsstudie weist nun nach, dass eine gute Diabeteseinstellung diabetische Fußulzera und Amputationen verhindert. Zwar gibt es einige Studien, die den positiven Einfluss einer guten Stoffwechsellage auf die Entwicklung der diabetischen Neuropathie nachwiesen, aber der direkte Bezug zu Fußulzera und Amputationen war bisher schwierig zu führen, da Fußulzera spät auftreten und auch andere Faktoren an der Genese beteiligt sind.

Factors influencing diabetes-related foot ulcer healing in Australian adults: A prospective cohort study. Tehan PE et al., Diabet Med. 2023 Jan;40(1):e14951. doi: 10.1111/dme.14951. Epub 2022 Sep 8. (6)

ZIEL: Diabetesbedingte Fußulzerationen (DFU) sind eine häufige die Gliedmaßen bedrohende Erkrankung, die komplex und schwierig zu behandeln ist. Das Ziel dieser Studie war es, den Beitrag einer Reihe von klinischen und sozialen Faktoren zur Heilung von diabetesbedingten Fußulzerationen in einer australischen Bevölkerung zu bestimmen.

FORSCHUNGSDESIGN UND METHODEN: Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie von Personen mit diabetesbedingten Fußulzerationen (DFU). Alter, Geschlecht, medizinische Vorgeschichte, Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Vitamin C) und Rauchen wurden bei Studienbeginn erfragt. Der Index der relativen sozioökonomischen Benachteiligung (IRSD) wurde berechnet. Der Australian Eating Survey und der International Physical Activity Questionnaire-short wurden durchgeführt. Wundanamnese, Größe, Grad, Zeit bis zur Heilung und Infektion wurden erfasst und über 6 Monate beobachtet. Logistische Regression wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Heilung und Ernährungsqualität, systolischem Zehendruck, Wundgröße, IRSD, Infektion und früherer Amputation zu bestimmen.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden 117 Teilnehmer eingeschlossen. Die Mehrheit war männlich n = 96 (82 %), sozioökonomisch benachteiligt (mittlerer IRSD 965, SD 60) und adipös (BMI 36 kg/m², SD 11) mit einer langen Vorgeschichte von Diabetes (20 Jahre, SD 11). Die Wunden waren überwiegend neuropathisch (n = 85, 73 %) und wurden nach dem Wundklassifikationssystem der Universität Texas mit 1A (n = 63, 54 %) klassifiziert, mit wenigen Infektionen (n = 23, 16 %). Die Nahrungsergänzung war mit einer um 4,36 erhöhten Heilungswahrscheinlichkeit verbunden (95 % 1,28–14,84, p = 0,02), und ein höheres Maß an sozioökonomischer Begünstigung war ebenfalls mit einer

erhöhten Heilungswahrscheinlichkeit verbunden (OR 1,01, 95 %-CI 1,01–1,02, $p = 0,03$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: In dieser Kohortenstudie mit überwiegend neuropathischen, nicht infizierten DFU hatten Personen, die ein höheres Maß an sozioökonomischen Vorteilen hatten, signifikant höhere Chancen auf Heilung der DFU. Die Qualität der Ernährung war bei den meisten Teilnehmern schlecht, wobei Personen, die Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, signifikant häufiger zu heilen waren.

Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. McDermott K et al., *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(1):209–221. doi: 10.2337/dci22-0043. (7)

Diabetische Fußgeschwüre (DFU) sind eine der Hauptursachen für vermeidbare Morbidität bei Erwachsenen mit Diabetes. Zu den Folgen von Fußgeschwüren gehören eine Verschlechterung des Funktionsstatus, Infektionen, Krankenhausaufenthalte, Amputationen der unteren Extremitäten und Tod. Das lebenslange Risiko eines Fußgeschwürs liegt bei 19 bis 34 %, und diese Zahl steigt mit zunehmender Lebenserwartung und der medizinischen Komplexität von Menschen mit Diabetes. Die Morbidität nach Geschwüren ist hoch, mit Rezidivraten von 65 % nach 3–5 Jahren, lebenslanger Inzidenz der Amputation der unteren Extremitäten von 20 % und einer 5-Jahres-Mortalität von 50–70 %. Neue Daten deuten darauf hin, dass die Gesamthäufigkeit von Amputationen in einigen Regionen in den letzten Jahren um bis zu 50 % zugenommen hat, nachdem sie lange Zeit rückläufig war. Dies gilt insbesondere für junge Menschen und Angehörige rassischer und ethnischer Minderheiten. DFU sind eine häufige und hochmorbide Komplikation von Diabetes. Der Weg zur Ulzeration, mit Gefühlsverlust, Ischämie und kleinem Trauma, ist gut bekannt. Amputation und die Sterblichkeit nach DFU sind Spätkomplikationen und stehen in engem Zusammenhang mit einer schlechten Diabetesbehandlung. Die derzeitigen Bemühungen, eine bessere Versorgung von DFU-Patienten zu erreichen, haben nicht zu einer konsequenten Senkung der Amputationsraten geführt, und es gibt Hinweise auf zunehmende Ungleichheiten in der Diabetesversorgung, insbesondere hinsichtlich sozialer Schicht und Ethnizität. Prävention und Früherkennung von DFU durch leitliniengerechte multidisziplinäre Versorgung ist entscheidend, um die Morbidität und die mit DFU verbundenen Ungleichheiten zu verringern. Dieses Review beschreibt die Epidemiologie, das Erscheinungsbild und die Folgen der DFU, fasst aktuelle evidenzbasierte Empfehlungen für Screening und Prävention zusammen und hebt Ungleichheiten in der Versorgung und bei den Ergebnissen hervor.

Kommentar: Auch diese Studie weist darauf hin, dass vor allem die periphere diabetische Neuropathie, das Vorliegen von Fußdeformitäten und die periphere arterielle Verschlusskrankheit, neben anderen Faktoren, die Hauptursachen diabetischer Fußulzera darstellen. Außerdem ist die extrem hohe Rate an Rezidivulzera bei Patienten, die bereits ein Ulkus hatten, sehr bedeutsam. Ein ausführliches und sehr lesenswertes Review zu diesem Thema wurde in 2017 veröffentlicht (8). Die Internationale Arbeitsgruppe zum Diabetischen Fuß (IWGDF) hat zuletzt am 13. Mai 2023 die neuen überarbeiteten Leitlinien auf dem Internationalen Fußkongress in Den Haag präsentiert. Die ausführlichen und fundierten Leitlinien können auf der Homepage der IWGDF nachgelesen werden (iwgdfguidelines.org).

13.1.2 Amputationen

Ungefähr 40 bis 70 % aller nicht-traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt. Die Amputationsraten variieren in verschiedenen Ländern und geographischen Regionen stark. Die höchsten Zahlen wurden für Indianerreservate in den USA angegeben und die niedrigsten Inzidenzen wurden in dänischen, schwedischen, spanischen und einigen englischen Gebieten gefunden. Studien zum Amputationsrisiko betrachten häufig ausschließlich Typ-2-Diabetiker oder beinhalten, aufgrund der wesentlich geringeren Häufigkeit des Typ-1-Diabetes im Vergleich zum Typ-2-Diabetes, wenige Ergebnisse speziell für Menschen mit Typ-1-Diabetes.

Risk Factors Associated with Failure of Toe Amputation in Diabetic Foot Infections. Viquez-Molina Get al. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023 Oct 26;15347346231207679. doi: 10.1177/ 15347346231207679. (9)

Unser Ziel ist es, die Faktoren zu ermitteln, die mit dem Scheitern einer Amputation von einer bis drei Zehen (Indexzehenamputation) bei Patienten mit Diabetes und Infektion verknüpft sind. Wir haben eine retrospektive Kohorte von 175 Patienten mit Diabetes untersucht, die wegen einer mittelschweren bis schweren Fußinfektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden und bei denen eine Amputation von einer bis drei Zehen durchgeführt wurde. Mit Hilfe eines Poisson-Regressionsmodells wurde das Prävalenzverhältnis (PR) als Maß für die Assoziation bestimmt. Das Durchschnittsalter betrug $63,3 \pm 11,4$ Jahre. Bei dreiundfünfzig Patienten war die Zehenamputation nicht erfolgreich (30,3 %). Die multivariate Analyse, bereinigt um Alter und Geschlecht, zeigte die folgenden signifikanten Variablen: schwere Infektion (PR: 1,78; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 1,14–2,78; $P = 0,011$), Infektion mit *Escherichia coli* (PR: 2,21; 95 %-CI: 1,42–3,43; $P < 0,001$), Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* (PR: 2,11; 95 %-CI: 1,29–3,43; $P = 0,003$) und Prothrombinzeit (PR: 1,13; 95 %-CI: 1,05–1,21; $P = 0,001$), Fettleibigkeit (PR: 0,58; 95 %-CI: 0,37–0,93; $P = 0,024$) und Hämoglobin Wert (PR: 0,92; 95 %-CI: 0,86–0,99; $P = 0,023$). Etwa ein Drittel der Patienten wiesen einen Misserfolg auf und benötigten eine Operation weiter proximal. Schwere Infektionen, Isolierung von *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* sowie eine verlängerte Prothrombinzeit waren mit einer höheren Prävalenz des Misserfolgs verbunden. Fettleibigkeit und ein erhöhter Hämoglobinspiegel hingegen zeigten diesbezüglich eine geringere Prävalenz.

Medial arterial calcification score is associated with increased risk of major limb amputation. DiBartolomeo AD et al., *J Vasc Surg*. 2023 Nov;78(5):1286–1291. doi: 10.1016/j.jvs.2023.07.052. Epub 2023. Jul 30. (10)

ZIEL: Der Score für die mediale Arterienverkalkung der Füße (MAC) wurde mit dem Risiko einer Amputation bei Patienten mit chronischer Gliedmaßen-Ischämie in Verbindung gebracht. Ziel dieser Studie war die Validierung des MAC-Scores in einer multi-institutionellen Analyse, um seine Nützlichkeit bei der Vorhersage des Amputationsrisikos zu validieren.

METHODEN: In einer einrichtungsübergreifenden, retrospektiven Studie wurden Patienten, die sich einer endovaskulären oder offenen chirurgischen infrainguinalen Revaskularisation bei chronischer gliedmaßenbedrohender Ischämie durchgeführt wurde, untersucht. Es wurden MAC-Scores von 0 bis 5

auf der Grundlage, der auf dem Röntgenbild des Fußes sichtbaren verkalkten Arterien vergeben und für die Analyse trichotomisiert (0–1, 2–4, 5). Der primäre Endpunkt war die Majoramputation nach 6 Monaten. Zur Analyse der Zeit bis zur Majoramputation wurde ein bereinigtes Kaplan-Meier-Modell zwischen den Gruppen angewendet.

ERGEBNISSE: Es gab 176 Patienten mit 184 betroffenen Gliedmaßen (Durchschnittsalter 66 Jahre; 61 % männlich; 60 % weiß), von denen 97 % eine Wunde aufwiesen. Der MAC-Score war 0 bei 41 %, 1 bei 9 %, 2 bei 13 %, 3 bei 11 %, 4 bei 13 % und 5 bei 13 % der Gliedmaßen. Es gab 26 Majoramputationen (14 %) und 16 Todesfälle (8,7 %) innerhalb von 6 Monaten. Die Patienten mit MAC 5 hatten ein signifikant höheres Risiko für eine Majoramputation als die Gruppen 0 bis 1 und 2 bis 4 ($P = 0,001$ bzw. $P = 0,044$) und ein geringeres amputationsfreies Gesamtüberleben (log-rank $P = 0,008$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Der pedale MAC-Score ist ein reproduzierbares und verallgemeinerbares Maß für inframalleoläre Arterienerkrankung, die zusammen mit der Gewichtung von Wunde, Ischämie und Fußinfektion verwendet werden kann, um die drohende Amputation bei Patienten mit chronischer gliedmaßengefährdender Ischämie einzuschätzen.

Risk factors for reamputation in patients with diabetic foot: A case-control study. Correa CAS et al., Foot Ankle Surg. 2023 Jul;29(5):412–418. doi: 10.1016/j.fas.2023.05.006. Epub. 2023 Jun 1. (11)

HINTERGRUND: Die Reamputation als Komplikation diabetischer Fußgeschwüre stellt eine hohe wirtschaftliche Belastung dar und bedeutet einen therapeutischen Misserfolg. Es ist von größter Bedeutung, dass Patienten, bei denen eine Minoramputation nicht die beste Option ist, so früh wie möglich zu identifizieren. Ziel dieser Untersuchung war es, eine fallkontrollierte Studie durchzuführen, um Risikofaktoren zu ermitteln, die mit einer erneuten Amputation bei Patienten mit DFU (diabetischen Fußulzera) in Zusammenhang stehen.

METHODEN: Multizentrische, beobachtende, retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus Krankenakten von 2 Universitätskliniken. Unsere Studie umfasste 420 Patienten, davon 171 Fälle (Reamputationen) und 249 Kontrollen. Wir führten eine multivariate logistische Regressionsanalyse und eine Zeit-zu-Ereignis-Überlebensanalyse zur Ermittlung der Risikofaktoren für Reamputationen durch.

ERGEBNISSE: Statistisch signifikante Risikofaktoren waren Tabakkonsum in der Anamnese ($p = 0,001$); männliches Geschlecht ($p = 0,048$); arterielle Verschlüsse im Doppler-Ultraschall ($p = 0,001$); Prozentsatz der Stenose im arteriellen Ultraschall $> 50\%$ ($p = 0,053$); Notwendigkeit einer vaskulären Intervention ($p = 0,01$) und mikrovaskuläre Beteiligung in der Photo-plethysmographie ($p = 0,033$). Das aussagekräftigste Regressionsmodell deutet darauf hin, dass Tabakkonsum in der Vorgeschichte, männliches Geschlecht, Arterienverschluss im Ultraschall und der prozentuale Anteil der Stenose im arteriellen Ultraschall $> 50\%$ weiterhin statistisch signifikant blieben. Die Überlebensanalyse ergab frühere Amputationen bei Patienten mit größeren Verschlüssen im arteriellen Ultraschall, hohen Leukozytenzahlen und erhöhter ESR.

SCHLUSSFOLGERUNG: Direkte und Surrogat-Ergebnisse bei Patienten mit diabetischen Fußulzera identifizieren eine Gefäßbeteiligung als wichtigen Risikofaktor für eine Reamputation.

An in-depth assessment of diabetes-related lower extremity amputation rates 2000-2013 delivered by twenty-one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Carinci F et al. Acta Diabetol 2020;57:347–357. (12)

Das Review vergleicht publizierte Amputationsraten der OECD-Länder und untersucht, ob sich im Zeitraum von 2000 bis 2013 Änderungen der Amputationsraten nachweisen lassen. Für die 21 Länder lagen Daten vor und es stellte sich in diesem Zeitraum eine Reduktion der Majoramputationen insgesamt um 30 % dar. Für 11 Länder waren auch Zahlen zu Major-Amputationen bei Menschen mit Diabetes verfügbar. Auch hier zeigte sich eine Reduktion um 30 % von 183 nach 128 pro 100.000 Menschen mit Diabetes pro Jahr. Die Zahl der Minoramputationen blieb, sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Menschen mit Diabetes, nahezu unverändert. Zwischen den verschiedenen Ländern (Coefficient of variation 64 % (Gesamtbevölkerung) und 67 % (Diabetiker) war eine sehr hohe Variabilität der Majoramputationen zu beobachten. Die Majoramputationsrate war niedrig in Korea mit 28, in Luxemburg mit 48 und Italien mit 49 pro 100.000 Diabetiker/Jahr. Die höchsten Raten waren in Deutschland mit 132, Israel mit 159, Portugal mit 188 und Slowenien mit 283 Majoramputationen pro 1.000.000 Diabetiker/Jahr. Bezüglich der Anzahl der Minoramputationen war Deutschland sogar führend, mit der höchsten Rate von 423 Minoramputationen pro 100.000 Diabetiker/Jahr.

Kommentar: Die Ursachen dafür, dass ein Patient mit einem diabetischen Fuß eine Majoramputation erleiden muss, sind vielfältig und gehen weit über die üblichen krankheitsbedingten Auslöser wie pAVK, Polyneuropathie und Infektion hinaus. Mehrere Studien zeigten auch eindeutig, dass der soziale Status, selbst in einem Gesundheitssystem mit freiem Zugang, wie in Frankreich oder England, einen erheblichen Einfluss auf die Prävalenz von Fußulzera und auf die Amputationsrate ausübt. Außerdem sind Versorgungsstrukturen, die dazu führen, dass Patienten sich erst in einem weit fortgeschrittenen Zustand des diabetischen Fußsyndroms in spezialisierten Einrichtungen vorstellen, kontraproduktiv.

Die Häufigkeit der Amputationen variiert erheblich zwischen verschiedenen Gesundheitssystemen. Hierfür werden häufig Unterschiede in der Qualität der Versorgung von Patienten mit diabetischem Fuß verantwortlich gemacht. Wie die Studie von Paisey (13) zeigt, ist eine vorhandene Infrastruktur für die Versorgung des diabetischen Fußes entscheidend für die Häufigkeit von Majoramputationen in England. Die Studien von Holman (14) und Paisey (13) zeigen klar, dass in England eine Problematik hinsichtlich sehr unterschiedlicher regionaler Amputationshäufigkeiten besteht. Es bestehen auch in anderen Ländern Hinweise dafür, dass die Arbeitsweisen und Einstellungen von Chirurgen einen erheblichen Einfluss auf die Amputationshäufigkeit haben, insbesondere wenn sie nicht in ein multidisziplinäres Behandlungsteam eingebunden sind.

Die mit Hilfe des DRG-Systems gewonnenen Daten (15) zeigen, dass es nachweisbar zu einer Reduktion von Majoramputationen in Deutschland in den

letzten Jahren gekommen ist. Dies ist eine überaus erfreuliche Entwicklung und bestätigt die diversen Anstrengungen, die zur Verbesserung der Versorgung der Patienten mit diabetischem Fuß in den letzten Jahren erreicht worden sind. Andere Studien (16–18) zur Amputationshäufigkeit weisen darauf hin, dass ca. 60–70 % aller Amputationen in Deutschland bei Diabetikern durchgeführt werden. Das relative Risiko amputiert zu werden ist derzeit bei Diabetikern 7–8-mal höher als bei Nichtdiabetikern. Dies ist insgesamt positiv zu bewerten, da das relative Risiko in den 90iger Jahren in den Leverkusener-Studien noch bei ca. 20 lag. Das bedeutet, dass das Risiko in Deutschland amputiert zu werden für Diabetiker in den letzten 20 Jahren stärker sank als für Nichtdiabetiker. Dies ist sicherlich den verbesserten Behandlungsstrukturen für Menschen mit Diabetes zu verdanken. Dennoch liegt die absolute Anzahl an Amputationen in Deutschland deutlich höher als in anderen vergleichbaren Ländern, wie in Korea, den Niederlanden oder England. Entsprechend der internationalen Vergleichsstudie zu Amputationen, liegt Deutschland im Jahr 2015, sowohl bei Major- als auch bei Minoramputationen, bei den absoluten Zahlen pro 100.000 Personen/Jahr in der Spitzengruppe (12). Dafür könnte einerseits die breite Verfügbarkeit von chirurgischen Krankenhausabteilungen in Deutschland verantwortlich sein und andererseits die Tatsache, dass bis heute keine Notwendigkeit besteht, interdisziplinäre Strukturen oder andere Qualitätsmaßnahmen bei Amputationen vorzuhalten und jede Amputation von den Krankenkassen vergütet wird.

Die vorliegenden Ergebnisse sollten uns ermutigen für unsere Patienten mit diabetischem Fußsyndrom qualitätsgesicherte Strukturen (19) zur Diagnose und Therapie des diabetischen Fußsyndroms weiter auszubauen, da die absolute Anzahl der Amputationen in Deutschland weiterhin viel zu hoch ist.

13.1.3 Mortalität

In einer Vielzahl von Studien wurde berichtet, dass Morbidität und Mortalität von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom deutlich erhöht sind (20,21).

13.2 Soziale und ökonomische Faktoren

Diabetische Fußkomplikationen sind aufgrund langdauernder Hospitalisation, Rehabilitation und verstärkter Notwendigkeit von häuslicher Betreuung sowie sozialen Dienstleistungen teuer (22).

Interruption of Insurance Coverage and the Risk of Amputation in Patients with Pre-Existing Commercial Health Insurance and Peripheral Artery Disease. Howell C et al., *Ann Vasc Surg.* 2023 Oct;96:284–291. doi: 10.1016/j.avsg.2023.03.015. Epub 2023. Apr 5. **(23)**

HINTERGRUND: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist mit einem erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten verbunden, wobei mehrere sozioökonomische Faktoren dieses Risiko mildern. Frühere Studien haben eine erhöhte Amputationsrate bei Patienten mit pAVK, die über einen suboptimalen oder fehlenden Versicherungsschutz verfügen, nachgewiesen. Allerdings sind die Auswirkungen des Versicherungsverlustes, bei den Patienten mit vorbestehendem kommerziellem Versicherungsschutz

unklar. In dieser Studie untersuchten wir die Ergebnisse von Patienten mit pAVK, die ihren kommerziellen Versicherungsschutz verlieren.

METHODEN: Die Pearl Diver-Datenbank mit Versicherungsansprüchen aller Kostenträger wurde verwendet, um erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit einer pAVK-Diagnose von 2010 bis 2019 zu identifizieren. Die Studienkohorte umfasste Patienten mit bereits bestehender kommerzieller Versicherung und mindestens 3 Jahre ununterbrochener Einschreibung nach der Diagnose einer pAVK. Die Patienten wurden danach stratifiziert, ob sie eine Unterbrechung des kommerziellen Versicherungsschutzes im Laufe der Zeit hatten. Patienten, die von einer kommerziellen Versicherung zu Medicare oder einer anderen staatlich geförderten Versicherung übergingen, wurden ausgeschlossen. Der bereinigte Vergleich (Verhältnis 1:1) wurde mit Hilfe von Propensity Propensity Matching für Alter, Geschlecht, Charlson Comorbidity Index (CCI) und relevante Komorbiditäten ermittelt. Die wichtigsten Ergebnisse waren Major- und Minoramputationen. Cox proportional hazards ratios und Kaplan-Meier-Schätzungen wurden verwendet, um den Zusammenhang zwischen dem Verlust der Versicherung und den Ergebnissen zu untersuchen.

ERGEBNISSE: Von den 214.386 eingeschlossenen Patienten hatten 43,3 % (n = 92.772) einen kontinuierlichen kommerziellen Versicherungsschutz. 56,7 % (n = 121.614) hatten eine Unterbrechung des Versicherungsschutzes (Übergang zu unversichertem oder Medicaid-Versicherungsschutz) während der Nachbeobachtung. In der Rohkohorte und der angepassten Kohorte war die Unterbrechung des Versicherungsschutzes mit einer geringeren amputationsfreien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier-Schätzung (P < 0,001) assoziiert. In der Rohkohorte war die Unterbrechung des Versicherungsschutzes mit einem um 77 % erhöhten Risiko einer Majoramputation (OR 1,77, 95 %-CI 1,49–2,12) und einem 41 % höheren Risiko einer Minoramputation (OR 1,41, 95 %-CI 1,31–1,53) verbunden. In der gematchten Kohorte war die Unterbrechung des Versicherungsschutzes mit einem um 87 % erhöhten Risiko einer Majoramputation (OR 1,87, 95 %-CI 1,57–2,25) und einem um 104 % erhöhten Risiko für eine Minoramputation (OR 1,47, 95 %-CI 1,36–1,60) verknüpft.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Unterbrechung des Versicherungsschutzes einer bestehenden kommerziellen Krankenversicherung bei Personen mit einer pAVK- war mit einem erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten verbunden.

Medical Costs Associated With Diabetes Complications in Medicare Beneficiaries Aged 65 Years or Older With Type 1 Diabetes. Wang Yet al., Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(1):149–155. doi: 10.2337/dc21–2538. **(24)**

ZIEL: Schätzung der medizinischen Kosten im Zusammenhang mit 17 Diabetes-Komplikationen und Behandlungsverfahren bei Medicare-Begünstigten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Typ-1-Diabetes.

METHODEN: Unter Verwendung der 2006–2017 zu 100 % in Medicare erfassten Versicherten, haben wir die jährlichen Kosten für 17 Diabetes-Komplikationen und Behandlungsverfahren geschätzt. Typ-1-Diabetes und seine Komplikationen und Verfahren wurden anhand der ICD-9/ICD-10, Verfahrens- und diagnosebezogenen Gruppencodes identifiziert. Personen mit Typ-1-Diabetes wurden von dem Jahr an nachverfolgt, in dem ihr Diabetes

erstmalig in Medicare diagnostiziert worden war (2006-2015) bis zum Tod, zur Beendigung des Versicherungsschutzes oder zum 31. Dezember 2017. Zur Schätzung der Kosten im Jahr des Auftretens der Komplikation und in den Folgejahren wurde die Fixed-Effects Regression verwendet. Der Kostenanteil einer Komplikation entsprach den Gesamtkosten der Komplikation, berechnet durch Multiplikation der Prävalenz mit den Pro-Person-Kosten geteilt durch die Gesamtkosten für alle Komplikationen. Alle Kosten wurden auf das Jahr 2017 in US-Dollar umgerechnet.

ERGEBNISSE: Unsere Studie umfasste 114.879 Personen mit Typ-1-Diabetes mit einer Dauer der Nachbeobachtungszeit von 3 bis 10 Jahren. Die teuersten Komplikationen pro Person waren Nierenversagen, das durch eine Transplantation behandelt wurde (\$ 77.809 im Jahr des Auftretens und \$ 13.556 in den Folgejahren), durch Dialyse behandeltes Nierenversagen (\$ 56.469 und \$ 41.429) und Neuropathie, behandelt durch Amputation der unteren Extremitäten (\$ 40.698 und \$ 7.380). Sechzehn Prozent der gesamten medizinischen Kosten für Diabeteskomplikationen entfielen auf die Behandlung kongestiver Herzinsuffizienz.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Kosten für Diabeteskomplikationen waren hoch und variierten je nach Komplikationen. Unsere Ergebnisse können bei der Kosten-Wirksamkeits-Analyse von Behandlungen und Interventionen zur Verhinderung oder Verzögerung von Diabeteskomplikationen bei Medicare-Versicherten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Typ-1-Diabetes helfen.

Hospital stays and costs of telemedical monitoring versus standard follow-up for diabetic foot ulcer: an open-label randomised controlled study. Dardari D et al., Lancet Reg Health Eur. 2023 Jul 16;32:100686. doi:10.1016/j.lanep.2023.100686. eCollection 2023 Sep. **(25)**

HINTERGRUND: Zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) haben zuvor gezeigt, dass die telemedizinische Überwachung von diabetischen Fußgeschwüren (DFU) die Zahl der Besuche in der Ambulanz verringert, ohne dass die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigt wird oder die Kosten steigen. Hier präsentieren wir die Ergebnisse einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie, in der untersucht werden sollte, ob das Telemonitoring, das von einer Pflegefachkraft (mit umfassender Erfahrung in der DFU und geschult in der Fernüberwachung) die Krankenhausaufenthalte und die damit verbundenen Kosten für einen Patienten mit DFU reduziert (TELEPIED-Studie).

METHODEN: Die in Frage kommenden Patienten (n = 180) wurden nach dem Zufallsprinzip einer der folgenden Gruppen zugeteilt: (i) einer Kontrollgruppe, in der sie die Standardbehandlung erhielten und (ii) einer Interventionsgruppe, in der sie eine asynchrone telemedizinische Nachsorge durch die Pflegefachkraft erhielten. Das primäre Ergebnis war die kumulative Anzahl der Krankenhaustage über 12 Monate. Die wichtigsten sekundären Ergebnisse waren (i) direkte Gesundheitskosten (geschätzt in einer kollektiven Perspektive), (ii) Wundheilung und (iii) Amputationsraten. ITT (Intention-to-treat)-Population wurde analysiert.

ERGEBNISSE: In der ITT-Population waren die kumulativen Krankenhaustage in der Kontrollgruppe (13,4 Tage [95 %-CI 9,0–17,8]) signifikant höher als in der Interventionsgruppe (7,1 Tage [2,8–11,5]) (p = 0,0458, ANCOVA-Modell). Die kumulativen direkten Kosten über 12 Monate betragen 7.185 € (95 %-CI 5.144–

9.226) in der Kontrollgruppe und 3,471 € (95 %-CI 1.430–5.512) in der Interventionsgruppe ($p = 0,0120$). Der Prozentsatz geheilter Wunden und die Amputationsrate waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der PP-Population festgestellt.

INTERPRETATION: Die Durchführung einer telemedizinischen Intervention mit einer erfahrenen Krankenschwester konnte die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die direkten Kosten im Vergleich zur konventionellen Nachsorge um das Zweifache senken. Diese geringere medizinische und wirtschaftliche Belastung wurde erreicht, ohne dass die Heilungsrate beeinträchtigt wurde oder die Amputationsrate anstieg. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century. Lazzarini PA et al., *Diabetologia*. 2023 Feb;66(2):267–287. doi: 10.1007/s00125-022-05845-9. Epub 2022 13. Dezember. (26)

ZIELE: Die diabetische Fußkrankung (DFD) ist eine der Hauptursachen für Krankenhauseinweisungen und Amputationen. Die globalen Trends bei diabetesbedingten Amputationen wurden bereits untersucht, nicht aber die Trends bei Krankenhauseinweisungen für DFD-Krankheiten. In dieser Übersicht wurde die veröffentlichte Inzidenz von Krankenhauseinweisungen für DFD-Krankheiten (Ulzerationen, Infektionen, periphere Arterien Krankheit [PAD], Neuropathie) und diabetesbedingte Amputationen (kleinere und größere) in national repräsentativen Populationen analysiert.

METHODEN: PubMed und Embase wurden nach begutachteten Veröffentlichungen zwischen dem 1. Januar 2001 und 5. Mai 2022 unter Verwendung der Begriffe "Diabetes", "DFD", "Amputation", "Inzidenz" und "Nation" durchsucht. Die Suchergebnisse wurden gesichtet und Publikationen, die über die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen wegen einer DFD-Erkrankung oder einer Diabetes-bedingten Amputation in einer für ein Land repräsentativen Bevölkerung berichteten, wurden eingeschlossen. Die Schlüsseldaten wurden aus den einbezogenen Veröffentlichungen extrahiert und die Anfangsraten ermittelt, Endraten und relative Trends im Laufe der Zeit wurden anhand von Medianen (Spannen) zusammengefasst.

ERGEBNISSE: Von 2.527 identifizierten Veröffentlichungen erfüllten 71 die Zulassungskriterien. Sie berichteten über Krankenhausaufenthalte für 27 Länder (93 % Länder mit hohem Einkommen). Von den eingeschlossenen Veröffentlichungen berichteten 14 über DFD und 66 über Amputationen (neun berichteten beides). Der Median (Bereich) der Inzidenz von Einweisungen pro 1.000 Personenjahre mit Diabetes lag bei 16,3 (8,4–36,6) für DFD-Krankheiten (5,1 [1,3–7,6] für Ulzeration; 5,6 [3,8–9,0] für Infektionen; 2,5 [0,9–3,1] für pAVK) und 3,1 (1,4–10,3) für Amputationen (1,2 [0,2–4,2] für größere; 1,6 [0,3–4,3] für kleinere). Die Anteile der gemeldeten Populationen mit abnehmenden, stabilen und steigenden Einweisungstrends waren 80 %, 20 % und 0 % für DFD-Zustände (50 %, 0 % und 50 % für Ulzerationen; 50 %, 17 % und 33 % für Infektionen; 67 %, 0 % und 33 % für pAVK) und 80 %, 7 % und 13 % für Amputationen (80 %, 17 % und 3 % für schwere Amputationen; 52 %, 15 % und 33 % für kleinere).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Krankenhauseinweisungsraten für alle DFD-Krankheiten erheblich höher sind als die für Amputationen allein. Durch die übliche Praxis, die Einweisungsraten nur für Amputationen zu melden, kann die Belastung durch DFD erheblich unterschätzt werden. Während große Amputationsraten weitgehend rückläufig zu sein scheinen, ist dies nicht der Fall für Krankenhauseinweisungen aufgrund von DFD oder kleineren Amputationen in vielen Bevölkerungsgruppen. Echte globale Schlussfolgerungen sind jedoch nur begrenzt möglich, da es an einheitlichen Definitionen fehlt, die zur Ermittlung der Einweisungsraten für DFD-Erkrankungen und Amputationen verwendet werden, sowie aufgrund des Mangels an Daten aus Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

Kommentar: Vergleiche zwischen den mit Fußulzera und Amputationen assoziierten Kosten in verschiedenen Studien sind schwer zu erstellen, da die Studien in Bezug auf Studiendesign, Methodik, Definitionen, Gesundheitssystem und Kostenerstattung erheblich variieren. Normalerweise gehen in diese Studien lediglich die Kosten für das Gesundheitssystem (direkte Kosten) ein. Die indirekten Kosten werden auf 40 bis 50 % der absoluten Kosten einer chronischen Erkrankung geschätzt. Außerdem werden selten die finanziellen Konsequenzen für die amputierten Patienten und die Auswirkung auf die Lebensqualität berücksichtigt. Nach Befunden aus den USA, waren fast 77 % der beinamputierten Diabetiker im Alter von über 70 Jahren nicht in der Lage nach dem chirurgischen Eingriff nach Hause zurückzukehren. Zusätzliche finanzielle Hilfen und soziale Dienstleistungen wurden erforderlich.

Es gibt in Deutschland bisher keine harten Daten zu den Kosten des diabetischen Fußsyndroms. Aus den Daten der Disease Management Programme zum Diabetes mellitus aus Nordrhein gibt es Hinweise, dass durch die DMP-Programme Amputationen verringert werden und in Folge auch die Kosten der Versorgung von diabetischen Fußpatienten geringer werden können. Eine differenzierte Auswertung dahingehend, wie sich regional unterschiedliche Versorgungsstrukturen in Deutschland auf Amputationen und Kosten auswirken, steht weiter aus.

13.3 Diabetische Neuropathien

Effects of a 12-Week Interventional Exercise Programme on Muscle Strength, Mobility and Fitness in Patients With Diabetic Foot in Remission: Results From BIONEDIAN Randomised Controlled Trial. Vrátná E et al., *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 5;13:869128. doi: 10.3389/fendo.2022.869128. eCollection 2022. (27)

ZIELE: Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine schwere diabetische Spätkomplikation, die durch eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit und andere biomechanische und muskuläre Anomalien gekennzeichnet ist.

ZIEL: Bewertung der Wirkung eines intervenierenden Trainingsprogramms auf anthropometrische Parameter, Muskelkraft, Mobilität und Fitness bei Patienten mit diabetischem Fuß in Remission.

DATENQUELLEN UND STUDIENAUSWAHL: 38 Patienten mit Typ-2-Diabetes und DFS ohne aktive Läsionen (Durchschnittsalter $65 \pm 6,9$ Jahre, BMI

$32 \pm 4,7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR) $1,02 \pm 0,06$) wurden in unsere randomisierte kontrollierte Studie eingeschlossen. Alle Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: eine Interventionsgruppe (I; $n = 19$) und eine Kontrollgruppe (C; $n = 19$). Die 12-wöchige Übungsintervention konzentrierte sich auf die Beweglichkeit der Knöchel und der kleinen Gelenke im Fuß, die Kräftigung und Dehnung der Muskeln der unteren Extremitäten und die Verbesserung der Fitness. Die Veränderungen (Δ = Endwert minus Anfangsergebnisse) bei der körperlichen Aktivität wurden mit dem Internationalen Fragebogen zur körperlichen Aktivität (IPAQ) bewertet, wobei die Gelenkbeweglichkeit durch Goniometrie, die Muskelkraft mit Dynamometrie und die Fitness mit dem Senior Fitness Test (SFT) getestet wurde.

ERGEBNISSE: Aufgrund einer Reulzeration wurden 15,8 % der Patienten aus Gruppe I (3/19) und 15,8 % der Patienten der Gruppe C ausgeschlossen. Auf der Grundlage des IPAQ war die Gruppe I nach der Intervention aktiver in Bezug auf schwere ($p = 0,03$) und moderate körperliche Aktivität ($p = 0,06$) im Vergleich zu Gruppe C. Gruppe I verbesserte signifikant die Beweglichkeit der großen Gelenke ($p = 0,012$) im Vergleich zu den Kontrollen. In Gruppe I verbesserten sich die dynamometrischen Parameter signifikant in beiden unteren Gliedmaßen (linkes Bein; $p = 0,013$, rechtes Bein; $p = 0,043$) im Vergleich zu Gruppe C. Wir beobachteten einen positiven Trend bei der Verbesserung der Fitness in Gruppe I im Vergleich zu Gruppe C. Wir bestätigten auch positive Korrelationen zwischen hoher körperlicher Aktivität und ausgewählten Parametern der Flexibilität ($r = 0,47$; $p = 0,007$), SFT ($r = 0,453$; $p = 0,011$) und Dynamometrie ($r = 0,58$; $p < 0,0025$). Anthropometrische Parameter, wie BMI und WHR wurden durch das Interventionsprogramm nicht signifikant beeinflusst.

SCHLUSSFOLGERUNG: Unser 12-wöchiges Interventionstrainingsprogramm erwies sich als relativ sicher und führte bei DFS-Patienten in Remission zu verbesserter Körperflexibilität und erhöhter Muskelkraft.

Clinical and biomechanical effectiveness of foot-ankle exercise programs and weight-bearing activity in people with diabetes and neuropathy: A systematic review and meta-analysis. van Netten JJ et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 May 2:e3649. doi: 10.1002/dmrr.3649. Online ahead of print. **(28)**

HINTERGRUND: Die meisten Maßnahmen zur Verhinderung von Fußgeschwüren bei Menschen mit Diabetes zielen nicht darauf ab, die Fußanomalien, die zum Geschwür geführt haben, zu behandeln. Fuß- und Knöchel-Übungsprogramme zielen auf die klinischen und biomechanischen Faktoren, wie Schutzgefühl und mechanische Belastung. Es gibt mehrere RCTs, welche die Wirksamkeit solcher Programme untersucht haben, aber diese wurden nie in einem systematischen Review und einer Meta-Analyse zusammengefasst.

METHODEN: Wir durchsuchten die verfügbare wissenschaftliche Literatur in den Datenbanken PubMed, EMBASE, CINAHL, Cochrane-Datenbanken und Studienregistern nach Originalstudien über Fuß-, Knöchel-Übungsprogramme für Menschen mit Diabetes und dem Risiko eines Fußgeschwürs. Es wurden sowohl kontrollierte als auch nicht kontrollierte Studien ausgewählt. Zwei unabhängige Gutachter bewerteten das Risiko einer Verzerrung bei kontrollierten Studien und extrahierten die Daten. Eine Meta-Analyse (unter Verwendung der statistischen Methode von Mantel-Haenszel und Modelle mit

zufälligen Effekten) wurde durchgeführt, wenn > 2 RCTs verfügbar waren, die unsere Kriterien erfüllten. Die Evidenzaussagen, einschließlich der Sicherheit der Evidenz, wurden entsprechend der GRADE-Methode formuliert.

ERGEBNISSE: Wir schlossen insgesamt 29 Studien ein, von denen 16 RCTs waren. Ein Fuß-, Knöchel-Trainingsprogramm von 8–12 Wochen Dauer für Menschen mit dem Risiko einer Fußulzeration führt zu: (a) keiner Erhöhung oder Verringerung des Risikos einer Fußulzeration oder präulzerativen Läsion (Risikoverhältnis (RR): 0,56 (95 %-CI: 0,20–1,57)); (b) keiner Erhöhung oder Verringerung des Risikos unerwünschter Ereignisse (RR: 1,04 (95 %-CI: 0,65–1,67)); (c) keiner Erhöhung oder Verringerung des Barfuß-Spitzendrucks beim Gehen (Mean difference (MD): -6,28 kPa (95 %-CI: -69,90–57,34)); (d) keiner Zunahme oder Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (keine Meta-Analyse möglich). Mögliche aber nicht-signifikante Ergebnisse sind eine Vergrößerung des Bewegungsumfangs des Sprunggelenks und des ersten Großzehengrundgelenks (MD: 1,49 ° (95 %-CI: -0,28–3,26)), eine Verbesserung der Neuropathieanzeichen und -symptomen (MD: -1,42 (95 %-CI: -2,95–0,12)), eine leichte Zunahme der täglichen Schritte (MD: 131 Schritte (95 %-CI: -492–754)), und führt wahrscheinlich zu keiner Änderung der Fuß- und Knöchelmuskelkraft und -funktion (keine Meta-Analyse war nicht möglich).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Bei Menschen mit dem Risiko eines Fußgeschwürs kann ein Fuß- und Knöcheltrainingsprogramm mit einer Dauer von 8–12 Wochen keine diabetesbedingten Geschwüre vorbeugen oder verursachen. Allerdings verbessert ein solches Programm wahrscheinlich die Beweglichkeit im Sprunggelenk und den Bewegungsumfang des ersten Mittelfußgelenks sowie die Anzeichen und Symptome der Neuropathie. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Evidenzbasis zu stärken. Sie sollte sich auch auf die Auswirkungen spezifischer Komponenten von Fuß- und Knöchelübungsprogrammen konzentrieren.

Declining Incidence Rates of Distal Symmetric Polyneuropathy in People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Denmark, With Indications of Distinct Patterns in Type 1 Diabetes. Mizrak HI et al., *Diabetes Care*. 2023 Nov 1;46(11):1997–2003. doi: 10.2337/dc23–0312. (29)

ZIEL: Es ist nicht bekannt, ob die Inzidenzraten für die diabetische distale symmetrische Polyneuropathie (DSPN) abnehmen, wie es bei anderen diabetischen Komplikationen der Fall ist. Hier untersuchten wir die Inzidenzraten der DSPN bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes in einer großen bevölkerungsbasierten Studie.

FORSCHUNGSDESIGN UND METHODEN: Im Zeitraum von 1996 bis 2018 wurden 19.342 Personen in einem dänischen tertiären Diabeteszentrum identifiziert. Die Schwelle der Vibrationswahrnehmung wurde mittels Biothesiometrie ermittelt und während der gesamten Studie wiederholt. Der Ausschluss von prävalenten DSPN-Fällen oder fehlenden Daten ergab verbliebene Daten von 9.473 Personen für die Analyse von DSPN mit einem Grenzwert von > 25 V und von 2.783 Personen für die Analyse mit einem alters-, geschlechts- und größenspezifischen Grenzwert. Die Poisson-Regressionsanalyse wurde verwendet, um Inzidenzraten von DSPN für beide Cutoff-Typen und separat für die Diabetes Typen zu erstellen. Kovariaten waren Geschlecht, Alter, Diabetesdauer und Kalenderzeit.

ERGEBNISSE: Die Inzidenzraten (95 %-CI) der DSPN nahmen von 1996 bis 2018 ab (z. B. von 4,78 [3,60–6,33]/100 Personenjahren [PY] auf 1,15 [0,91–1,47]/100 PY für 40-jährige Männer mit Typ-1-Diabetes und von 16,54 [11,80–23,18]/100 PJ auf 8,02 [6,63–9,69]/100 PY für 60-jährige Männer mit Typ-2-Diabetes, wenn man > 25 V als Grenzwert verwendete). Analysen unter Verwendung alters-, geschlechts- und größenspezifischer Cutoff-Werte zeigten ähnliche Inzidenzmuster nach Kalenderzeit ohne Geschlechtsunterschiede. Bei Typ-1-Diabetes wurden mit zunehmendem Alter abnehmende Inzidenzraten festgestellt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Inzidenzraten für DSPN sind bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes rückläufig, was möglicherweise auf eine verbesserte Diabetesbehandlung zurückzuführen ist. Diese Kausalität muss noch erforscht werden. Unterschiedliche altersbedingte Muster deuten darauf hin, dass die Pathophysiologie der DSPN je nach Diabetestyp unterschiedlich sein kann.

13.3.1 Diagnostik

Für die klinische Diagnostik wird das Vibrationsempfinden mit Hilfe der Biothesiometrie geprüft. Sie hat einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der Ulkulentstehung. Die Stimmgabel nach Rydell-Seiffer stellt hierbei eine einfache und im Alltag günstige praktikable Alternative dar. Die Testung erfolgt am Großzehengrundgelenk. Die untere Normgrenze für Personen unter 40 Jahre liegt bei einem Empfinden von 5/8 auf einer semiquantitativen Skala. Eine Studie (30) zeigte eine hervorragende Übereinstimmung der Ergebnisse der Rydell-Seiffer-Stimmgabel mit dem Biothesiometer. Die untere Normgrenze für Personen unter 61 Jahre lag bei einem Empfinden von 4/8 und für Personen über 61 Jahre bei 2,5/8 auf der semiquantitativen Skala.

Die Drucksensibilität wird mit Hilfe des 10-g-Monofilamentes nach Semmes-Weinstein geprüft. Die spezielle Stärke (10 g) des Monofilamentes hat eine gute Voraussagekraft für die Entstehung eines Ulkus (31).

13.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Durchblutungsstörung der unteren Extremität (periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK) gehört zu den wichtigen Ursachen für die Entstehung einer Fußläsion bei Diabetes mellitus und beeinflusst entscheidend ihre Abheilung bzw. das Behandlungsergebnis.

13.4.1 Pathophysiologie

In der Langzeitnachuntersuchung der DCCT-Studie, der sogenannten DCCT/EDIC-Studie, fand sich in der ehemals intensiviert behandelten Gruppe von Typ-1-Diabetikern ein signifikant geringeres Auftreten einer Mediasklerose (Mönckebergsklerose) der Arterien des Fußes. Entsprechende positive Langzeiteffekte einer guten Stoffwechseleinstellung konnten in dieser Patientengruppe auch für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden. In einer neuen Auswertung dieser Langzeitstudie (5) wurde nun nachgewiesen, dass eine gute Diabeteseinstellung auch diabetische Fußulzera und Amputationen verhindert.

13.4.2 Diagnostik

Diabetes mellitus stellt eine bedeutsame Ursache für das Auftreten sowohl der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als auch von Fußulzerationen dar. In der allgemeinen Bevölkerung mit Diabetes beträgt die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit 10–26 %; bei Menschen mit begleitender Fußulzeration steigt diese Prävalenz auf > 50 % an. Es ist daher von großer Bedeutung eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, die mit verzögerter Heilung und Amputation assoziiert ist, zu diagnostizieren, damit eine angemessene Therapie erfolgen kann.

Nationale Leitlinien empfehlen, dass alle Menschen mit diabetesbedingten Fußulzerationen von einem multidisziplinären Team betreut werden sollen. In England und Wales haben jedoch z. B. 31 % der Regionen kein multidisziplinäres Fußteam und von denen, die darüber verfügen gehört in nur 62 % ein Gefäßchirurg zum Team. Eine fokussierte klinische Untersuchung der Füße mit Tasten der Fußpulse ist fundamental. Dennoch kann die Palpation der Fußpulse, vor allem beim Vorliegen einer peripheren Neuropathie, für das Screening einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetikern unzuverlässig sein. Ein Angebot an verschiedenen nicht-invasiven Screeningtests sind verfügbar, darunter die Messung des Knöchel-Arm-Index (ABPI) und des Zehen-Arm-Index (TBI) sowie die transkutane Sauerstoffdruckmessung (TcPO₂). Nicht-invasive Screeningtests sind notwendig, um das Risiko von Amputation, Ulzeration und der schlechten Wundheilung zu minimieren. Überraschenderweise ist die Zahl der Studien, die den Nutzen von Screeningtests für die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Menschen mit Fußulzeration untersucht, bisher gering. Die meisten Studien zu diesem Thema schlossen Diabetiker mit Fußulkus aus oder berichteten nicht spezifisch darüber. Diejenigen Studien, die speziell Diabetiker mit Fußulkus untersuchten, haben nur eine geringe Zahl an Screening-Tests verwendet. Erschwert wird die Diagnostik der pAVK bei Diabetikern aufgrund der häufig gleichzeitig vorliegenden Mediasklerose, die vermehrt bei Polyneuropathie sowie bei Dialysepflichtigkeit zu finden ist. Die üblichen nicht-invasiven Methoden, wie Tasten der Fußpulse und insbesondere der Knöchel/Arm-Index, sind deswegen nicht besonders zuverlässig.

Mönckeberg's Medial Calcific Sclerosis Makes Traditional Arterial Doppler's Unreliable in High-Risk Patients with Diabetes. Suludere MA et al., Int J Low Extrem Wounds. 2023 Jul 31: 15347346231191588. doi: 10.1177/15347346231191588. Online ahead of print. (32)

ZIEL: Beurteilung des Schweregrads der medialen Kalksklerose nach Mönckeberg (MMCS) bei Patienten mit einer diabetischen Fußinfektion.

METHODEN: Dies war eine Analyse von 2 randomisierten klinischen Studien, in denen wir die Behandlung von 233 Patienten ausgewertet haben, die wegen mittelschwerer und schwerer Fußinfektionen ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Eine Arterienverkalkung wurde definiert als sichtbare röntgendichte Arterien auf Röntgenbildern von Fuß und Knöchel, die als die am weitesten distal gelegene sichtbare Arterie (Zehen, Mittelfußknochen und Knöchel/Rückfuß) dokumentiert wurde.

ERGEBNISSE: Die meisten Patienten (57,1 %, n = 133) hatten ein MMCS mit Ausdehnung bis zu den Zehen bei 79 Probanden (59,4 %), bis zu den

Mittelfußknochen bei 32 (24,1 %) und bis zum Knöchel/Rückfuß bei 22 Patienten (16,5 %). Bei 7 Patienten (5,2 %) wurde das MMCS ausschließlich in der Arteria dorsalis pedis (DP), bei 13 Patienten (9,8 %) in der Arteria tibialis posterior (PT), und bei 113 Patienten (85,0 %) wurde MMCS in beiden Arterien festgestellt. Nur 29,2 % (n = 68) der DP-Arterien und 34,8 % (n = 81) der PT-Arterien waren mittels Doppler nicht komprimierbar. DP- und PT-Arterien waren bei MMCS häufiger nicht komprimierbar (DP 34,3 % gegenüber 20,4 %, P = 0,02 und PT 43,1 % vs. 21,4 %, P < 0,01), Zehen-Brachial-Indizes von $\geq 0,7$ waren signifikant häufiger bei Personen ohne MMCS (46,0 % vs. 67,4 %, P < 0,01). Im Gegensatz dazu gab es keine Unterschiede bei den Hautperfusionsdruckmessungen (> 50 mmHg; 67,7 % vs. 68,0 %, P = 0,96), Wellenformen (biphasisch/triphasisch 83,5 % vs. 77,0 %, P = 0,22) und Pulsvolumenmessung ($9,6 \pm 3,3$ vs. $13,7 \pm 36,0$) zwischen Patienten mit und ohne MMCS.

SCHLUSSFOLGERUNG: MMCS ist bei Patienten mit diabetischen Fußinfektionen weit verbreitet. MMCS ist mit nicht komprimierbaren arteriellen Doppler-Untersuchungen verbunden und beeinträchtigt wahrscheinlich die Genauigkeit der arteriellen Doppler-Untersuchungen.

Kommentar: Die Messung des Verschlussdruckes der Fußarterien ist aufgrund der häufig bestehenden Mediasklerose bei Menschen mit Diabetes nicht verlässlich. Das differenzierte Tasten der Fußpulse und andere Screeningverfahren sind entsprechend den Ergebnissen einer Studie (33) nicht ausreichend sicher zum Ausschluss einer pAVK bei diabetischen Fußulzera. Die bidirektionale Darstellung der Pulskurve, die wir auch in unserer Klinik regelmäßig anwenden, stellt eine einfach durchzuführende Screening Methode mit guten Ergebnissen dar. Bei Verdacht auf pAVK, bei geplanten größeren Fußoperationen oder bei nicht heilenden Fußulzerationen ist immer eine weitergehende Diagnostik erforderlich. Hierfür bietet sich die Duplexsonographie, MR-Angiographie oder die Angiographie, gegebenenfalls mittels CO₂-Angiographie bei Nephropathie, an.

13.4.3 Revaskularisation

Gefäßdiagnostik und nachfolgende PTA und/oder operative Revaskularisation ermöglichen eine signifikante Senkung der Majoramputationen. In den letzten Jahren wurde die periphere Angioplastie als primäre Revaskularisationsmethode propagiert. Eine randomisierte Studie zu der Fragestellung, welche Revaskularisationsmethode am besten geeignet ist, ist die sogenannte Basil-Studie (34). Hierbei zeigte sich ein vergleichbarer Outcome nach PTA und Bypassoperation nach einem Jahr. Die Kosten lagen bei der Bypassoperation deutlich höher, in erster Linie bedingt durch mehr Intensivpflegetage. In dieser Studie gab es jedoch einen hohen Anteil an Fällen, die nicht randomisiert wurden, da PTA oder Bypassverfahren als primär geeigneter angesehen wurden.

Effectiveness of revascularisation for the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. Chuter V et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 Aug 4:e3700. doi: 10.1002/dmrr.3700. (35)

EINLEITUNG: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer verzögerten oder ausbleibenden Heilung eines diabetesbedingten Fußgeschwürs, Gangrän, und Amputation verbunden. Die Auswahl der effektivsten chirurgischen Technik zur Revaskularisierung der

unteren Extremitäten in dieser Bevölkerungsgruppe ist schwierig und es fehlt an schlüssigen Beweisen für die Wahl des Eingriffs. Diese systematische Überprüfung sollte feststellen, ob bei Menschen mit Diabetes und Gewebeverlust eine direkte Revaskularisierung einer indirekten Revaskularisierung und ob die endovaskuläre Revaskularisation der offenen Revaskularisation überlegen ist, was die Wundheilung, Minor- oder Majoramputationen und unerwünschte Ereignisse einschließlich Sterblichkeit betrifft.

METHODEN: Es wurden Titel- und Abstract-Suchen in Medline, Embase, PubMed und EBSCO von 1980 bis zum 30. November 2022 durchgeführt. Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie randomisierte kontrollierte Studien, die vergleichende Ergebnisse der direkten (angiosomen) Revaskularisation (DR) und indirekter Revaskularisation (IR) oder die Ergebnisse von endovaskulärer Revaskularisation und offener oder hybrider Revaskularisation für die Parameter Heilung, Minor- und Majoramputation bei Menschen mit Diabetes, pAVK und Gewebeverlust (einschließlich Fußgeschwüren und/oder Gangrän) wurden eingeschlossen. Die methodologische Qualität wurde anhand des Cochrane Risk-of-Bias-Tool für randomisierte Studien, dem ROBINS-I-Tool für nicht-randomisierte Studien und der Newcastle-Ottawa-Skala für Beobachtungs- und Kohortenstudien geprüft, bei denen keine Angaben zur Zuteilung zu den Interventionsgruppen zur Verfügung gestellt wurden.

ERGEBNISSE: Von insgesamt 7.086 abgerufenen Abstracts erfüllten 26 Studien die Einschlusskriterien für den Vergleich von direkter angiöser Revaskularisation (DR) und indirekter Revaskularisation (IR) und 11 Studien erfüllten die Einschlusskriterien für den Vergleich von endovaskulärer und offener Revaskularisation. Eine Studie wurde in beide Vergleiche einbezogen. Bei den eingeschlossenen Studien handelte es sich um 35 Beobachtungsstudien (31 retrospektive und 4 prospektive Kohorten) und 1 Studie war eine randomisierte Studie. Die Qualität der Kohortenstudien war unterschiedlich und im Allgemeinen niedrig, mit den Bias für die heterogene Teilnehmerpopulation und Interventionen sowie die fehlende Angabe von Störfaktoren oder fehlende Anpassung an diese Faktoren. Die randomisierte kontrollierte Studie hatte ein geringes Risiko der Verzerrung. Bei den Studien zu DR und IR waren die Ergebnisse variabel und es ist ungewiss, ob eine Technik der anderen überlegen ist in punkto Heilung, Vorbeugung von Minor- und Majoramputationen oder der Sterblichkeit. Allerdings berichtete die Mehrheit der Studien jedoch, dass ein größerer Anteil der Teilnehmer, die eine DR erhielten, im Vergleich zur IR, heilten und dass die IR mit Kollateralen möglicherweise ähnliche Wundheilungsergebnisse erzielt wie die DR. Bei Patienten mit Diabetes, infrainguinaler pAVK und einer adäquaten Vena saphena magna, die als Bypass zur Verfügung steht und bei denen alle chirurgischen Verfahren geeignet waren, war eine offene Revaskularisierung der endovaskulären Therapie überlegen, um ein schwerwiegendes unerwünschtes Extremitätenereignis oder Tod zu verhindern (Hazard Ratio: 0,72; 95 %-CI 0,61–0,86). Bei anderen Studien zu offenen und endovaskulären Verfahren gab es im Allgemeinen keinen Unterschied zwischen den Eingriffen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Mehrheit der verfügbaren Belege für die Wirksamkeit von DR und IR sowie offener und endovaskulärer Revaskularisation zur Wundheilung und Prävention von Minor- und Majoramputationen und unerwünschten Ereignissen einschließlich der Sterblichkeit bei Menschen mit Diabetes, pAVK und Gewebeverlust ist nicht schlüssig und die Beweissicherheit ist sehr gering. Daten aus einer

hochwertigen randomisierten kontrollierten Studie sprechen für den Vorzug der offenen vor der endovaskulären Revaskularisation zur Verhinderung eines schweren Extremitätenereignis und Tod bei Menschen mit Diabetes, infrainguinaler Erkrankung und Gewebeverlust, die eine adäquate Vena saphena magna haben und die für beide Verfahren geeignet sind.

Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia.

Farber A et al., N. Engl J Med. 2022 Dec 22;387(25):2305–2316. doi: 10.1056/NEJMoa2207899. Epub 2022 Nov 7. **(36)**

HINTERGRUND: Patienten mit chronischer Ischämie der Gliedmaßen (CLTI) benötigen eine Revaskularisierung, um die Durchblutung der Gliedmaßen zu verbessern und damit das Risiko einer Amputation zu begrenzen. Es ist unklar, ob eine anfängliche Strategie mit endovaskulärer Therapie oder chirurgischer Revaskularisierung bei CLTI bessere Ergebnisse erreicht.

METHODEN: In dieser internationalen, randomisierten Studie wurden 1.830 Patienten mit CLTI und infrainguinaler peripherer Arterienerkrankung in zwei parallele Kohortenstudien aufgenommen. Patienten, die ein Segment der Vena saphena magna hatten, das für eine Operation verwendet werden konnte, wurden der Kohorte 1 zugewiesen. Patienten, die einen alternativen Bypass benötigten, wurden der Kohorte 2 zugewiesen. Das primäre Ergebnis war eine Kombination aus einem schwerwiegenden unerwünschten Gliedmaßenereignis – definiert als Amputation oberhalb des Knöchels oder eine größere Gliedmaßenintervention (ein neues Bypass-Transplantat oder eine Transplantatrevision, Thrombektomie oder Thrombolyse) – oder Tod aus beliebiger Ursache.

ERGEBNISSE: In Kohorte 1 trat nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,7 Jahren ein Ereignis bei 302 von 709 Patienten (42,6 %) in der chirurgischen Gruppe und bei 408 von 711 Patienten (57,4 %) in der endovaskulären Gruppe (Hazard Ratio, 0,68; 95 %-Konfidenzintervall [CI], 0,59 bis 0,79; $P < 0,001$) auf. In Kohorte 2 trat ein primäres Ereignis bei 83 von 194 Patienten (42,8 %) in der chirurgischen Gruppe und bei 95 von 199 Patienten (47,7 %) in der endovaskulären Gruppe (Hazard Ratio, 0,79; 95 %-CI, 0,58 bis 1,06; $P = 0,12$) nach einem medianen Follow-up von 1,6 Jahren auf. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen ähnlich.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Bei Patienten mit CLTI, die über eine adäquate Vena saphena magna für eine chirurgische Revaskularisation (Kohorte 1) verfügten, war die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Majoramputation/Bypassrevision oder Tod) in der chirurgischen Gruppe signifikant niedriger als in der endovaskulären Gruppe. Bei den Patienten, die über keine adäquate Saphenusvene (Kohorte 2) verfügten, waren die Ergebnisse in beiden Gruppen ähnlich.

Kommentar: Entscheidend für die optimale Wahl der Revaskularisation dürfte das interdisziplinäre Gespräch zwischen Gefäßchirurgen, Chirurgen, interventionellen Radiologen/Angiologen und Diabetologen sein. Nur so lässt sich eine klare Indikationsstellung vor dem Hintergrund der Klinik und den örtlichen Möglichkeiten der Revaskularisation finden. Ob die Ergebnisse der neuen Studie von Farber **(36)** wirklich die Behandlungsrealität verändern wird, ist meiner Ansicht nach nicht sicher. Die Studie wurde primär von renommierten gefäßchirurgischen Zentren durchgeführt. Die Offenheitsrate der Bypass-

verfahren war sehr hoch, dies ist erfreulich und deckt sich auch mit meiner klinischen Erfahrung, dass auch komplexe pedale Bypässe sehr lange halten können. Andererseits ist, nach meinem subjektiven Eindruck, dies sehr von der Erfahrung der Gefäßchirurgen abhängig und derzeit haben wir in Deutschland immer weniger Gefäßchirurgen, die regelmäßig komplexe pedale Bypässe durchführen. Insgesamt hat die Häufigkeit der PTA, insbesondere im Bereich der Unterschenkelarterien, stark zugenommen und der Anteil der offenen Bypassverfahren ist in den letzten Jahren geringer geworden. Da exzellente Kurz- und Langzeitergebnisse distaler Rekonstruktionen und Angioplastien bei Diabetikern publiziert wurden, muss ein aggressives Vorgehen hinsichtlich Revaskularisationseingriffen gefordert werden. Wann immer eine Amputation erwogen wird, sollte die Möglichkeit einer Revaskularisation stets zuerst bedacht werden. Inwieweit andere Möglichkeiten der Verbesserung der Perfusion, wie die autologe Stammzelltransplantation, sich in der Routinetherapie wiederfinden, muss abgewartet werden.

Eine weitere Darstellung zu Studien zur Revaskularisation erfolgt nicht, da diese in anderen Vorträgen besprochen werden.

13.4.4 Andere Ansätze zur Verbesserung der Durchblutung

A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of smoking cessation interventions in people with peripheral artery disease. Thanigaimani S et al., J Vasc Surg. 2022 Feb;75(2):721–729.e7. doi: 10.1016/j.jvs.2021.07.248. Epub. 2021 Sep 30. (37)

ZIEL: Ziel dieser Übersichtsarbeit war die systematische Zusammenstellung von Erkenntnissen aus randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Interventionen zur Unterstützung der Raucherentwöhnung bei Teilnehmern mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAD).

METHODEN: Öffentlich zugängliche Datenbanken wurden nach randomisierten klinischen Studien durchsucht, die die Wirkung von Interventionsprogrammen bei der Raucherentwöhnung bei Patienten mit pAVK untersucht hatten. Das primäre Ergebnis war die Raucherentwöhnung am Ende der Nachbeobachtung. Meta-Analysen wurden durchgeführt. Das Risiko der Verzerrung und der Publikationsverzerrung wurde anhand einer modifizierten Version des Instruments der Cochrane Collaboration bzw. anhand von Trichterdiagrammen bewertet.

ERGEBNISSE: Sechs randomisierte klinische Studien an 558 Rauchern mit pAVK wurden eingeschlossen. Diese beinhalteten, eine ärztliche Beratung, Verhaltensberatung durch einen Experten, die persönlich oder telefonisch durchgeführt wurden, und die Verabreichung von Nikotinersatz und/oder Vareniclin. Die Meta-Analyse ergab, dass diese Maßnahmen insgesamt die Chance, mit dem Rauchen aufzuhören, nicht signifikant erhöhen (Risikoverhältnis 1,48; 95 %-Konfidenzintervall, 0,84–2,61), wobei die Heterogenität zwischen den Studien gering war ($I^2 = 20\%$), die in Sensitivitätsanalysen auch robust waren. Das Risiko einer Verzerrung war hoch, moderat und niedrig in einer, drei bzw. zwei Studien. Ein Funnel-Plot deutete auf ein geringes Risiko für Veröffentlichungsverzerrung.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Insgesamt waren die bisher getesteten Maßnahmen zur Raucherentwöhnung von Menschen mit pAVK nicht wirksam.

Weitere Forschung ist erforderlich, um Interventionen zu entwickeln und zu testen, die Raucher mit pAVK bei der Raucherentwöhnung unterstützen.

Lokale Hyperbare Sauerstofftherapie:

A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen therapy (TWO2) in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: The TWO2 Study. Frykberg RG et al., Diabetes Care 2020; 43: 616–624. (38)

HINTERGRUND: Seit mehr als 50 Jahren wird Sauerstoff topisch zur Behandlung chronischer Wunden eingesetzt. Die Wirksamkeit wird kontrovers diskutiert, vor allem aufgrund der geringen Zahl an aussagekräftigen Studien von hoher Qualität. Die Studie untersucht die Effektivität einer häuslichen, zyklischen, topischen Druck-Sauerstofftherapie (TWO2) zur Behandlung von refraktären diabetischen Fußulzera (DFUs), die unter einer alleinigen Standardtherapie (SOC) nicht zur Abheilung gebracht werden konnten.

PATIENTEN UND METHODIK: Hierzu wurden Diabetiker mit chronischen Fußulzera randomisiert (doppel-blind) entweder einer aktiven TWO2 Therapie oder einer Sham-Kontrollgruppe zugeteilt, beide in Ergänzung zu einer optimalen Standardtherapie. Das primäre Ergebnis war der Prozentsatz an Ulzera in jeder Gruppe, die eine 100%ige Abheilung in 12 Wochen erreicht hatten. Es sollte eine vorher festgelegte Analyse erfolgen, nachdem 73, 146 und letztendlich 220 Patienten die 12-wöchige Behandlungsdauer beendet hatten.

ERGEBNISSE: Zum Zeitpunkt der ersten Analyse mit 73 Patienten war der aktive TWO2 Arm dem Sham Arm überlegen, mit einer Abheilungsrate von 41,7 % im Vergleich zu 13,5 %. Dieser Unterschied führte zu einer Odds Ratio (OR) von 4,57 (97,8 %-CI 1,19; 17,57), $P = 0,010$. Nach Adjustierung für den Grad des Ulkus nach der University of Texas Classification (UTC) stieg die OR auf 6,0 an (97,8 %-CI 1,44; 24,93), $P = 0,004$. Mittels Cox proportional hazards modeling, ebenfalls nach Adjustierung für den UTC-Grad, zeigte sich eine > 4,5-fache Wahrscheinlichkeit DFUs über einen Zeitraum von 12 Wochen zur Abheilung zu bringen im Vergleich zum Sham Arm, mit einer Hazard Ratio von 4,66 (97,8 %-CI 1,36; 15,98), $P = 0,004$. 12 Monate nach Beginn der Studie waren 56 % der Ulzera im aktiven Arm geschlossen, im Sham Arm waren es 27 % der Ulzera ($P = 0,013$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese Sham-kontrollierte, doppel-blinde, randomisierte, kontrollierte Studie zeigt, dass, sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten die TWO2 Therapie der alleinigen Standardtherapie in der Abheilung chronischer DFUs überlegen war.

Kommentar: Die positiven Ergebnisse der neueren kontrollierten Studien zur lokalen hyperbaren Sauerstofftherapie stehen im Gegensatz zu älteren Studien und Reviews, die keine Wertigkeit für eine lokale applizierte Sauerstofftherapie fanden. Dies dürfte durch unterschiedliche Art und Dauer der Applikation der lokalen Sauerstofftherapie bedingt sein. Die Autoren eines neuen Reviews (39) zur Evidenz von Therapien bei komplexen diabetischen Fußulzera stellen dabei auch die verschiedenen Arten der lokalen Sauerstofftherapie vor. Die neueren positiven Studien sind mit einem zyklischen Überdruck von 10–50 mbar durchgeführt worden, dies erklärt möglicherweise die Unterschiede zu den früheren Studien, die ohne oder mit niedrigerem Überdruck durchgeführt

wurden. Die lokale hyperbare Sauerstofftherapie wurde in den neuen Leitlinien der IWGDF von 2023 positiv besprochen **(40)**.

Systemische hyperbare Sauerstofftherapie

Kommentar: Hierzu gab es keine neuen relevanten Studien. Die Studienlage wird weiterhin kontrovers beurteilt und vor allem die hohen Kosten dieser Therapie werden kritisch gesehen. Aus meiner Sicht sollte die HBO-Therapie auch weiterhin nicht angewendet werden, da ein Effektivitätsnachweis dieser teuren Therapie nicht vorliegt und sie sich möglicherweise sogar ungünstig für den Patienten auswirkt. Es existieren wesentlich kostengünstigere Therapien mit in kontrollierten Studien eindeutig nachgewiesener Wirkung, wie z. B. dem Total Contact Cast. Ein breiter Einsatz dieser wirksamen Therapie wird in Deutschland aufgrund der fehlenden finanziellen Vergütung leider immer noch verhindert.

13.5 Biomechanik und Schuhwerk

Mechanische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Mehrzahl diabetischer Fußulzera. Typischerweise tritt eine Drucküberlastung/Verletzung bei gleichzeitig bestehender sensorischer Neuropathie aufgrund einer Fußdeformität (wie z. B. prominente Metatarsalköpfchen oder Hammerzehen) auf. Bedingt durch wiederholte Einwirkung von erhöhten plantaren Drücken und möglicherweise Scherkräften auf spezifische Fußregionen während des Gehens, kommt es zu Ulzerationen. Der Druck verursacht eine Gewebeschädigung, die als Prä-Ulkus (Einblutung in eine Schwielle, Bläschen, kleinere Hautverletzung) beginnen kann. Wenn das Trauma anhält – da der Patient die schützende Wahrnehmung verloren hat – können sich durchgreifende Hautulzera mit dem damit verbundenen Infektionsrisiko bilden.

Zwischen pathologischen Fußdrücken und dem Auftreten plantarer Ulzerationen wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Der prädiktive Wert erhöhter Plantardrücke ist jedoch zu gering, um diese Methode als Screeningmaßnahme für das Risiko der Entwicklung eines plantaren Ulkus einzusetzen.

Sub-calcaneal plantar fat pad assessment using dual-energy computed tomography: First experience in the diabetic foot. Mens MA et al., Clin Biomech (Bristol, Avon). 2023 Oct 15;110:106126. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2023.106126. **(41)**

HINTERGRUND: In dieser Studie wurde der Einsatz der Dual-Energie-Computertomographie (CT) zur Beurteilung von Veränderungen der subkalkanealen plantaren Fettpolster bei Menschen mit diabetischer Neuropathie untersucht.

METHODEN: Dual-Energie-CT-Scans von Personen mit diabetischer Neuropathie und nicht-diabetischen Kontrollpersonen wurden retrospektiv einbezogen. Die durchschnittlichen CT-Werte (in Hounsfield-Einheiten) und die Dicke (in Zentimetern) des subkalkanealen plantaren Fettpolsters wurden in monoenergetischen Bildern bei zwei Energiestufen (40 keV und 70 keV) gemessen. Die bei Patienten mit diabetischer Neuropathie gemessenen CT-Werte wurden mit Druckmessungen an der Fußsohle korreliert, die während des Gehens in einer klinischen Umgebung stattfanden.

ERGEBNISSE: 45 Dual-Energy-CT-Scans von Personen mit diabetischer Neuropathie und 11 DECT-Scans von nicht-diabetischen Kontrollpersonen wurden einbezogen. Die mittlere subkalkaneale plantare Fettpolsterdicke unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Diabetes Gruppe $1,20 \pm 0,34$ cm vs. Kontrollgruppe $1,21 \pm 0,28$ cm, $P = 0,585$). Die CT-Werte sowohl bei 40 keV ($-34,7 \pm 48,7$ HU vs. $-76,0 \pm 42,8$ HU, $P = 0,013$) als auch bei 70 keV ($-11,2 \pm 30,8$ HU vs. $-36,3 \pm 27,2$ HU, $P = 0,017$) waren in der Diabetesgruppe signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollen, enthielten also weniger Fettgewebe. Diese Erhöhung war bei Patienten mit Typ-1-Diabetes am deutlichsten. CT-Werte korrelierten positiv mit dem mittleren Plantarspitzen-druck.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Mit der Dual-Energy-CT konnten Veränderungen in den Fußsohlenfettpolstern bei Menschen mit diabetischer Neuropathie nachgewiesen werden.

The effectiveness of motivational interviewing on adherence to wearing orthopedic shoes in people with diabetes at low-to-high risk of foot ulceration: A multicenter cluster-randomized controlled trial. Jongebloed-Westra M et al., Diabetes Res Clin Pract. 2023 Oct;204:110903. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110903. Epub 2023 Sep 12. (42)

ZIEL: Bewertung der Wirksamkeit der motivierenden Gesprächsführung (MI), die von MI-geschulten Podologen zur Verbesserung der Adhärenz beim Tragen orthopädischer Schuhe durchgeführt wurde, im Vergleich zur üblichen Versorgung bei Menschen mit Diabetes mit niedrigem bis hohem Ulkusrisiko.

METHODEN: Menschen mit Diabetes, mit Verlust des Schutzgefühls und/oder peripherer Arterienerkrankung und mit einer Verordnung für orthopädische Schuhe wurden einer MI-Beratung durch einen Podologen zugeteilt, der randomisiert eine MI-Schulung ($n = 53$) oder nur die übliche Versorgung ($n = 68$) durchführte. Die Adhärenz wurde gemessen als der Prozentsatz der Schritte in orthopädischen Schuhen und wurde mit Hilfe eines Temperaturmikrosensors in der Einlegesohle und einem am Handgelenk getragenen Activity Tracker während einer Woche, nach 3 und 6 Monaten bestimmt.

ERGEBNISSE: Der Anteil der Teilnehmer, die zu ≥ 80 % ihre orthopädischen Schuhe trugen war in der Kontrollgruppe höher als in der MI-Interventionsgruppe nach 3 Monaten (30,9 % gegenüber 15,1 %; $p = 0,044$), nach 6 Monaten nicht signifikant unterschiedlich (22,1 % gegenüber 13,2 %; $p = 0,210$). Die durchschnittliche Adhärenz war in der Kontrollgruppe ebenfalls höher als in der Interventionsgruppe, und zwar sowohl nach 3 Monaten (60,9 % gegenüber 50,9 %; $p = 0,029$) als auch nach 6 Monaten (59,9 % gegenüber 49,5 %; $p = 0,025$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Eine von Podologen geleitete MI-Beratung in ihrer derzeitigen Form führte nicht zu einer höheren Adhärenz beim Tragen orthopädischer Schuhe bei Menschen mit Diabetes 3 und 6 Monate nach Einschluss.

Taking a load off: User Perceptions of Smart Offloading Walkers for Diabetic Foot Ulcers Using the Technology Acceptance Model. Finco MG et al., Sensors (Basel). 2023 Mar 2;23(5):2768. doi: 10.3390/s23052768. (43)

Menschen mit diabetischen Fußgeschwüren (DFU) werden häufig entlastende Gehhilfen verschrieben, aber die unzureichende Einhaltung der verordneten Nutzung kann ein Hindernis für die Heilung sein. Diese Studie untersuchte die Sichtweise der Nutzer von Entlastung Gehhilfen, um einen Einblick in die Möglichkeiten zur Förderung der Adhärenz zu erhalten. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip für das Tragen von: (1) nicht abnehmbaren, (2) abnehmbaren oder (3) intelligenten abnehmbaren Gehhilfen (smart boot) ausgewählt, die Rückmeldung über die Adhärenz und das tägliche Gehen gaben. Die Teilnehmer füllten einen 15 Punkte umfassenden Fragebogen auf der Grundlage des Technologieakzeptanzmodells (TAM) aus. Spearman Korrelationen untersuchten Zusammenhänge zwischen TAM-Bewertungen und Eigenschaften. Chi-Quadrat-Tests verglichen TAM-Bewertungen zwischen Ethnien sowie den retrospektiven 12-Monats-Sturzstatus. Insgesamt nahmen 21 Erwachsene mit DFU (Alter $61,5 \pm 11,8$ Jahre) teil. Die Smartboot-Nutzer berichteten, dass das Erlernen des Gebrauchs des Schuhs einfach war ($p = 0,82$, $p \leq 0,001$). Unabhängig von der Gruppe gaben Personen, die sich als hispanisch oder lateinamerikanisch identifizierten, im Vergleich zu denen, die dies nicht taten, an, dass sie den Smart Boot gerne benutzten ($p = 0,05$) und ihn auch in Zukunft benutzen würden ($p = 0,04$). Diejenigen, die nicht gestürzt sind, gaben im Vergleich zu denjenigen, die gestürzt sind, an, dass das Design des intelligenten Schuhs sie dazu veranlasste ihn länger tragen zu wollen ($p = 0,04$) und dass er leicht an- und auszuziehen war ($p = 0,04$). Unsere Ergebnisse können dazu beitragen, Überlegungen zur Patientenaufklärung und dem Design von entlastenden Gehhilfen für DFUs anzuregen.

13.5.1 Therapeutisches Schuhwerk

Diese Art von Schuh soll das Ulkus vom Druck entlasten. Wenn ein Ulkus aufgetreten ist, wird es auch bei adäquater Blutversorgung nicht heilen, solange die mechanische Belastung weiter anhält. Patienten mit einem plantaren Fußulkus müssen eine Druckentlastungsintervention erhalten. Entlastungsmöglichkeiten beinhalten auch Bettruhe, Gehstützen oder einen Rollstuhl. Spezielle Techniken wie z. B. der Vollkontaktgips (Total Contact Cast) sind sehr effektiv, wenn sie korrekt gefertigt und eng überwacht werden. Wegen des Risikos einer Verursachung neuer Ulzerationen müssen diese Techniken jedoch mit Vorsicht und durch erfahrenes Personal angewandt werden. Orthesen können in spezialisierten Zentren gefertigt werden. Vorfußläsionen können mit Vorrichtungen entlastet werden, die ein Gehen nur auf dem hinteren Abschnitt des Fußes gestatten, wie z. B. „Halbe Schuhe“ und „Fersen-Sandalen“. Diese Vorrichtungen gestatten wegen der Gangunsicherheit und der Notwendigkeit Gehstützen zu benutzen, allerdings nur kurze Gehstrecken. Deswegen werden meist Therapieschuhe mit speziellen druckentlastenden Bettungen verwendet.

Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. Lazzarini PA et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 Jun 8:e3650. doi: 10.1002/dmrr.3650. **(44)**

HINTERGRUND: Die Entlastungsbehandlung ist entscheidend für die Heilung von diabetesbedingten Fußgeschwüren (DFU). Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war die Bewertung der Wirksamkeit von Entlastungsmaßnahmen für Menschen mit DFU.

METHODEN: Wir suchten in PubMed, EMBASE, Cochrane-Datenbanken und Studienregistern nach allen Studien, die sich auf Entlastungsmaßnahmen bei Menschen mit DFU beziehen, um 14 klinische Fragen zu vergleichen. Zu den Ergebnissen gehörten abgeheilte Ulzera, plantarer Druck, belastende Aktivität, Adhärenz, neue Läsionen, Stürze, Infektionen, Amputationen, Lebensqualität, Kosten, Kosteneffizienz, Gleichgewicht, und anhaltende Heilung. Meta-Analysen wurden durchgeführt, wenn Ergebnisdaten aus Studien gepoolt werden konnten.

ERGEBNISSE: Von 19.923 gescreenten Studien wurden 194 in Frage kommende Studien identifiziert (47 kontrollierte, 147 nicht kontrollierte), 35 Meta-Analysen durchgeführt und 128 Evidenz Aussagen entwickelt. Wir fanden heraus, dass nicht abnehmbare Entlastungshilfsmittel wahrscheinlich zu einer höheren Abheilung von Geschwüren im Vergleich zu abnehmbaren Entlastungshilfsmittel führen (Risikoverhältnis [RR] 1,24, 95 %-CI 1,09–1,41; N = 14, n = 1.083). Außerdem sind sie in der Lage die Adhärenz zu erhöhen, die Kosteneffizienz zu steigern und Infektionen zu verringern, möglicherweise aber zu mehr neuen Läsionen führen.

Abnehmbare kniehohe Entlastungshilfsmittel zeigen keinen Unterschied bezüglich der Abheilung von Ulzera im Vergleich zu abnehmbaren knöchelhohen Entlastungshilfsmitteln (RR 1,00, 0,86–1,16; N = 6, n = 439). Kniehohe Entlastungshilfsmittel können zwar möglicherweise den plantaren Druck besser verringern im Vergleich zu knöchelhohen Entlastungshilfsmittel, werden aber auch weniger gern getragen als knöchelhohe. Jedes spezifische Entlastungshilfsmittel kann im Vergleich zu Schuhwerk die Heilung von Geschwüren verbessern (RR 1,39, 0,89–2,18; N = 5, n = 235), die Kosteneffizienz steigern, Infektionen und den Druck auf die Fußsohle verringern. Digitale Flexoren-Tenotomien zusammen mit Entlastungshilfsmitteln erhöhen die Zahl der abgeheilten Ulzera (RR 2,43, 1,05–5,59; N = 1, n = 16) und die anhaltende Heilung im Vergleich zu Hilfsmitteln alleine. Sie können den Druck auf die Fußsohle und Infektionen verringern, aber möglicherweise neue Transferläsionen verursachen. Achillessehnenverlängerung in Verbindung mit Entlastungshilfsmitteln erhöht wahrscheinlich die Zahl der abgeheilten Geschwüre (RR 1,10, 0,97–1,27; N = 1, n = 64) und die anhaltende Heilung im Vergleich zu den Entlastungshilfsmitteln alleine, erhöht aber wahrscheinlich das Risiko für neue Fersengeschwüre.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Nicht abnehmbare Entlastungshilfsmittel sind wahrscheinlich besser als alle anderen Entlastungsmaßnahmen zur Heilung der meisten plantaren DFU. Digitale Flexor-Tenotomien und Achillessehnenverlängerungen in Kombination mit Entlastungshilfsmitteln sind bei einigen spezifischen plantaren DFU-Lokalisationen überlegen. Ansonsten ist jede Entlastungsvorrichtung wahrscheinlich besser als therapeutisches Schuhwerk und andere nicht-chirurgische Entlastungsmaßnahmen zur Heilung der meisten plantaren DFU. Allerdings haben alle diese Interventionen eine geringe bis mäßige Beweissicherheit für ihre Ergebnisse, und es werden mehr qualitativ hochwertige Studien benötigt, um die Wirksamkeit der meisten Entlastungsmaßnahmen zu verbessern.

BEDEUTUNG FÜR DIE PRAXIS: Die wichtigste Schlussfolgerung aus dieser systematischen Übersichtsarbeit für die Praxis ist, dass einige Entlastungsmaßnahmen zur Heilung von DFU in der Praxis wahrscheinlich viel effektiver sind als andere. Zum Beispiel heilen nicht abnehmbare Entlastungshilfsmittel

wahrscheinlich mehr plantare DFU als fast alle anderen Entlastungsmaßnahmen. Digitale Beugesehnen-Tenotomien in Kombination mit Entlastungshilfsmitteln heilen wahrscheinlich ebenfalls mehr plantare DFU an den kleineren Zehen und Achillessehnenverlängerungen einige plantare Mittelfußköpfchen-DFU als Entlastungshilfsmittel allein. Jede Entlastungsvorrichtung wird wahrscheinlich mehr plantare DFU heilen als therapeutisches Schuhwerk oder eine andere nicht-chirurgische Entlastungsmaßnahme. Schließlich heilen auch Metatarsalkopfresektionen und Gelenkarthroplastiken mit Entlastungshilfsmitteln wahrscheinlich mehr plantare Metatarsalkopf-DFU bzw. plantare Hallux-DFU als Hilfsmittel alleine.

Unterschiedliche Typen desselben Entlastungshilfsmittels machen möglicherweise nur einen geringen Unterschied bei der Heilung, können aber zu Unterschieden bei anderen wichtigen Ergebnissen führen. Zum Beispiel scheinen verschiedene Arten von nicht abnehmbaren Hilfsmitteln kaum einen Unterschied bei der Heilung der plantaren DFU zu machen, aber nicht abnehmbare Gehhilfen verringern wahrscheinlich den plantaren Druck, neue Läsionen und Stürze und verbessern die Patientenzufriedenheit und Kosteneffizienz mehr als Total Contact Casts. Ebenso machen verschiedene Arten von abnehmbaren Hilfsmitteln wahrscheinlich kaum einen Unterschied bei der Heilung von Geschwüren, aber kniehohere Geräte führen wahrscheinlich zu einer stärkeren Verringerung des plantaren Drucks, der Aktivität und neuer Läsionen und sind kosteneffektiver, während knöchelhohe Geräte Stürze und anfängliche Kosten verringern und das Gleichgewicht, die Adhärenz und die Zufriedenheit verbessern können.

Schließlich gibt es für alle diese Interventionen nur eine geringe bis mittlere Sicherheit für ihre positiven Auswirkungen auf die Heilung von Geschwüren und typischerweise (sehr) geringe Sicherheit für ihre positiven oder schädlichen Auswirkungen auf andere Ergebnisse. Daher empfehlen wir, dass Kliniker Menschen mit DFU bei ihrer Betreuung helfen sollten, die positiven und negativen Auswirkungen verschiedener Entlastungsmaßnahmen und die Sicherheit der Belege für diese Auswirkungen zu berücksichtigen, wenn sie Entlastungsmaßnahmen auswählen. Daher empfehlen wir Klinikern, die Ergebnisse der aktualisierten IWGDF-Leitlinie zu Entlastungsmaßnahmen für Menschen mit DFU zu verwenden, um Menschen mit DFU in ihrer Versorgung bei der Auswahl der besten Entlastungsmaßnahme für diese Person zu unterstützen.

Kommentar: Dieses außerordentlich aufwendige Review und die Meta-Analyse wurde von der Internationalen Arbeitsgruppe Diabetischer Fuß (IWGDF) im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinien 2023 erstellt. Neu im Vergleich zu früheren Leitlinien ist die Darstellung, dass für Patienten, die nicht überzeugt werden können, ein nicht-abnehmbares Hilfsmittel zu tragen, was in Deutschland häufig die Regel ist, stabile konfektionierte Therapieschuhe mit Abrollsohle und diabetes-adaptierter Fußbettung eine klinisch ausreichend erscheinende Lösung für die Druckentlastung von plantaren Druckulzera darstellt. Eine eindeutige Überlegenheit für einen kniehohen abnehmbaren Walker liegt nicht vor. Die inzwischen gut dokumentierte Wertigkeit von Tenotomien bei Krallenzehen mit Zehenulzera wird nun auch in der Leitlinie entsprechend gewürdigt.

Studien zeigen, dass eine Vielzahl der Patienten mit plantaren Ulzera ihr verordnetes Hilfsmittel nicht regelmäßig trägt. Eine sorgfältige Beurteilung, ob

es dem Patienten möglich ist mit dem verordneten Hilfsmittel sicher zu gehen, ist immer notwendig. Diese klinische Beobachtung hat auch dazu geführt, dass sogenannte Vorfußentlastungsschuhe („halbe Schuhe“), mit alleiniger Belastungssohle im Rückfuß, kaum noch verwendet werden, da ältere Patienten damit selten sicher gehen können. Neben all diesen Faktoren ist aber auch die häufig unzureichende Qualität der Hilfsmittel, insbesondere der Diabetes-adaptierten Bettungen verantwortlich dafür, dass Ulzera nicht abheilen.

Es gibt mehrere Studien zur Effektivität des Total Contact Cast. Eine wegweisende Studie wurde von der Armstrong-Gruppe publiziert, die durch versteckte Aktivitätsmonitore im Cast nachwies, dass ein Zweisohlen-TCC im Schnitt nur während 28 % der täglichen Aktivität tatsächlich getragen wurde. Entsprechend dieser Erkenntnis wird inzwischen der nicht-abnehmbare Cast oder Walker favorisiert, wenn der Verdacht besteht, dass der zweisohlige Cast nicht konsequent getragen wird. Ein Problem stellt die aufwendige Herstellung von TCC und die potenzielle Komplikation von neu auftretenden Druckulzera dar, insbesondere im einschaligen TCC, der nicht direkt kontrolliert werden kann. Aus diesem Grund wird der TCC nicht überall eingesetzt, obwohl er als Goldstandard gilt (45).

Bisher hatte der Total Contact Cast in Deutschland noch keine weite Verbreitung gefunden. Aus eigener Erfahrung ist die Anfertigung aufwendig und muss von gut geschultem Personal durchgeführt werden. Inzwischen werden auch in Deutschland Kurse für das Erlernen der Total-Contact-Cast-Technik angeboten. Entscheidend scheint in erster Linie zu sein, dass der Patient das Entlastungshilfsmittel auch regelmäßig trägt.

13.5.2 Schützendes Schuhwerk

Schuhe, die die Fußdrücke unterhalb des Schwellenwertes für eine Ulzeration senken, sind für die Prävention sowohl eines Initial-, als auch eines Rezidiv-Ulkus von entscheidender Bedeutung. Patienten sollten niemals wieder Schuhe tragen, die bereits zu einem Ulkus führten.

Custom-made footwear designed for indoor use increases short-term and long-term adherence in people with diabetes at high ulcer risk. Keukenkamp Ret al., BMJ Open Diab Res Care. 2022;10:e002593. Doi:10.1136/bmjdr-2021-002593. (46)

HINTERGRUND: Patienten mit abgeheilten plantaren neuropathischen Druckulzera haben ein sehr hohes Rezidivrisiko, von 40 % bis 60 % innerhalb von 3 Jahren. Es konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass durch das Tragen von speziellem Schuhwerk und Fußbettungen dieses Risiko deutlich vermindert werden kann. Ein Hauptproblem stellte allerdings die häufig fehlende Akzeptanz der Schuhe durch die Patienten dar. Insbesondere im häuslichen Bereich werden häufig keine Schuhe oder leichte untaugliche Hausschuhe verwendet. Dies wirkt sich besonders bei älteren Patienten aus, da sie die überwiegende Zahl ihrer Schritte im Haus zurücklegen. Es gibt kaum Studien zu den Gründen, warum Patienten im Haus spezielles Schuhwerk nicht tragen. Es könnte daran liegen, dass das An- und Ausziehen schwerfällt und dass das Gewicht der Schuhe als zu schwer empfunden wird.

FRAGESTELLUNG: Die vorliegende Studie untersucht, ob durch Anfertigung spezieller Hausschuhe eine stärkere Nutzung im häuslichen Bereich gelingt unter Beibehaltung einer gleichwertigen Druckentlastung.

METHODIK: In dieser prospektiven Interventionsstudie wurden Diabetespatienten mit hohem Risiko für eine neuropathische Fußulzeration in 3 holländischen Fußambulanzen rekrutiert. Alle Patienten waren mit Maßschuhen und maßgefertigten Fußbettungen versorgt. Die Tragehäufigkeit der vorhandenen Schuhe wurde initial mittels eines Temperatursensor im Schuh und eines Schrittzählers am Gürtel erfasst. Bewegung außerhalb des Hauses und Fahrradfahren wurde durch die Patienten dokumentiert. Auf Basis einer Befragung von Patienten über gewünschte Eigenschaften eines Hausschuhes, entwickelte die Arbeitsgruppe einen maßgefertigten Hausschuh, der zudem auch eine gleichwertige Druckentlastung aufweisen sollte. Der Hausschuh war deutlich leichter, durch Verwendung einer Sohle aus leichtem Material und weitgehende Verwendung von Filz oder Mikrofaser statt Leder. Außerdem besaß er Reiß- und Klettverschlüsse zum schnelleren Aus- und Anziehen. Die maßgefertigte Fußbettung entsprach den bisher verwendeten Fußbettungen. Die Druckentlastung wurde mittels Druckmessung im Schuh nachgewiesen und ggf. nachgebessert. Ein Monat und 12 Monate nach Erhalt der Hausschuhe wurde die Tragehäufigkeit der Schuhe erneut über 7 Tage überprüft. Nach 3 Monaten erhielten die Teilnehmer einen Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Schuhversorgung. Die Patientengruppe, die initial weniger als 80 % der durchgeführten Schritte im Haus mit den verschriebenen Schuhen durchgeführt hatte, wurde als „Niedrige Adhärenzgruppe (NA)“ separat ausgewertet.

ERGEBNISSE: 31 Teilnehmer nahmen an der gesamten prospektiven Studie teil, es gab 3 drop-outs. 23 Teilnehmer trugen ihre Schuhe initial weniger als 80 % im Haus (NA) und 8 Patienten mehr als 80 % (HA). Das mittlere Alter betrug 69 Jahre. 24 Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes und 13 (42 %) waren Frauen. Bei den NA-Patienten kam es zu einem signifikanten Anstieg der Gesamttragedauer der Maßschuhe von 65 % (Baseline) auf 77 % nach einem Monat und 87 % nach 12 Monaten. Die Tragedauer innerhalb des Hauses stieg signifikant bei der NA-Gruppe nach Versorgung mit speziellen Hausschuhen von initial 48 % auf 71 % nach 1 Monat und auf 77 % nach 12 Monaten. Die Zeitdauer des täglichen Tragens von Straßenschuhen und Hausschuhen war nahezu gleich, mit 5,7 Stunden für Hausschuhe und 5,4 Stunden für Straßenschuhe nach 12 Monaten.

In der Gruppe der Patienten mit initial bereits hoher Adhärenz für das Tragen von Schuhen im Haus, blieb die Tragedauer nach Versorgung mit Hausschuhen weiter hoch. Die speziellen Hausschuhe wurden in beiden Gruppen so gut wie nie außerhalb des Hauses benutzt (0–2 %). Die plantaren maximalen Druckwerte waren vergleichbar bei den beiden Schuhtypen. Es kam insgesamt bei 8 der 31 Teilnehmer zu einem Rezidivulcus. Ein Ulcus war durch eine Verletzung durch den Reißverschluss eines Hausschuhes verursacht.

Die Teilnehmer waren insgesamt sehr zufrieden mit den neuartigen Hausschuhen, 79 % waren zufrieden oder sehr zufrieden, aber nur 43 % betrachteten die Schuhe als hübsch. Die meisten dieser holländischen Patienten wären bereit für den Erhalt solcher Schuhe einen Betrag bis 100 € selbst zu zahlen.

DISKUSSION: Dies ist die erste prospektive Studie zur Tragehäufigkeit von Maß-Hauschuhen bei Patienten mit sehr hohem Risiko für ein Rezidiv eines diabetischen Fußulkus. Es konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten im Haus eine niedrige Tragedauer von Straßen-Maßschuhen aufweist. Da die Mehrzahl der täglichen Schritte im Haus erfolgt, wie auch frühere Studien bereits zeigten, ist die Versorgung mit speziellen Hauschuhen von großer Bedeutung. Trotz der Zunahme der Tragedauer im Haus und dem Nachweis der Effektivität der Druckentlastung durch die verwendeten Schuhe kam es bei 26 % der Patienten innerhalb eines Jahres zu einem Rezidivulkus. Die Autoren führen dies auf die nicht hundertprozentige Tragedauer zurück – „jeder Schritt ohne Schutz könnte einer zu viel sein“. Andererseits könnte die Reduktion der maximalen Druckbelastung auf 200 kPa für Patienten mit hoher Aktivität zu gering sein.

Kommentar: Die effektive Druckentlastung bei Patienten mit neuropathischem Fußsyndrom ist eine der schwierigsten Aufgaben, sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung von plantaren Druckulzera. Die Arbeitsgruppe von Sicco Bus stellt in ihrer Studie sowohl die Bedeutung von speziellen Hausschuhen als auch eine konkrete Lösung vor. Bei älteren Patienten ist die adäquate Versorgung mit Hausschuhen wichtiger als die mit Straßenschuhen. Erfreulicherweise wird in Deutschland eine initiale Versorgung mit 2 Paar Straßenschuhen und einem Paar Hausschuhe durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die Prinzipien der Schuhverschreibung für diabetische Patienten basieren eher auf ausreichendem Raum im Schuh und geeigneter Fußbettung, denn auf biomechanischer, orthopädischer Korrektur. Eine abgestufte Vorgehensweise für die Schuhverschreibung wird von der Fußdeformität des Patienten und seinem Aktivitätsniveau abhängig gemacht. Je ausgeprägter die Deformität und je höher der Aktivitätsgrad sind, umso komplexer ist der Aufbau des Schuhs zur Reduktion des Verletzungsrisikos. Da Zehendeformitäten (z. B. Krallenzehen) häufig sind, ist immer ausreichend Raum im Zehenbereich wichtig. Dies erfordert oft besonders weite Schuhe. Die Oberseite mancher Spezialschuhe kann so geformt werden, dass dorsale Deformitäten darin Platz finden. Patienten mit einem aktiven Lebensstil haben ein beträchtlich höheres Fußverletzungsrisiko, als Individuen mit vorwiegend sitzender Lebensweise.

Die Palette der protektiven Schuhe reicht von üblichen Sportschuhen mit weichen Innensohlen für Patienten mit minimalen/mäßigen Deformitäten und geringen/mittleren Aktivitätsgraden bis zu Maßschuhen, Orthesen, Entlastungspolsterung in der Brandsohle oder Schuhen mit versteifter Rolle für Patienten mit signifikanten Deformitäten und/oder mäßigen bis hohen Aktivitätsgraden. Hierbei hat sich das abgestufte Versorgungsschema der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der DDG, das in Zusammenarbeit mit dem Bundesinnungsverband für Orthopädieschuhtechnik und dem Beratungsausschuss der Orthopäden bearbeitet wurde, bewährt (www.ag-fuss-ddg.de).

Für mäßig ausgeprägte Formen von Deformitäten sind konfektionierte Diabetes-Schutzschuhe mit flacher, konfektionierter Fußbettung meist effektiv. Bei starken Deformitäten und ausgeprägten Druckbelastungen wird häufig eine diabetes-adaptierte Fußbettung, mit Modellierung entsprechend der Fußsohle, zur effektiven Druckentlastung verwendet.

Kommentar: Zwei Studien, aus den Niederlanden (47) und den USA (48) zeigten, dass Fußbettungen, die unter Berücksichtigung des plantaren Fußdruckes gefertigt wurden, konventionellen Bettungen nach reinem Schaumabdruck überlegen sind. Die Fertigungsweisen der Fußbettungen in den USA unterscheiden sich deutlich von den handwerklich gefertigten Fußbettungen in Deutschland und den Niederlanden. In der Regel werden die Bettungen in den USA von wenigen „industriell“ arbeitenden Herstellern nach Schaumabdruck gefertigt. Die Autoren führen in ihrer Diskussion an, dass sie ganz bewusst nicht die Effektivität ihrer computerassistierten Fertigung im Vergleich zur handwerklichen Fertigung untersucht haben. Entsprechende Studien hierzu liegen auch nicht vor.

Die Wertigkeit der handwerklich gefertigten Bettung in der niederländischen Studie ist nachgewiesen. Entsprechend meinen persönlichen Erfahrungen mit deutschen handgefertigten Bettungen sind diese meist auch effektiv, insbesondere bei einer intensiven Kooperation zwischen Fußarzt und Orthopädie-schuhmeister. Dennoch sehen wir häufig auch handgefertigte diabetes-adaptierte Fußbettungen, die nicht den Eindruck erwecken, dass eine besondere Anpassung an den Fuß erfolgt ist. Entsprechend den vorliegenden Studien aus den Niederlanden und den USA ist eine Druckmessung zum Nachweis der Effektivität routinemäßig notwendig. Wenn es uns dann noch gelingt, dass die Fußbettungen von den Patienten auch regelmäßig getragen werden, wäre eine deutliche Reduktion der Rezidivulzera wahrscheinlich, womit auch eine erhebliche Kostenreduktion erreicht würde.

Eine weitere außerordentlich wichtige Auswertung der Studie aus der Gruppe von Sicco Bus (47) quantifizierte erstmals Risiken für das Auftreten von Rezidivulzera, unter Berücksichtigung vieler demographischer und krankheits-spezifischer Faktoren. Zusätzlich wurden aber auch die Schuhversorgung, die Druckbelastung und vor allem das Tragen von effektivem Schuhwerk berücksichtigt. Die Studie beweist, dass wirksames Schuhwerk und das Behandeln von nichtulzerativen Hautläsionen effektive Maßnahmen sind, um dieses erhebliche Risiko für unsere Patienten zu verringern. Außerdem zeigt sich hier, dass bei einer solchen Hochrisikogruppe wesentlich häufiger Fußuntersuchungen als derzeit üblich, notwendig sind und dass eine enge Anbindung an eine spezialisierte Ambulanz entscheidend sein dürfte, die Rate an Rezidivulzera zu verringern.

Bei signifikanter Deformität (wie z. B. Mittelfußkollaps bei der Neuro-Osteoarthropathie) kann eine Entlastungssorthese notwendig werden. Nach einer Minoramputation sind protektive Schuhe oder eine Orthese eventuell erforderlich. Die Schuhe sollten gemeinsam vom Hersteller, z. B. Orthopädie-schuhmacher, zusammen mit dem Verordner, z. B. Diabetologe, in spezialisierten Behandlungseinrichtungen für Diabetiker mit Fußläsionen, abgegeben werden. Beiden muss klar sein, dass sich bei einer Person mit einer Neuropathie alle Schuhe „gut anfühlen“, selbst wenn die Schuhe zu klein sind. Auch in geübten Händen muss das schützende Schuhwerk regelmäßig überprüft werden, um effektiv zu sein. Die Schuhe und insbesondere die Fußbettungen sollten auf Verschleiß kontrolliert und wenn nötig ersetzt werden (eventuell mehrfach pro Jahr). Die Materialien, die zur Druckentlastung verwendet werden, verlieren oft mit der Zeit ihre Rückstellungskraft und damit die Entlastung, gerade in den besonders druckbelasteten Fußregionen.

Ein standardisiertes Qualitätsmanagement für die schuhtechnische Versorgung des diabetischen Fußes ist daher zwingend erforderlich, insbesondere für die individuell handwerklich gefertigten diabetes-adaptierten Fußbettungen und Maßschuhe. Entsprechend den oben diskutierten Studien ist eine plantare Druckmessung zur Qualitätssicherung in Zukunft unerlässlich. Entsprechende Überarbeitungen der Vorgaben zur Schuhversorgung sollten vonseiten der Krankenkassen und der ärztlichen Leitungen vorgenommen werden.

Die Compliance ist ebenfalls ein bedeutsames Problem und die Patienten tragen oft, trotz Verordnung von speziellem Schuhwerk, ihre konventionellen Schuhe weiter. Dies ist wahrscheinlich eine der Hauptursachen für die häufig fehlende Effektivität der Druckentlastung. Die Patienten sollten ebenfalls wissen, dass das Tragen adäquater Schuhe eine lebenslange Verpflichtung darstellt. Deshalb sollten sie zwischen verschiedenen Schuhen auswählen können, die ihren modischen Bedürfnissen entsprechen.

Falls das Schuhwerk wiederholte Ulzerationen nicht verhindert, muss entweder der Aktivitätsgrad des Patienten drastisch eingeschränkt oder an einen chirurgischen Eingriff gedacht werden. Verfahren, wie metatarsale Osteotomien, können hier zur Anwendung kommen.

State of the art design protocol for custom made footwear for people with diabetes and peripheral neuropathy. Bus SA et al., Diabetes Metab Res Rev. 2020;36 Suppl 1:e3237. **(49)**

Leider ist auch heutzutage die Anfertigung von druckentlastendem Schuhwerk nicht standardisiert und überwiegend abhängig von den handwerklichen Erfahrungen der Orthopädieschuhmacher, oft ohne Berücksichtigung der bereits vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

In diesem außerordentlich komplexen Review erfasst die Arbeitsgruppe von Sacco Bus die derzeit vorhandene Evidenz für die Anfertigung von druckentlastenden Schuhen für Menschen mit diabetischem Fuß. Es werden Behandlungsempfehlungen für die Versorgung von 14 verschiedenen Fußproblemen ausführlich dargestellt. Die Autoren wollen mit dieser Darstellung erreichen, dass standardisierte Protokolle für die Anfertigung dieser Schuhe verwendet werden, damit in Zukunft die inzwischen vorhandene wissenschaftliche Evidenz auch berücksichtigt wird.

Kommentar: Daten zur Wirksamkeit von Schuhen bei Diabetikern waren bis vor kurzem rar und die Qualität der älteren Studien wurde kritisch bewertet. Umso erfreulicher ist es, dass im Jahr 2013 und 2014 wegweisende Studien (47,48) hierzu veröffentlicht wurden. Die Bedeutung einer adäquaten Schuhversorgung war aus meiner Sicht immer unbestritten und wurde durch diese publizierten Studien eindrucksvoll bestätigt. Dennoch sind wir von einer guten Schuhversorgung derzeit noch weit entfernt, da die handwerkliche Versorgung derzeit nicht standardisiert und evidenz-basiert ist. Möglicherweise ist die komplexe Ausarbeitung der Evidenz im obigen Review **(49)**, mit konkreten Handlungsanweisungen für die Anfertigung, ein Meilenstein hin zu einer besseren Schuhversorgung der Patienten mit diabetischem Fuß.

13.6 Prävention und Behandlungsprinzipien beim diabetischen Fußsyndrom

13.6.1 Prävention diabetischer Fußulzerationen

Die Physiologie und Pathophysiologie der Abheilung chronischer Ulzera ist komplex, insbesondere beim diabetischen Ulkus, aufgrund der unterschiedlichen Genese der Ulzera.

A stretchable wireless wearable bioelectronic system for multiplexed monitoring and combination treatment of infected chronic wounds. Shirzaei Sani E et al., Sci Adv. 2023 Mar 24;9(12):eadf7388. doi: 10.1126/sciadv.adf7388. Epub 2023 Mar 24. (50)

Chronische, nicht heilende Wunden sind eine der wichtigsten und rapide zunehmenden Komplikationen auf der ganzen Welt. Die derzeitigen Therapien erfordern häufig chirurgische Eingriffe, während Missbrauch und falsche Anwendung von therapeutischen Medikamenten häufig zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Hier stellen wir ein tragbares bioelektronisches System vor, das drahtlos und kontinuierlich die physiologischen Beschaffenheiten des Wundbetts über ein speziell entwickeltes multiplexes multimodales elektrochemisches Biosensor-Array überwacht und eine nicht-invasive Kombinationstherapie durch kontrollierte entzündungshemmende antimikrobielle Behandlung und elektrisch stimulierte Geweberegeneration anwendet. Das tragbare Pflaster ist vollständig biokompatibel, mechanisch flexibel, dehnbar und legt sich während des gesamten Heilungsprozesses angenehm an die Wunde an. Echtzeit-Stoffwechsel- und Entzündungsüberwachung in einer Reihe präklinischer in-vivo-Experimente zeigte eine hohe Genauigkeit und elektrochemische Stabilität des tragbaren Pflasters für multiplexe räumliche und zeitliche Wundbiomarker-Analyse. Die Kombinationstherapie ermöglichte eine erheblich beschleunigte Heilung chronischer Hautwunden in einem Nagetiermodell.

Adherence and the Diabetic Foot: High Tech Meets High Touch? Sraas Het al., Armstrong DG.Sensors (Basel). 2023 Aug 3;23(15):6898. doi: 10.3390/s23156898. (51)

Diabetische Fußgeschwüre, die eine häufige Komplikation von Diabetes sind, können negative Auswirkungen auf die physische und psychische Gesundheit einer Person haben, einschließlich des Risikos einer Depression. Patienten, die unter Depressionen leiden, gehen seltener der diabetischen Fußpflege nach, wodurch sich das Risiko der Entwicklung von Geschwüren erhöht. Durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) ist die häusliche Patientenpflege jedoch einfacher geworden, was die Therapietreue erhöht. Um besser zu verstehen, wie neue Technologien, einschließlich Algorithmen für maschinelles Lernen und tragbare Sensoren, die Therapietreue der Patienten und die Behandlungsergebnisse verbessern, haben wir die Literatur bezüglich verschiedener Sensortechnologien, darunter SmartMat und Siren Care Socken für Temperatur, SurroSense Rx/Orpyx für den Druck und Orthotimer für die Adhärenz durchsucht. Eine erste Suche ergab 143 von Experten begutachtete Manuskripte, aus denen insgesamt 10 Manuskripte für die weitere Analyse ausgewählt wurden. Wir untersuchten den potenziellen Nutzen von personalisierten Inhalten und klinischer Unterstützung für Personen, die mobile

Gesundheitsmaßnahmen erhalten. Diese Ergebnisse können dazu beitragen, den aktuellen und zukünftigen Nutzen fortschrittlicher Technologien zur Verbesserung der Therapieadhärenz und der Therapieergebnisse zu verbessern, insbesondere im Zusammenhang mit der Diabetesbehandlung und dem Zusammenhang zwischen Verhalten und Komplikationen bei Diabetes, wie z. B. diabetische Fußgeschwüre.

Evaluation of the Effectiveness of Remote Foot Temperature Monitoring for Prevention of Amputation in a Large Integrated Health Care System.

Littman AJ et al., *Diabetes Care*. 2023 Aug 1;46(8):1464–1468. doi:10.2337/dc22–1492. (52)

ZIEL: Wir untersuchten die Wirksamkeit der Fernüberwachung der Fußtemperatur (RTM) im Gesundheitssystem von Veterans Affairs.

FORSCHUNGSDESIGN UND METHODEN: Wir führten eine retrospektive Kohortenstudie durch, die 924 in Frage kommende Patienten einschloss, die zwischen 2019 und 2021 in die RTM aufgenommen worden waren und die bis zu 3:1 mit 2.757 nicht eingeschriebenen Vergleichspatienten gematcht wurden. Wir verwendeten konditionale Cox-Regression zur Schätzung der bereinigten ursachenspezifischen Hazard Ratios (aHRs) und 95 %-CIs für die Amputation der unteren Extremitäten (LEA) als primäres Ergebnis und für Krankenhausaufenthalte aller Art und Tod als sekundäre Ergebnisse.

ERGEBNISSE: RTM war nicht mit der Inzidenz von LEA (aHR 0,92, 95 %-CI 0,62–1,37) oder Krankenhausaufenthalten aller Art (aHR 0,97, 95 %-CI 0,82–1,14) assoziiert, war aber invers (reduziertes Risiko) mit dem Tod assoziiert (aHR 0,63, 95 %-CI 0,49–0,82).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese Studie liefert keinen Beleg dafür, dass RTM das Risiko für LEA oder Krankenhausaufenthalte aller Ursachen bei Personen mit diabetischen Fußgeschwüren in der Vorgeschichte verringert.

Hotspots: Adherence in home foot temperature monitoring interventions for at-risk feet with diabetes-A narrative review. Jones PJ et al., *Diabet Med*. 2023 Oct;40(10):e15189. doi:10.1111/dme.15189. Epub 2023 Jul 28. (53)

HINTERGRUND: Die häusliche Fußtemperaturüberwachung (HFTM) wird für Personen mit mäßigem bis hohem Ulkusrisiko empfohlen. Wenn ein Temperaturunterschied von mehr als 2,2 Grad zur Gegenseite gemessen wird sollen die Patienten sich medizinisch untersuchen lassen und die täglichen Schritte um 50 % reduzieren. Wir untersuchten die Einhaltung dieser Empfehlung bei der Feststellung eines wiederkehrenden Hotspots.

METHODEN: PubMed und Google Scholar wurden bis zum 9. Juni 2023 durchsucht nach englischsprachigen, von Experten begutachteten HFTM-Studien, die über die Einhaltung von HFTM, tägliche Schrittreduktion oder Benachrichtigung von medizinischem Personal (HCP) nach Hotspots berichteten. Die Suche ergab 1.030 Ergebnisse, von denen 28 in die engere Wahl kamen und 11 eingeschlossen wurden.

ERGEBNISSE: Die typische Adhärenz bei HFTM-Studienteilnehmern für > 3 Tage pro Woche lag bei 61–93 % oder für > 80 % der Studiendauer bei 55,6–83,1 %. Die Überwachung der Fußtemperaturen > 50 % der Studiendauer war mit einem verringerten Ulkusrisiko (Odds Ratio: 0,50, $p < 0,001$) in einer

Studie (= 173) verbunden, aber eine zusätzliche Risikominderung für > 80 % Adhärenz wurde nicht gefunden. Die Zahl der Studienabbrecher lag bei 5,2 % (Smartmats); 8,1 % (Sockensensor) und 4,8–35,8 % (Infrarot-Thermometer). Nur 16,9–52,5 % der Teilnehmer benachrichtigten medizinisches Personal, wenn ein Hotspot entdeckt wurde. Objektiver Nachweis der Einhaltung der 50%-igen Reduzierung der täglichen Schritte bei Erkennung eines Hotspots war auf eine Studie beschränkt, in der die durchschnittliche Schrittreduktion bei 51,2 % lag und mit einem Schrittzähler gemessen wurde.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Verringerung des Ulkusrisikos durch HFTM ist nur unzureichend bekannt, da nur die Hälfte der Teilnehmer medizinisches Personal über wiederkehrende Hotspots informiert und die Anzahl der reduzierten täglichen Schritte weitgehend unbekannt ist. Die HFTM-Treue und der Abbruch sind unterschiedlich und es bedarf weiterer Forschung, um die Faktoren zu bestimmen, die die Teilnahme und die Zuverlässigkeit beeinflussen.

Kommentar: Die Messung der Temperatur der Fußsohle ermöglicht, entsprechend verschiedenen älteren Interventionsstudien, nicht nur die Vorhersage von Rezidivulzera, sondern auch eine signifikante Reduktion des Auftretens von Ulzera. Eine Studie aus 2017 (54) mit einer automatisch messenden und sendenden Temperatur-Fußmatte, erbrachte neue Daten zur Genauigkeit und Anwendbarkeit dieser Methode. Aus meiner Sicht könnte dies eine außerordentlich wichtige Methode zur Reduzierung der erheblichen Morbidität durch Rezidivulzera bei Hochrisikopatienten werden. Dennoch kam diese Methode bisher kaum zur Anwendung. Dies liegt an Schwierigkeiten, die Temperatur des Fußes dauerhaft regelmäßig zu erfassen und die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zu ziehen (55). Die beiden neuen obigen Studien (**52,53**) zeigen auch auf, dass vor allem die fehlende Umsetzung therapeutischer Maßnahmen nach Entdeckung eines Hotspots die Wirksamkeit dieser Methode einschränkt. Es ist daher noch nicht absehbar, ob und wann die Methode marktreif werden wird.

Re-Ulceration Is Common in Persons with Diabetes and Healed Foot Ulcer After Participant-Driven Education in Group: A Randomized Controlled Trial. Annersten Gershater M et al., Adv Wound Care (New Rochelle). 2023 Mar;12(3):117-126. doi: 10.1089/wound.2021.0007. Epub 2022 Mar 22. (**56**)

ZIELSETZUNG: Vergleich der Anzahl der ulkusfreien Tage innerhalb von 24 Monaten bei Personen mit Diabetes und einem geheilten Fußgeschwür unterhalb des Knöchels, die mit angepassten therapeutischen Schuhen versorgt wurden, die Standardinformationen erhielten und an einer Gruppenschulung teilnahmen, im Vergleich zu Standardinformationen allein.

METHODEN: In einer randomisierten, kontrollierten Studie sollte die Anzahl der ulkusfreien Tage nach teilnehmerorientierter Gruppenschulung zusätzlich zur Standardinformation im Vergleich zu alleinigen Standardinformationen untersucht werden. Die für die Behandlung erforderliche Anzahl (N = 174) wurde nicht erreicht, da nur 138 Personen mit Diabetes und zuvor abgeheiltem Fußulkus rekrutiert wurden (Altersmedian 63 Jahre [34–79], 101 Männer/37 Frauen).

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden 138 Personen rekrutiert, von denen 107 (77,5 %) die Studie abschlossen, 7 (5 %) brachen die Studie ab und 12 (9 %) verstarben. Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde zwischen der

Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nach 6, 18 oder 24 Monaten gefunden. Nach 12 Monaten hatten mehr Patienten in der Interventionsgruppe ein Geschwür entwickelt. 77 Teilnehmer (56 %) entwickelten neue Fußgeschwüre, unabhängig von Seite und Ort. Die Entwicklung von einem Ulkus trat bei 36 Teilnehmern auf, zwei Ulzera bei 19, und 22 Teilnehmer entwickelten drei Geschwüre. 48 Teilnehmer blieben während der 24-monatigen Nachbeobachtung ulkusfrei (35 %). Der Median der ulkusfreien Tage bis zum ersten Ulkus lagen bei 368 (4–720); bis zum zweiten Ulkus 404 (206–631); und bis zum dritten Geschwür, 660 (505–701) Tage. Die Teilnehmer trugen bei 88 % der Nachuntersuchungen die verordneten therapeutischen Schuhe.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Ein Drittel der Teilnehmer blieb 24 Monate lang frei von Geschwüren. Die Patientenschulung in Gruppen führte nicht zu besseren Ergebnissen als die Standardinformationen in dieser Studie, die nicht ausreichend aussagekräftig war. Diese Studie verdeutlicht die Herausforderungen bei der Durchführung vergleichender Präventionsstudien dieser Patientengruppe mit hoher Komorbidität. Weitere Studien sind erforderlich, um die Auswirkungen von Interventionen auf die Ulzeration bei Personen mit abgeheiltem Fußgeschwür zu bewerten.

Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). Bus SA et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 Jun 11:e3651. doi: 10.1002/dmrr.3651. (57)

ZIELE: Dies ist die Leitlinie 2023 der Internationalen Arbeitsgruppe für den diabetischen Fuß zur Prävention von Fußgeschwüren bei Menschen mit Diabetes, welche die Leitlinie von 2019 aktualisiert. Diese Leitlinie richtet sich an Kliniker und anderes medizinisches Fachpersonal.

MATERIALIEN UND METHODEN: Wir folgten der Methode Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, um klinische Fragen und kritisch wichtige Ergebnisse im PICO-Format, um eine systematische Überprüfung der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur, gegebenenfalls einschließlich Meta-Analysen, durchzuführen und um Empfehlungen und deren Begründung zu verfassen. Die Empfehlungen beruhen auf der Qualität der in der systematischen Übersicht gefundenen Evidenz, auf Expertenmeinungen, wenn keine (ausreichenden) Beweise vorlagen und auf einer Abwägung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen einer Intervention, sowie Patientenpräferenzen, Kosten, Gerechtigkeit, Durchführbarkeit und Anwendbarkeit.

ERGEBNISSE: Wir empfehlen Personen mit Diabetes, die ein sehr geringes Risiko für Fußgeschwüre haben, jährlich auf den Verlust des Schutzgefühls und die periphere Arterienerkrankung und Personen mit höherem Risiko häufiger zu untersuchen und zusätzliche Risikofaktoren zu erheben. Zur Vorbeugung von Fußgeschwüren sollten gefährdete Personen über eine angemessene Fußselbstpflege aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, nicht ohne geeigneten Fußschutz zu gehen und jede präluzerative Läsion am Fuß zu behandeln. Weisen Sie Menschen mit mittlerem bis hohem Risiko, die an Diabetes erkrankt sind, auf das Tragen von passendem, akkommodierendem, therapeutischem Schuhwerk hin und erwägen Sie deren Hauttemperatur zu überwachen. Verschreiben Sie therapeutisches Schuhwerk, das nachweislich den Druck auf die Fußsohle beim Gehen reduziert, um das Wiederauftreten von Fußgeschwüren zu verhindern. Ziehen Sie in Erwägung, Menschen mit

geringem bis mäßigem Risiko zur Teilnahme an einem Fußknöchel-Übungsprogramm aufzufordern, um die Risikofaktoren für Geschwüre zu reduzieren. Klären Sie den Risikopatienten dahingehend auf, dass eine maximale Aktivität von 1.000 Schritten/Tag im Hinblick auf das Ulkusrisiko wahrscheinlich sicher ist. Bei Menschen mit einer nicht starren Hammerzehe mit präulzerativer Läsion sollte eine Beugesehnen-Tenotomie erfolgen. Wir empfehlen, keine Nervendekompressionsverfahren anzuwenden, um Fußgeschwüre zu verhindern. Verordnen Sie Integrierte Fußpflege für Diabetiker mit mittlerem bis hohem Risiko, um (erneute) Ulzerationen zu verhindern.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese Empfehlungen sollen allen medizinischen Berufsgruppen dabei helfen eine bessere Versorgung von Menschen mit Diabetes, bei denen ein Risiko für Fußulzerationen besteht, zu gewährleisten, um die Zahl der ulkusfreien Tage zu erhöhen und die Belastung der Patienten und des Gesundheitswesens durch diabetesbedingte Fußkrankheiten zu minimieren.

Prevention of foot ulcers in persons with diabetes at risk of ulceration: A systematic review and meta-analysis. van Netten JJ et al., *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 May 27:e3652. doi: 10.1002/dmrr.3652. **(58)**

ZIELE: Die Prävention von Fußgeschwüren bei Menschen mit Diabetes ist wichtig, um die erhebliche Belastung für den Einzelnen und die Gesundheitsressourcen zu verringern. Eine umfassende Analyse der berichteten Interventionen ist erforderlich, um die Fachkräfte im Gesundheitswesen besser über wirksame Prävention zu informieren. Das Ziel dieses systematischen Reviews und Meta-Analyse ist es, die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Prävention von Fußgeschwüren bei Personen mit Diabetes, die ein entsprechendes Risiko aufweisen, zu prüfen.

MATERIALIEN UND METHODEN: Wir durchsuchten die verfügbare wissenschaftliche Literatur in PubMed, EMBASE, CINAHL, Cochrane-Datenbanken und Studienregistern nach Originalstudien zu präventiven Maßnahmen. Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien kamen für die Auswahl in Frage. Zwei unabhängige Gutachter bewerteten das Risiko einer Verzerrung bei kontrollierten Studien und extrahierten die Daten. Eine Meta-Analyse (unter Verwendung der statistischen Methode von Mantel-Haenszel und Modellen mit zufälligem Effekt) wurde durchgeführt, wenn mehr als 1 RCT verfügbar war, der unsere Kriterien erfüllte. Evidenzaussagen, einschließlich die Sicherheit der Evidenz, wurden nach GRADE formuliert.

ERGEBNISSE: Von den 19.349 gescreenten Datensätzen wurden 40 kontrollierte Studien (davon 33 randomisierte kontrollierte Studien [RCTs]) und 103 nicht kontrollierte Studien eingeschlossen. Wir fanden mit mäßiger Sicherheit Hinweise darauf, dass die Temperaturüberwachung (5 RCTs; Risikoverhältnis [RR]: 0,51; 95 %-CI: 0,31–0,84) und druckoptimiertes therapeutisches Schuhwerk oder Einlagen (2 RCTs; RR: 0,62; 95 %-CI: 0,26–1,47) wahrscheinlich das Risiko eines erneuten Auftretens von Fußgeschwüren bei Menschen mit Diabetes mit hohem Risiko reduzieren. Außerdem fanden wir Hinweise mit geringer Sicherheit, dass eine strukturierte Schulung (5 RCTs; RR: 0,66; 95 %-CI: 0,37–1,19), therapeutisches Schuhwerk (3 RCTs; RR: 0,53; 95 %-CI: 0,24–1,17), Flexoren-Tenotomie (1 RCT, 7 nicht kontrollierte Studien, keine Meta-Analyse) und integrierte Versorgung (3 RCTs; RR: 0,78; 95 %-CI:

0,58–1,06) das Risiko von Fußulzerationen bei Menschen mit Diabetes, die ein Risiko für Fußulzerationen haben, reduzieren können.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Für Menschen mit Diabetes, die ein Risiko für Fußulzeration haben, sind verschiedene Maßnahmen mit nachgewiesener Wirksamkeit verfügbar, darunter die Temperaturüberwachung, (druckoptimiertes) therapeutisches Schuhwerk, strukturierte Schulung, Flexoren-Tenotomie und integrierte Fußpflege. Da in den letzten Jahren kaum neue Interventionsstudien veröffentlicht wurden, sind mehr Anstrengungen zur Erstellung von qualitativ hochwertigen RCTs notwendig, um die Evidenzbasis weiter zu verbessern. Dies ist besonders für pädagogische und psychologische Interventionen, für integrierte Versorgungsansätze für Personen mit hohem Ulkusrisiko und für Interventionen, die sich speziell an Personen mit geringem bis mittlerem Ulkusrisiko richten, erforderlich.

13.6.2 Behandlung diabetischer Fußulzerationen

Die meisten der bisher publizierten Vergleichsstudien zur Behandlung diabetischer Ulzera sind aufgrund methodischer Mängel, sowie meist kleiner Fallzahlen, in ihrer Aussagekraft beschränkt. Débridement avitaler Gewebeteile, Infektionskontrolle, Druckentlastung, lokale Wundbehandlung und die Therapie vorliegender Gefäßerkrankungen gelten als essentielle Komponenten einer multifaktoriellen Behandlung diabetischer Fußulzera.

Adherence to limiting weight-bearing activity in patients with diabetic foot ulcers: A qualitative study. Hancox JE et al., *Int Wound J.* 2023 Jun 13. doi: 10.1111/iwj.14282. (59)

Patienten mit diabetischen Fußgeschwüren wird empfohlen, die Belastung einzuschränken, damit die Geschwüre abheilen. Die Patienten missachten diesen Rat oft, wobei die Gründe noch nicht vollständig geklärt sind. Diese Studie untersuchte (1) die Erfahrungen der Patienten, die die Ratschläge erhielten und (2) die Faktoren, die die Ratschläge beeinflussen. Es wurden halbstrukturierte Interviews mit 14 Patienten mit diabetischen Fußgeschwüren geführt. Die Interviews wurden transkribiert und mittels induktiver thematischer Analyse analysiert. Die Ratschläge zur Einschränkung der gewichtsbelastenden Aktivität wurden von den Patienten als direktiv, allgemein und im Konflikt mit anderen Prioritäten beschrieben. Rapport, Einfühlungsvermögen und Rationalität unterstützten die Aufnahmebereitschaft für die Ratschläge. Hindernisse und Erleichterungen für die Einschränkung der gewichtstragenden Aktivität waren die Anforderungen des täglichen Lebens, Freude an der Bewegung, Identität als Kranker/Behinderter und Belastung, Depression, Neuropathie/Schmerzen, gesundheitliche Vorteile, Angst vor negativen Folgen, positives Feedback, praktische Unterstützung, Wetter und aktive/passive Rolle bei der Genesung. Es ist wichtig, dass Angehörige der Gesundheitsberufe darauf achten, wie die Ratschläge zur Einschränkung gewichtstragender Aktivitäten kommuniziert werden. Wir schlagen einen stärker personenzentrierten Ansatz vor, bei dem die Ratschläge auf die spezifischen Bedürfnisse des Individuums eingehen und Prioritäten und Einschränkungen der Patienten diskutiert werden.

(Wund-) Management beim diabetischen Fuß (DFS). M. Eckhard, G. Engels *Die Diabetologie*, vol. 19, no. 8, pp. 907-930, 2023, doi.org/10.1007/s11428-023-01104-6. (60)

Zu glauben, das diabetische Fußsyndrom (DFS) sei nur eine Wunde am Fuß eines an Diabetes erkrankten Menschen, verkennt die Komplexität und Tragweite dieser multifaktoriellen Komplikation einer Diabeteserkrankung. Das DFS geht mit relevanten Einschränkungen bis hin zu Amputationen und reduzierter Lebenserwartung für die Betroffenen sowie einem hohen Ressourcenverbrauch für unser Gesundheitssystem einher. Komplizierte Verläufe und auch Amputationen können signifikant reduziert werden, wenn die Patienten ohne Verzögerung spezialisierten interdisziplinären Behandlungsteams zugeführt werden. Vor der Therapie steht die Diagnose – vor Behandlungsbeginn sollten stets 2 Fragen beantwortet werden: Die nach der Ursache des aktiven diabetischen Fußulkus (DFU; Bedingung) und die nach dessen Lokalisation (Auslöser). Eine Wundbehandlung beim DFS muss stets in ein strukturiertes Diagnose- und Behandlungskonzept eingebettet sein. Dafür bieten IRBESA-PP (Infektionsmanagement, Revaskularisierung, Begleiterkrankungen, Entlastung, stadiengerechte Wundbehandlung, [Grenzzonen-]Amputation, Physiotherapie und psychosoziale Unterstützung, Prävention inklusive Podologie) und das Entitätenkonzept eine geeignete konzeptionelle Grundlage. Dabei ist von essenzieller Bedeutung, dass sämtliche an der Behandlung Beteiligten verstehen und verinnerlichen, welche konkreten Auswirkungen der neuropathiebedingte Verlust schützender sensibler Empfindungen („loss of protective sensations“ [LOPS]) im Behandlungsalltag hat: Aufgrund der neuropathischen Defizite fehlt eine schützende schmerzreflektorische Schonhaltung. Die Patienten laufen im wahrsten Sinne des Wortes in ihre komplexen Probleme hinein. Alle an der Behandlung beteiligten Leistungserbringer und Professionen müssen ein solides Maß an Erfahrungs- und Behandlungskompetenz besitzen und interprofessionell so gut koordiniert und abgestimmt arbeiten, dass sie das im (neuropathiebedingten) Verlust der leiblichen Ökonomie begründete Fehlverhalten des Patienten bei allen Maßnahmen bereits mit einkalkulieren.

Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). Chen P et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 May 25:e3644. doi: 10.1002/dmrr.3644. **(40)**

ZIELE: Die Grundsätze der Wundbehandlung, einschließlich Debridement, Wundbettvorbereitung und neuere Technologien, die eine Veränderung der Wundphysiologie zur Erleichterung der Heilung einbeziehen, sind von größter Bedeutung bei dem Versuch, ein chronisches diabetesbedingtes Fußgeschwür zu heilen. Die steigende Inzidenz und die Kosten der Behandlung von diabetesbedingten Fußgeschwüren erfordern jedoch, dass Maßnahmen zur Verbesserung der Wundheilung von chronischen diabetesbedingten Fußulzera durch Wirksamkeit und Kosteneffizienz unterstützt werden, wenn sie in Verbindung mit etablierten Aspekten der multidisziplinären Gold-Standard-Pflege angewendet werden sollen. Dies ist die 2023 von der International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) herausgegebene evidenzbasierte Leitlinie zu Wundheilungsinterventionen zur Förderung der Heilung von Fußgeschwüren bei Menschen mit Diabetes. Sie dient als Aktualisierung der IWGDF-Leitlinie von 2019.

MATERIALIEN UND METHODEN: Wir folgten dem GRADE-Ansatz, indem wir die klinischen Fragen und wichtigen Ergebnisse im Patienten-Interventions-Kontroll-Ergebnis (PICO)-Format, die Durchführung einer systematischen Überprüfung, die Entwicklung von Zusammenfassungen der Beurteilungen, Tabellen und das Verfassen von Empfehlungen und Begründungen für jede

Frage berücksichtigten. Jede Empfehlung basiert auf der in der systematischen Übersicht gefundenen Evidenz und, unter Verwendung der GRADE-Zusammenfassung der Beurteilungselemente, einschließlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen, Gewissheit der Evidenz, Patientenwerte, erforderliche Ressourcen, Kosten, Wirksamkeit, Gerechtigkeit, Durchführbarkeit und Akzeptanz. Wir formulierten Empfehlungen, die von den Autoren konsentiert und von unabhängigen Experten und Interessengruppen überprüft wurden.

ERGEBNISSE: Auf der Grundlage der Ergebnisse der systematischen Überprüfung und des Evidenz- Entscheidungsfindungsprozesses konnten wir 29 separate Empfehlungen aussprechen. Wir gaben eine Reihe von bedingten unterstützenden Empfehlungen für den Einsatz von Maßnahmen zur Heilung von Fußgeschwüren bei Menschen mit Diabetes. Dazu gehört die Verwendung von Saccharose-Octasulfat-Verbänden, die Anwendung von Unterdruck-Wundtherapien für postoperative Wunden, die Verwendung von Produkten aus der Plazenta, die Verwendung des autologen Leukozyten-/Plättchen-/Fibrinplasters, die Anwendung der topischen Sauerstofftherapie und die Verwendung von hyperbarem Sauerstoff. Es wurde betont, dass diese Methoden eingesetzt werden sollten, wenn die beste Standardbehandlung die Wunde nicht heilen kann und wenn die Ressourcen für diese Maßnahmen zur Verfügung stehen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese Empfehlungen zur Wundheilung sollten die Behandlung für Menschen mit Diabetes und Fußgeschwüren unterstützen und wir hoffen, dass sie in großem Umfang umgesetzt werden. Doch auch wenn die Sicherheit eines Großteils, der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz verbessert ist, bleibt sie insgesamt schlecht. Wir fordern nicht mehr, sondern qualitativ bessere Studien, einschließlich solcher mit einer gesundheitsökonomischen Analyse in diesem Bereich.

Kommentar: Dies ist eine hervorragende Übersicht zu neuer Evidenz bezüglich der Behandlung diabetischer Fußulzera. Die Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß (IWGDF) erarbeitet seit 1996 Empfehlungen zur Therapie des diabetischen Fußsyndroms. Diese Empfehlungen wurden seither regelmäßig erneuert und inzwischen in viele Sprachen übersetzt. Die erste Übersetzung ins Deutsche erschien 1999 durch eine Initiative der AG Diabetischer Fuß der DDG. Die Empfehlungen der IWGDF stellen seither auch die Arbeitsgrundlage für die Erstellung der deutschen Leitlinien zum Diabetischen Fuß dar. Die neuesten Leitlinien des IWGDF wurden am 13.5.2023 veröffentlicht (iwgdfguidelines.org).

13.6.3 Débridement

Zur Beseitigung infizierten oder abgestorbenen Gewebes wird in erster Linie ein mechanisches Débridement vorgenommen, dessen Wirksamkeit auch in Studien belegt ist.

13.6.4 Lokale Wundbehandlung/Wundauflagen

Vor dem Hintergrund, dass bei Schweinen und auch bei oberflächlichen menschlichen Hautverletzungen ein feuchtes Wundmilieu eine beschleunigte Abheilung bewirkt, ist die Anwendung feuchter Wundbehandlungsverfahren bei chronischen, nicht-ischämischen Wunden allgemein anerkannt.

A multicenter, randomized controlled clinical trial evaluating the effects of a novel autologous heterogeneous skin construct in the treatment of Wagner one diabetic foot ulcers: Final analysis. Armstrong DG et al., Int Wound J, vol. 20, no. 10, pp. 4083–4096, Dec 2023, doi: 10.1111/iwj.14301. **(61)**

In einer Zwischenanalyse von 50 Patienten die bereits veröffentlicht wurde, hat sich ein neuartiges autologes heterogenes Hautkonstrukt (AHSC) als wirksam im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) erwiesen, eine vollständige Wundheilung bei diabetischen Wagner-1-Fußgeschwüren zu erzielen. Wir berichten nun über die endgültige Analyse von 100 Patienten (50 pro Gruppe), die die Ergebnisse der Zwischenanalyse bestätigt. 45 Probanden in der AHSC-Behandlungsgruppe erhielten nur eine Anwendung des autologen heterogenen Hautkonstrukts und fünf erhielten zwei Anwendungen. Zum primären Endpunkt nach 12 Wochen wurden in der AHSC-Behandlungsgruppe (35/50, 70 %) signifikant mehr diabetische Wunden geschlossen als in der SOC-Kontrollgruppe (17/50, 34 %) ($p = 0,00032$). Ein signifikanter Unterschied in der prozentualen Flächenreduktion zwischen den Gruppen wurde ebenfalls über 8 Wochen nachgewiesen ($p = 0,009$). Bei 49 Probanden traten 148 unerwünschte Ereignisse auf: 66 traten bei 21 Probanden (42 %) in der AHSC-Behandlungsgruppe gegenüber 82 bei 28 Personen in der SOC-Kontrollgruppe (56,0 %). Acht Probanden wurden aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus der Studie genommen. Autologes heterogenes Hautkonstrukt erwies sich als wirksame Zusatztherapie für die Heilung von diabetischen Wagner-1-Fußgeschwüren.

Novel topical allogeneic bone-marrow-derived mesenchymal stem cell treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a proof of concept study. Askø Andersen J et al., Stem Cell Res Ther. 2022 Jun 28;13(1):280. doi: 10.1186/s13287-022-02951-8. **(62)**

ZIEL: Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit der Behandlung von diabetischen Fußgeschwüren mit einem topisch verabreichten mesenchymalen Stammzellprodukt zu untersuchen.

METHODE: Personen mit Diabetes, peripherer Neuropathie, Zehenblutdruck > 39 mmHg und nicht-infizierten Fußgeschwüren mit einer Dauer von vier bis zweiundfünfzig Wochen wurden untersucht. Die Teilnehmer wurden mit einer einmaligen Anwendung eines topisch applizierten allogenen zellulären Produkts behandelt, das CD362 angereicherte mesenchymale Stammzellen enthielt, die in einer Kollagenlösung suspendiert waren. Die Teilnehmer wurden anschließend sieben Monate lang beobachtet, um Informationen über unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu sammeln.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden sechzehn Personen untersucht, von denen zwei eingeschlossen wurden. Bei den zwei eingeschlossenen Teilnehmern traten insgesamt sieben unerwünschte und ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Es wurde eine vermehrte Exsudation aus dem behandelten diabetischen Fußulkus bei beiden Teilnehmern beobachtet und ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat vermutet. Die verstärkte Exsudation war innerhalb einer Woche nach Anwendung des Prüfpräparats abgeklungen, ohne dass es zu weiteren Komplikationen kam. Das schwerwiegende unerwünschte Ereignis bestand aus einer Krankenhauseinweisung aufgrund von neurologischen Symptomen, die vermutlich auf eine Hypoglykämie zurückzuführen waren, ohne dass ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat vermutet

wurde. Bei keinem der anderen beobachteten unerwünschten Ereignisse bestand der Verdacht, dass sie in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen.

SCHLUSSFOLGERUNG: In dieser Studie werden Daten von zwei Personen mit einem diabetischen Fußgeschwür, das mit einem neuartigen topischen Produkt aus mesenchymalen Stammzellen behandelt wurde, vorgestellt. Ein unerwünschtes Ereignis, das bei beiden Teilnehmern beobachtet wurde, stand vermutlich im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Dies war eine verstärkte Exsudation, die innerhalb einer Woche abgeklungen war, und nicht zu weiteren Komplikationen führte. Durch die Wahl von Verbandstoffen mit höherer Absorptionskapazität oder durch häufigeren Verbandwechsels kann dem Rechnung getragen werden. Diese Studie legt den Grundstein für weitere groß angelegte randomisierte klinische Studien mit dieser Substanz.

Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Peng Y, et al., *Ann Vasc Surg.* 2023 Jun 22:S0890-5096(23)00332-1. doi: 10.1016 /j.avsg. 2023.05.045. Online ahead of print. **(63)**

HINTERGRUND: Die probiologische Heilwirkung von plättchenreichem Plasma (PRP) während der Gewebereparatur hat in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit erregt. Ziel dieser Studie war eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse von Patienten mit diabetischem Fußulkus (DFU), die mit PRP oder konventionell behandelt wurden, um dessen Wirksamkeit zu bewerten.

METHODEN: PubMed, Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane Library und China Nationale Wissensinfrastruktur (CNKI) wurden umfassend von 2 unabhängigen Gutachtern nach den PRISMA-Richtlinien zur Aufnahme von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von PRP mit konventioneller Behandlung für DFUs durchsucht. Die primären Messungen der Heilungsrate und der Heilungsdauer, die methodische Qualität und die extrahierten Daten wurden mit Review Manager 5,3 erfasst. Die statistische Signifikanz wurde auf $P < 0,05$ festgelegt.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden 10 RCTs mit 550 Patienten in diese Studie aufgenommen. Es wurde beobachtet, dass PRP die Heilungsrate signifikant verbessert (Risikoverhältnis [RR] = 1,38, 95 %-Konfidenzintervall [CI] 1,05–1,82, $P = 0,02$) und die Heilungszeit (mittlere Differenz [MD] = -23,23, 95 %-CI -45,97 bis -0,49, $P = 0,05$) von Patienten mit DFU im Vergleich zur konventionellen Behandlung verkürzt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Im Vergleich zur konventionellen Behandlung förderte PRP wirksam die Heilung von Patienten mit DFU durch eine deutliche Verbesserung der Heilungsrate und Heilungszeit.

Prospective randomised placebo-controlled trial assessing the efficacy of silver dressings to enhance healing of acute diabetes-related foot ulcers. Lafontaine N et al., *Diabetologia.* 2023 Jan 11. doi: 10.1007/s00125-022-05855-7. Online ahead of print. **(64)**

ZIELE/HYPOTHESE: Silberverbände werden wegen ihrer antimikrobiellen Eigenschaften verwendet, aber es gibt nur begrenzte Belege für den klinischen Nutzen bei der Behandlung von diabetesbedingten Fußgeschwüren (DFUs). Wir

untersuchten, ob Silberverbände bei akuten DFUs den Anteil der abgeheilten Geschwüre im Vergleich zu nicht-silberhaltigen Verbänden erhöhen.

METHODEN: In diese offene, randomisierte, kontrollierte Studie wurden konsekutiv Personen, die sich bei einem tertiären multidisziplinären diabetischen Fußzentrum mit einem DFU ohne Osteomyelitis oder Sehnenbeteiligung mit < 6 Wochen Dauer vorstellten, eingeschlossen. Im Verhältnis 1:1 wurde über ein computergeneriertes Randomisierungsverfahren randomisiert und die Patienten erhielten einen Acticoat (Smith & Nephew, England) Verband (Silbergruppe) oder einen Verband ohne Silber (Kontrollgruppe) zusätzlich zur Standardbehandlung. Das primäre Ergebnis war der Anteil der nach 12 Wochen abgeheilten Geschwüre. Zu den sekundären Ergebnissen zählten die Zeit bis zur Abheilung und bis zur 50-prozentigen Verkleinerung des Geschwürs, die Raten von Osteomyelitis und Amputation sowie der Bedarf an Antibiotika und deren Behandlungsdauer.

ERGEBNISSE: Sechundsiebzig Ulzera (55 Teilnehmer) in der Kontrollgruppe und 91 Ulzera (63 Teilnehmer) in der Silbergruppe wurden eingeschlossen. Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Geschwüre, die nach 12 Wochen abgeheilt waren. Kontrollgruppe vs. Silbergruppe (75 % vs. 69 %, $p = 0,49$). Nach Anpassung der Auswertung für das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, Infektion und anfänglicher Ulkusgröße, war der Silberverband nicht mit einer höheren Heilungswahrscheinlichkeit assoziiert (OR 0,92; CI 0,26, 3,22; $p = 0,53$). Es gab keinen Unterschied in der Zeit bis zur Heilung, dem Fortschreiten zu einer Osteomyelitis, der Notwendigkeit einer Amputation oder der Dauer oder Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Bei Personen mit akuten DFUs ohne Osteomyelitis oder sichtbare Sehne, verbesserten die Acticoat Silberverbände weder die Wundheilung noch den Bedarf an Antibiotika im Vergleich zu nicht-silberhaltigen Verbänden.

Kommentar: Es gibt eine enorme Anzahl von Produkten zur Wundbehandlung und meist nur wenig Evidenz dafür, die Bevorzugung irgendeiner speziellen Auflage für die Wundbehandlung diabetischer Ulzera zu unterstützen, wie auch die obige Studie wieder zeigt. Dies liegt insbesondere an der Mannigfaltigkeit der Genese (Neuropathie, Angiopathie, Infektionen, Druckbelastung, etc.) des diabetischen Fußsyndroms und der unterschiedlichen Wundbeschaffenheit, sodass die klinische Erfahrung und ein kritischer Blickwinkel des behandelnden Arztes weiterhin essenziell sind. Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren positive Studien zu sucrose-octasulfat-haltigen Wundauflagen (**65**) zu Leukopatch (**66**) und zur Vakuumbehandlung (**67**), sowie möglicherweise zur Therapie mit Stammzellen (**68**). Diese Studien stellen einen deutlichen Fortschritt bei der Evidenz von verschiedenen Wundbehandlungen dar. Der GBA hat bezüglich der Vakuumtherapie im Dezember 2019 eine positive Beurteilung veröffentlicht, sodass seit 2020 die Vakuumtherapie im ambulanten Bereich angewendet und abgerechnet werden kann.

13.6.5 Weitere Behandlungsansätze

Die Optimierung der Blutglukosewerte, die konsequente Behandlung von Begleiterkrankungen, die Vermeidung bzw. Beseitigung von Ernährungsdefiziten, sowie die Behandlung vorliegender Ödeme sind weitere wichtige Komponenten der Fußulkustherapie bei Menschen mit Diabetes.

Kommentar: Die überlegende Wirksamkeit von GLP-1 Analoga und SGLT-2 Hemmern bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen konnte bereits in randomisierten Studien gezeigt werden. Daher wäre es durchaus möglich, dass dies Substanzen auch bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom Vorteile bieten.

13.7 Diabetische Fußinfektionen

Bei Patienten mit diabetischem Fuß sind die systemischen Zeichen der Infektion (Fieber, erhöhte BSG, Leukozytose, erhöhtes CRP) weniger aussagekräftig als bei Nicht-Diabetikern. Multiresistente Keime finden sich besonders häufig bei mit Antibiotika vorbehandelten Patienten und verschlechtern die Prognose.

Point-of-care fluorescence imaging reveals extent of bacterial load in diabetic foot ulcers. Armstrong DG et al., *Int Wound J.* 2023 Feb;20(2):554-566. doi: 10.1111/iwj.14080. Epub 2023 Jan 28. **(69)**

Erhöhte Mengen an Bakterien, einschließlich Biofilm, erhöhen das Risiko einer chronischen Wundinfektion und hemmen die Heilung. Der Umgang mit asymptomatisch hohen bakteriellen Belastungen wird durch einen Mangel an klinischer Terminologie und diagnostischen Instrumenten erschwert. Diese Post-hoc-Analyse einer multizentrischen klinischen Studie an 138 diabetischen Fußgeschwüren untersucht die Rolle der Fluoreszenz (FL)-Bildgebung beim Nachweis von in Biofilmen eingeschlossenen und planktonischen Bakterien in Wunden mit hoher Belastung. Die Sensitivität und Spezifität der klinischen Beurteilung und der FL-Bildgebung wurden für verschiedene bakterielle Belastungen verglichen (104–109 KBE/g). Quantitative Gewebekultur bestätigte die Gesamtbelastungen. Das Vorhandensein von Bakterien wurde bei 131/138 Ulzera bestätigt. Von diesen hatten 93,9 % eine Belastung > 104 KBE/g. Bei diesen Wunden waren die Symptome einer Infektion weitgehend nicht vorhanden und korrelierten nicht oder bei keinem Schwellenwert mit der bakteriellen Belastung oder nahmen proportional keinem Schwellenwert. FL-Imaging erhöhte die Sensitivität für den Nachweis von Bakterien über alle Keimzahlen von 10⁴ bis 10⁹ (P < 0,0001), mit einem Höchstwert von 92,6 % für > 10⁸ KBE/g. Außerdem zeigte die Bildgebung, dass 84,2 % der Geschwüre hohe Keimbelastungen in der Wundumgebung aufwiesen. Die neue Terminologie, chronische hemmende Bakterienlast (CIBL), beschreibt häufig asymptomatische, hohe bakterielle Belastungen in diabetischen Geschwüren und Gewebe um die Wunde, die ein klinisches Eingreifen erfordern, um Infektionsfolgen zu verhindern. Wir gehen davon aus, dass dies einen Paradigmenwechsel in der Beurteilung und Behandlung auslösen wird, der ein früheres Eingreifen entlang des Kontinuums der bakteriellen Infektion ermöglicht.

Reduction in the prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in tissue and wound swab samples taken from outpatients attending a specialist diabetic foot clinic 2005-2021. Moore J et al., *Diabet Med.* 2023 Oct;40(10):e15081. doi: 10.1111/dme.15081. Epub 2023 Mar 16. **(70)**

ZIELE: Bewertung der jährlichen Veränderungen in der Prävalenz von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) aus Gewebe- und

Wundabstrichproben von Fußgeschwüren (DFUs) bei Menschen mit Diabetes zwischen 2005 und 2021.

METHODEN: Eine retrospektive Analyse aller Personen mit MRSA-positiven Wund- oder Gewebeabstrichen, die zwischen Juli 2005 und Juli 2021 in unserer multidisziplinären Fußklinik genommen wurden.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden 406 MRSA-positive Isolate aus DFU-Abstrichen von 185 Personen, die die Fußklinik besuchten, gewonnen. Es gab 22 Krankenhausinfektionen (HAI) und 159 ambulant erworbene Infektionen (CAI). 52 % (n = 37) dieser Personen wiesen zwischen 2010 und 2021 (n = 71) mindestens drei Risikofaktoren für MRSA auf. Die Gesamtzahl der eingesandten Abstriche betrug 6.312 von 1.916 Diabetikern. Die jährliche MRSA-DFU-Prävalenz erreichte 2008 ihren Höhepunkt mit 14,6 % (n = 38), ging 2013 auf 5,2 % (n = 20) zurück und überstieg von 2015 bis 2021 nicht mehr als 4 % (n = 6). Die Zahl der MRSA in Krankenhäusern war im Jahr 2021 am niedrigsten (n = 211), was einem Rückgang von 76 % gegenüber 2007 (n = 880) entsprach. Die Inzidenz von MRSA-HAI reichte von 2015 bis 2021 von 5,4 % (n = 14) im Jahr 2020 bis 11,5 % (n = 41) im Jahr 2018.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Prävalenz von MRSA bei ambulant behandelten DFU-Infektionen sinkt im Einklang mit dem Rückgang der im Krankenhaus erworbenen Infektionen und mit der gesamten MRSA-Inzidenz im Krankenhaus. Dies ist wahrscheinlich eine Folge der Kombination von Maßnahmen, einschließlich der strikteren Verschreibung von Antibiotika und Dekolonisierungsstrategien. Die Verringerung der Prävalenz dürfte sich positiv auf die Ergebnisse bei Menschen mit Diabetes auswirken und die Komplikation der Osteomyelitis und die Notwendigkeit einer langfristigen Antibiotikagabe verringern.

Clinical Features, Inflammatory Markers, and Limb Salvage in Older Adults with Diabetes-Related Foot Infections. Aragón-Sánchez J et al., *Int J Low Extrem Wounds*. 2023 Feb 1:15347346231154472. doi: 10.1177/15347346231154472. (71)

Es gibt nur wenige Informationen über diabetische Fußinfektionen (DFI) bei älteren Patienten. Wir stellen die Hypothese auf, dass ältere Patienten mit DFI andere klinische Merkmale aufweisen und schlechtere Ergebnisse erzielen als jüngere Patienten. Wir haben eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, die eine Kohorte von Patienten mit Diabetes und mittelschwerer bis schwerer DFI untersucht. Die Patienten in der Kohorte wurden anhand der Perzentile in zwei Gruppen eingeteilt, wobei das 75. Perzentil (P75) des Alters als Cut-off-Wert verwendet wurde. Patienten im Alter > P75 wiesen mehr Komorbiditäten und fußbezogene Komplikationen auf, eine höhere an peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAD), eine schlechtere Nierenfunktion (höhere Werte Blut-Harnstoff- und Kreatininwerte und niedrigere Werte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate) und niedrigere HbA1c-Werte im Vergleich zu jüngeren Patienten. Der Schweregrad der Infektion, mikrobiologische Merkmale und Entzündungsmarker waren in beiden Gruppen ähnlich. In der multivariaten Analyse waren Minoramputationen mit einem Alter > P75 (OR = 2,8, 95 %-CI 1,3–5,9, p < 0,01) Nekrosen (OR = 4,2, 95 %-CI 1,8–10,1, p < 0,01), und CRP-Werten (OR = 1,045, 95 %-CI 1,018–1,073, p < 0,01) assoziiert. Majoramputationen waren in der Vorgeschichte mit Amputationen (OR = 4,7, 95 %-CI 1,3–16,7, p = 0,01), PAD (OR = 4,3, 95 %-CI 1,2–14,6, p = 0,01) und

Albuminwerten (OR = 0,344, 95 %-CI 0,130–0,913, $p = 0,03$) assoziiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei älteren Patienten mit diabetesbedingten Fußinfektionen eine Rettung der Gliedmaßen in gleichem Maße wie bei jüngeren Patienten erfolgen kann, obwohl sie mehr Komorbiditäten und fußbezogene Komplikationen, eine höhere Rate an pAVK und eine schlechtere Nierenfunktion haben.

Moderate to Severe Soft Tissue Diabetic Foot Infections: A Randomized, Controlled, Pilot Trial of Post-debridement Antibiotic Treatment for 10 versus 20 days. Pham TT et al., Ann Surg. 2022 Aug 1;276(2):233–238. doi: 10.1097/SLA.0000000000005205. (72)

HINTERGRUND: Die optimale Dauer der Antibiotikatherapie bei Weichteilinfektionen des diabetischen Fußes ist nach wie vor unbekannt.

ZIEL: Wir haben untersucht, ob eine Antibiotikatherapie nach einem Débridement für eine kurze (10 Tage) Dauer im Vergleich mit einer langen (20 Tage) Dauer bei Weichteilinfektionen des diabetischen Fußes zu ähnlichen Raten an klinischer Remission und unerwünschter Ereignisse (AE) führt.

ZUSAMMENFASSUNG DER HINTERGRUNDDATEN: Die optimale Dauer einer systemischen Antibiotikatherapie, nach erfolgreichem Débridement bei Weichteilinfektionen bei Diabetikern ist unbekannt. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos ist eine Übertherapie weit verbreitet.

METHODEN: Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte, nicht-unterlegene Pilotstudie mit Fällen diabetischer Fußinfektionen (ausgenommen Osteomyelitis) mit dem primären Ergebnis "klinische Remission bei 2-monatiger Nachbeobachtung".

ERGEBNISSE: Von 66 eingeschlossenen Fällen (17 % Frauen; mittleres Alter 71 Jahre) haben wir 35 in den 10-Tage-Arm und 31 in den 20-Tage-Arm randomisiert. Die mediane Dauer der parenteralen Antibiotikatherapie betrug 1 Tag, der Rest wurde oral verabreicht. Unter der Intention-to-Treat-Population erreichten wir eine klinische Remission bei 27 (77 %) Patienten in der 10-Tage-Gruppe gegenüber 22 (71 %) in der 20-Tage-Gruppe ($P = 0,57$). Der Anteil der unerwünschten Wirkungen war in beiden Armen ähnlich hoch (14/35 gegenüber 11/31; $P = 0,71$) und eine Remission in der Per-Protocol-Population (25/32 vs. 18/27; $P = 0,32$). Insgesamt traten in der 10-Tage-Gruppe 8 und in der 20-Tage-Gruppe 5 Fälle von DFI im Weichteilgewebe als Rezidiv in Form einer neuen Osteomyelitis [8/35 (23 %) gegenüber 5/31 (16 %); $P = 0,53$] auf. Insgesamt lag die Zahl der auf die Weichteile beschränkten Rezidive bei 4 (6 %). In der multivariaten Analyse waren die Remissionsraten (Intention-to-Treat-Population, Hazard Ratio 0,6, 95 %-CI 0,3–1,1; Per-Protocol Population 0,8, 95 %-CI 0,4–1,5) und AEs nicht signifikant unterschiedlich bei einer 10-tägigen im Vergleich zu einer 20-tägigen Behandlung.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: In dieser randomisierten, kontrollierten Pilotstudie zeigte die 10-tägige Antibiotikatherapie für Weichteil-DFI ähnliche (und nicht schlechtere) Remissionsraten und AEs als bei einer 20-tägigen Behandlung. Eine größere Bestätigungsstudie ist im Gange.

Empirical Antibiotic Therapy in Diabetic Foot Ulcer Infection Increases Hospitalization. Schmidt BM et al., Open Forum Infect Dis. 2023 Oct 5;10(10):ofad495. doi: 10.1093/ofid/ofad495. eCollection 2023 Oct. (73)

HINTERGRUND: Wir untersuchten die Ergebnisse einer initialen Antibiotikatherapie bei infizierten diabetischen Fußgeschwüren (DFU), die in einem ambulanten multidisziplinären Zentrum diagnostiziert wurden.

METHODEN: Konsekutive ambulante Patienten mit infizierten DFUs, stratifiziert nach dem Schweregrad der Infektion der Infectious Diseases Society of America, wurden ein Jahr lang ab der ersten Antibiotikagabe zur Behandlung der akuten Infektion verfolgt. Die wichtigsten Ergebnisse waren die Hospitalisierungsraten für eine diabetesbedingte Fußkomplikation innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose, die eine Amputation erforderte oder zum Tod während der Nachbeobachtung führte. Die Ergebnisse wurden mittels Regressionsanalyse analysiert, dabei wurden demografische und klinische Merkmale sowie die Antibiotikatherapie berücksichtigt.

ERGEBNISSE: Von 147 ambulanten Patienten mit infizierten DFUs wurden 116 eingeschlossen. Die Infektionen wurden als leicht (68 %), mittelschwer (26 %) und schwer (6 %) eingestuft. Empirische Antibiotika (nicht kulturgesteuert) wurden als Erstbehandlung bei 39 Personen verschrieben, während 77 Personen kulturbasierte Antibiotika erhielten. Es gab keine Unterschiede in den demografischen oder klinischen Merkmalen zwischen den Verabreichungsgruppen, mit Ausnahme eines höheren Body-Mass-Index und einer höheren Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen in der empirischen Kohorte. 42 Personen mit infizierten DFUs mussten innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose aus demselben Grund hospitalisiert werden. Das relative Risiko für Krankenhausaufenthalte war bei Patienten mit leichten Infektionen um 1,87 % größer, wenn sie mit empirischen Antibiotika, im Vergleich zu kulturgesteuerten Antibiotika behandelt wurden. Es gab keine Unterschiede bei Amputationen und/oder Tod bei der Nachbeobachtung nach 1 Jahr.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese Daten sprechen für die Verwendung von Gewebekulturen als Richtschnur für die Antibiotikatherapie, unabhängig vom Schweregrad der DFU-Infektion, um Krankenhausaufenthalte zu verringern.

Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review. Navarro-Pérez D et al., Mycoses. 2023 Jun;66(6):459–466. doi: 10.1111/myc.13577. Epub 2023 Feb 24. (74)

HINTERGRUND: Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt, um die Prävalenz von Onychomykosen bei Patienten mit Diabetes zu untersuchen. Die Assoziation von Onychomykosen mit Risikofaktoren bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom wurde ebenfalls untersucht.

METHODEN: Die Recherchen wurden im Oktober 2022 durchgeführt anhand von PubMed (Medline) und Scopus für klinische Studien, klinische Versuche, vergleichende Studien, Beobachtungsstudien und randomisierte klinische Studien oder kontrollierte klinische Studien, die sich mit der Prävalenz und den Folgen von Onychomykosen bei Patienten mit Diabetes, Diagnosen oder Behandlungen befassen. Zwei Autoren führten die Auswahl der Studien und die Datenextraktion durch und etwaige Unstimmigkeiten zwischen den beiden

Gutachtern wurden durch eine Diskussion mit einem dritten Gutachter ausgeräumt.

ERGEBNISSE: Die systematische Überprüfung umfasste zehn Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten. Diese Studien nahmen 5.664 Patienten mit Diabetes auf. Unter diesen Patienten hatten 29,18 % eine Onychomykose, die hauptsächlich durch *Trichophyton rubrum* verursacht wurde. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden zwischen dem Auftreten von Onychomykose und dem Vorhandensein einer diabetischen Neuropathie ($p = 0,012$) und erhöhten glykosylierten Hämoglobinwerten ($p = 0,039$). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Onychomykose und Ulzeration ($p = 0,185$). Acht Studien hatten einen Grad 4 Evidenzgrad und einen Empfehlungsgrad C, und eine Studie hatte einen Evidenzgrad 1b und eine Empfehlung der Stufe A.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die in der Literatur beschriebenen Informationen sind unzureichend und heterogen, was den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Ulzerationen bei Patienten mit diabetischem Fuß im Vergleich zur Entwicklung einer Onychomykose betrifft. Es besteht der Bedarf Onychomykose-Diagnostiktests durchzuführen, anstatt sich nur auf die klinische Diagnose zu verlassen. Zusätzliche prospektive, randomisierte, vergleichende Studien sind erforderlich, um die Qualität der Studien in der Literatur zu verbessern.

Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: A systematic review. Senneville É et al., *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 Sep 16:e3723. doi: 10.1002/dmrr.3723. Online vor of print. (75)

HINTERGRUND: Eine frühzeitige und genaue Diagnose diabetischer Fußinfektionen und Schweregrade sind von größter Bedeutung, da diese Infektionen eine hohe Morbidität und potenzielle Mortalität verursachen können und eine große Herausforderung für die chirurgische und antimikrobielle Behandlung darstellen.

METHODEN: Im Juni 2022 suchten wir in der Literatur in PubMed und EMBASE nach veröffentlichten Studien zur Diagnose der diabetischen Fußinfektion (DFI). Anhand von Kriterien haben wir sowohl prospektive kontrollierte als auch nicht kontrollierte Studien in englischer Sprache ausgewählt. Anschließend haben wir auf der Grundlage der eingeschlossenen Arbeiten Evidenzen formuliert.

ERGEBNISSE: Wir wählten insgesamt 64 Arbeiten aus, die unsere Einschlusskriterien erfüllten. Die Sicherheit der meisten Evidenzaussagen war aufgrund der schwachen Methodik fast aller Studien gering. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Diagnose von diabetischen Fußinfektionen auf der Grundlage klinischer Anzeichen und Symptome und klassifiziert nach der Internationalen Arbeitsgruppe der Diabetischen Arbeitsgruppe der Diabetic Foot/Infectious Diseases Society of America mit der Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthalts korreliert, einer Amputation der unteren Extremitäten und dem Sterberisiko. Erhöhte Werte ausgewählter Entzündungsmarker im Serum, wie z. B. Erythrozytensedimentationsrate (ESR), C-reaktives Protein und Procalcitonin sind hilfreich, aber nicht diagnostisch wertvoll für eine Weichteilinfektion. Die Kultivierung von Gewebe von Weichteil- oder Knochenproben, liefert genauere mikrobiologische Informationen als die Kultivierung oberflächlicher (Tupfer-) Proben wenn darauf geachtet wird, eine

Kontamination zu vermeiden. Obwohl Nicht-Kulturtechniken, insbesondere die Sequenzierung wahrscheinlich mehr Bakterien aus Gewebeproben, einschließlich Knochen, identifizieren als Standardkulturen, haben keine Studien einen signifikanten Einfluss bei der Behandlung von Patienten mit DFI festgestellt. Bei Patienten mit Verdacht auf eine diabetische Osteomyelitis am Fuß unterstützt die Kombination aus positivem Sonden Knochentest und erhöhter ESR diese Diagnose. Das Röntgenbild bleibt die erste Wahl bei der bildgebenden Untersuchung, wenn der Verdacht auf diabetische Fußosteomyelitis (DFO) besteht, aber modernere bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) und nukleare Bildgebung wenn ein MRT nicht möglich ist, helfen in Fällen, in denen entweder die Diagnose oder die Lokalisierung der Infektion unsicher ist. Intraoperative oder nicht durch die Wunde erfolgte perkutane Biopsie ist die beste Methode zum genauen Nachweis von Knochenerregern bei Verdacht auf eine diabetische Osteomyelitis. Perkutane Biopsien am Krankenbett sind wirksam und sicher und sind eine Option zur Gewinnung von Knochenkulturdaten, wenn konventionelle (d. h. chirurgische oder radiologische) Verfahren nicht möglich sind.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Ergebnisse dieser systematischen Überprüfung der Diagnose von diabetischen Fußinfektionen bieten Ärzten einige Anhaltspunkte, aber es besteht immer noch ein Bedarf an weiteren prospektiven kontrollierten Studien von hoher Qualität.

Interventions in the management of diabetes-related foot infections: A systematic review. Peters EJG et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 Oct 10:e3730. doi: 10.1002/dmrr.3730. **(76)**

Die optimale Behandlung von diabetischen Fußinfektionen ist nach wie vor eine Herausforderung für Kliniker. Trotz eines exponentiellen Anstiegs der Veröffentlichungen zur Untersuchung verschiedener Behandlungsstrategien, führen die verschiedenen untersuchten Wirkstoffe im Allgemeinen vergleichbare Ergebnisse und es liegen nur wenige hochwertige Daten vor. In dieser systematischen Übersicht suchten wir in der medizinischen Literatur in den Datenbanken PubMed und Embase nach veröffentlichten Studien zur Behandlung von diabetischen Fußinfektionen vom 30. Juni 2018 bis 30. Juni 2022. Wir kombinierten diese Suche mit unserer früheren Literatursuche von einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020, bei der das Infektionskomitee der International Working Group on the Diabetic Foot die Literatur bis Juni 2018 durchsucht hat. Wir definierten den Kontext der Literatur durch die Formulierung klinischer Fragen von Interesse und entwickelten dann strukturierte klinische Fragen (Patienten-Intervention-Kontrolle-Ergebnisse), um diese zu beantworten. Wir haben nur Daten aus kontrollierten Studien zu einer Intervention zur Prävention oder Heilung einer diabetischen Fußinfektion eingeschlossen. Zwei unabhängige Gutachter wählten die Artikel für die Aufnahme aus und bewerteten dann die relevanten Ergebnisse und die methodische Qualität. Unsere Literatursuche ergab insgesamt 5.418 Artikel, von denen wir 32 für ein Volltext-Review ausgewählt haben. Insgesamt verändern die seit 2018 neu verfügbaren Studien, die wir identifiziert haben, die 2020er-Aussagen zu den Interventionen im Management von diabetesbedingten Fußinfektionen nicht signifikant. Die aktuellen Daten bestätigen, dass die Ergebnisse bei Patienten, die mit den verschiedenen Antibiotika für Haut- und Weichteilinfektionen sowie Osteomyelitis bei diabetischem Fuß weitgehend gleichwertig sind, mit einigen wenigen Ausnahmen. Die neuen Daten legen nahe, dass die Antibiotikatherapie nach einem chirurgischen Debridement bei

mittelschweren oder schweren Infektionen auf 10 Tage und bei Osteomyelitis auf 3 Wochen nach chirurgischem Débridement des Knochens reduziert werden könnte. Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien berichtet, in denen primär chirurgische und vorwiegend antibiotische Behandlungsstrategien bei ausgewählten Patienten mit diabetischer Fußosteomyelitis erfolgten. Es gibt nicht genügend hochwertige Belege für die Bewertung der Wirkung verschiedener Begleittherapien, wie z. B. Kaltplasma für infizierte Fußgeschwüre und bioaktives Glas bei Osteomyelitis. Unsere aktualisierte systematische Übersicht bestätigt einen Trend zu einer besseren Qualität der jüngsten Studien und den Bedarf an weiteren gut konzipierten Studien, um qualitativ hochwertigere Erkenntnisse zur Untermauerung unserer Empfehlungen zu erhalten.

IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). Senneville É et al., *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 Oct 1:e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687. (77)

Die International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) hat Leitlinien zur Behandlung und Prävention von diabetesbedingten Fußerkrankungen seit 1999 veröffentlicht. Die vorliegende Leitlinie ist eine Aktualisierung der 2019 veröffentlichten IWGDF Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Fußinfektionen bei Menschen mit Diabetes mellitus. Das Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Framework wurde für die Entwicklung dieser Leitlinie verwendet. Dabei ging es um die Identifizierung klinisch relevanter Fragen im P(A)ICO-Format, die Bestimmung patientenrelevanter Endpunkte, die systematische Überprüfung der Evidenz, die Bewertung der Sicherheit der Evidenz und schließlich der Übergang von der Evidenz zur Empfehlung. Diese Leitlinie wurde für medizinische Fachleute entwickelt, die an der diabetesbezogenen Fußbehandlung beteiligt sind. Zwei systematische Übersichten aus dem Jahr 2019 wurden aktualisiert und insgesamt 149 Studien (62 neue), die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden bei der aktualisierten Suche identifiziert und in diese Leitlinie aufgenommen. Die aktualisierten Empfehlungen wurden aus diesen systematischen Übersichten abgeleitet und es wurden Aussagen zu bewährten Verfahren gemacht, wenn keine Evidenz vorhanden war. Die Evidenz wurde unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden abgewogen, um zu einer Empfehlung zu gelangen. Die Gewissheit der Evidenz für einige Empfehlungen wurde in dieser Aktualisierung geändert durch eine verfeinerte Anwendung des GRADE-Rahmens, die sich auf patientenrelevante wichtige Endpunkte beziehen. Dies wird im Abschnitt "Begründung" dieser Aktualisierung hervorgehoben. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die neu identifizierte Evidenz die Stärke oder Sicherheit der Evidenz für frühere Empfehlungen nicht verändert hat. Die hier vorgestellten Empfehlungen decken weiterhin verschiedene Aspekte der Diagnose von Weichteil- und Knocheninfektionen, einschließlich des Klassifikationsschemas für die Diagnose von Infektionen und deren Schweregrad. Anleitungen zur Entnahme von mikrobiologischen Proben und deren Aufbereitung zur Identifizierung der verursachenden Erreger zu identifizieren, wird ebenfalls erläutert. Schließlich stellen wir den Ansatz zur Behandlung von Fußinfektionen bei Diabetikern, einschließlich der Auswahl einer geeigneten empirischen und endgültigen antimikrobiellen Therapie für Weichteil- und Knocheninfektionen, wann und wie eine chirurgische Behandlung erfolgen sollte und welche ergänzenden Behandlungen die infektiösen Folgen von diabetesbedingten Fußproblemen beeinflussen können oder nicht. Wir glauben, dass die Befolgung dieser Empfehlungen den medizinischen

Fachkräften helfen wird, eine bessere Versorgung von Menschen mit Diabetes und Fußinfektionen zu gewährleisten, die Zahl der Fuß- und Gliedmaßenamputationen zu verhindern und die Belastung der Patienten und des Gesundheitswesens durch diabetesbedingten Fußkrankungen zu reduzieren.

Kommentar: Die Evidenz der vorhandenen klinischen und anderer Methoden zur Diagnose von Infektionen bei Patienten mit diabetischen Ulzera ist eher gering. Es zeigte sich, dass nur wenig verlässliche Studien vorliegen und dass es daher derzeit nicht möglich ist, die optimale Methode zur Diagnostik von Infektionen bei diabetischen Ulzera zu benennen.

Infektionen diabetischer Fußulzera tragen erheblich zum Amputationsrisiko bei (78). Die Auswahl des Antibiotikums sollte nach empirischen Kriterien erfolgen und die häufigsten Keime bei diabetischen Fußinfektionen erfassen. Der Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit ist bisher für keines der angewandten Antibiotikaregime erbracht.

Aufgrund der breiten und häufig langdauernden Anwendung von Antibiotika beim diabetischen Fuß kommt es vermehrt zur Resistenzentwicklung, insbesondere zur Häufung von MRSA-Infektionen und Besiedelungen. Dies erfordert bereits jetzt einen erheblichen Aufwand in der ambulanten und der stationären Therapie von Patienten mit diabetischem Fuß. Erfreulicherweise hat die Anzahl an MRSA-Infektionen in den letzten Jahren abgenommen (70). Daneben stellt die Entwicklung häufiger und schwerer *Clostridium-difficile*-assoziiertes Diarrhoeen ein erhebliches Problem dar. Durch die Zusammenfassung von Patienten auf Wundstationen kann hier ein erhebliches hygienisches Problem entstehen, da die Sporen durch die übliche Händedesinfektion nicht abgetötet werden. Strikte Hygienevorgaben und ein eher verhaltener und differenzierter Einsatz von Antibiotika sind notwendig.

13.8 Operationen beim diabetischen Fuß

Success of transmetatarsal amputation for limb salvage in patients with peripheral artery disease. Truong DH et al., Int Wound J. 2023 Aug 25. doi: 10.1111/iwj.14360. (79)

Die Rettung von Gliedmaßen ist für Patienten ein schwieriger Weg, da es keine Garantie für das Ergebnis gibt und oft ist der wichtigste Faktor die Perfusion. Bei Patienten, die sich einer transmetatarsalen Amputation (TMA) unterzogen haben, ist die Erfolgsrate entscheidend, da die nächste Option höchstwahrscheinlich eine Majoramputation ist. Wir haben eine 10-jährige (2010-2020) retrospektive Überprüfung von Patienten, die sich einer TMA unterzogen und bei denen ein Angiogramm oder eine Computertomographie-Angiographie (CTA) perioperativ im Dallas VA Medical Center erfolgte, durchgeführt. Versagen nach einer TMA war definiert als ein Patient, bei dem innerhalb eines Jahres eine proximale Amputation notwendig war. Zwischen 2010 und 2020 wurden in der Einrichtung 125 TMAs durchgeführt. 44 (35,2 %) Patienten hatten ein Angiogramm/CTA peri-operativ und erfüllten die Einschlusskriterien. 17 Patienten (38,6 %) hatten einen höheren Grad an Amputation. Von den 17 Fällen hatten 2 (11,8 %) Patienten keinen offenen Gefäßabfluss, 9 (52,9 %) hatten ein Gefäß, 4 (23,5 %) hatten zwei Gefäße und

2 (11,8 %) hatten drei Gefäße offen. Der Eingefässabfluss in den Fuß führte zu einer hohen Rate an schlechten Ergebnissen (56,3 %), definiert als ein höheres Amputationsniveau. Bei zwei oder mehr Gefäßen, die in den Fuß einmündeten, lag die Erfolgsquote für die Rettung von Gliedmaßen mit einer TMA bei über 75 %.

Flexor Tendon Tenotomy Treatment of the Diabetic Foot: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Askø Andersen J et al., *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2492–2500. doi: 10.2337/dc22-0085. (80)

ZIEL: Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der Nadel-Tenotomie der Beugesehne-Tenotomie bei der diabetischen Hammerzehen-Deformität zu untersuchen.

METHODEN: Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie an Personen mit Diabetes und Geschwüren oder drohenden Geschwüren in Verbindung mit Hammerzehen wurde zwischen dem 1. November 2019 und dem 31. März 2021 durchgeführt. Die Teilnehmer wurden nach dem Vorhandensein von Geschwüren oder drohenden Geschwüren stratifiziert. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer Tenotomie und einer nicht-chirurgischen Standardbehandlung oder einer alleinigen nicht-chirurgischen Standardbehandlung zugewiesen. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Abheilung des Geschwürs und das Fortschreiten eines drohenden Geschwürs zum aktiven Geschwür.

ERGEBNISSE: Von 224 untersuchten Teilnehmern mit Diabetes wurden 95 (59,0 % Männer) eingeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 291 ± 70 Tage, 28 (29,5 %) hatten Typ-1-Diabetes, die mittlere Diabetesdauer (mit 25–75 % Quartil) betrug 20 (13–26) Jahre, und das Durchschnittsalter betrug $67,7 \pm 9,8$ Jahre. Von den eingeschlossenen Teilnehmern hatten 16 ein Geschwür, von denen 8 nach dem Zufallsprinzip der Intervention zugewiesen wurden. Von den übrigen 79 Teilnehmern mit drohenden Geschwüren wurden 39 nach dem Zufallsprinzip der Intervention zugewiesen. Bei den Teilnehmern mit Geschwüren waren die Heilungsraten zugunsten der Tenotomie (100 % vs. 37,5 %, $P = 0,026$) und die Zeit bis zur Abheilung des Geschwürs war rascher ($P = 0,04$). Bei den Teilnehmern mit drohenden Geschwüren war die Inzidenz der Progression zu einem aktiven Ulkus geringer (1 vs. 7, $P = 0,028$) und die Anzahl der ulkusfreien Tage höher ($P = 0,043$) in der Tenotomiegruppe. Keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden registriert.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Diese randomisierte Studie zeigte, dass das einfache Verfahren der Nadel Beugesehnen-Tenotomie wirksam und sicher bei der Behandlung und Prävention von Geschwüren im Zusammenhang mit der diabetischen Hammerzehen-Deformität war.

Biomechanical and musculoskeletal changes after flexor tenotomy to reduce the risk of diabetic neuropathic toe ulcer recurrence. Mens MA. et al., *Diabetic Medicine*. 2022;39:e14761. (81)

HINTERGRUND: Aufgrund der peripheren diabetischen Polyneuropathie kommt es häufig zu Hammer- und Krallen-Fehlstellungen der Zehen. Dies führt zu deutlich erhöhtem Druck auf die Zehenspitzen beim Gehen und Stehen und dadurch zu Druckulzeration. Fußbettungen und Silikon-Orthosen werden als Therapie zur Druckreduktion verwendet. Sind die Zehengelenke noch nicht

versteift, kann die Fehlstellung der Zehen durch eine minimal-invasive Nadel-Tenotomie der digitalen Flexoren behandelt werden. Hierzu gibt es einige retrospektive Fallstudien, die eine Verminderung von Rezidivulzera aufzeigen, jedoch keine prospektive Studie, welche auch die Druckreduktion und die Veränderung der Deformierungen nach einer Tenotomie nachweist.

PATIENTEN UND METHODEN: Es wurden insgesamt 14 Patienten mit einer Tenotomie an 50 Zehen bei 19 Füßen behandelt. Sie erhielten 2-4 Wochen vor und nach der Tenotomie eine plantare Druckmessung beim Barfußgehen und eine Röntgenaufnahme seitlich unter Belastung. Alle Patienten hatten ein abgeheiltes Druckulkus und flexible Zehenfehlstellungen. Die plantaren Druckwerte wurden mit einer EMED-X Plattform (Novel GmbH, München) gemessen. Mit Hilfe der Röntgenaufnahmen wurde das Ausmaß der Zehendeformierung bestimmt.

ERGEBNISSE: Der plantare Druck unter den Zehen reduzierte sich signifikant, um über 50 % (279 kPa 95 %-CI 204–353 kPa, $p < 0,001$). Auch die gemessenen Winkel der Fehlstellungen reduzierten sich signifikant. Sieben Patienten wurden vor der Tenotomie mit Orthosen behandelt. 5 der 7 Patienten verzichteten nach Tenotomie auf die Orthosen, jedoch trugen alle Patienten weiterhin orthopädische Maß- oder Schutz-Schuhe mit Fußbettungen. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,4 Monaten kam es zu keinem Ulkusrezidiv. Es kam nur bei einem Patienten zu einer Komplikation (persistierende Hyperextension im Zehengrundgelenk).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Autoren wiesen erstmals eine erhebliche Druckreduktion und Verbesserung der Zehenfehlstellung durch die Tenotomie nach. Auch das klinische Ergebnis, mit keinem Rezidivulkus nach über 11 Monaten, war überzeugend.

Kommentar: Die konservative Therapie von Druckulzera der Zehenspitzen aufgrund von Fehlstellungen ist nur begrenzt Erfolg versprechend. Zwar kann durch Einsatz von dicken Fußbettungen in Therapieschuhen eine gute Druckentlastung erzielt werden, in konfektionierten Diabetesschutzschuhen und selbst in Maßschuhen ist dies häufig jedoch nur begrenzt möglich. Grund dafür ist der durch die Fehlstellung herrschende Platzmangel in der Höhe der Zehenbox der Schuhe. Häufig bleibt dann lediglich Raum für eine dünne Fußbettung. Effektiver sind hier Silikon-Orthosen, die eine Korrektur der Fehlstellung vornehmen. Allerdings werden diese Orthosen von vielen Kassen, trotz der geringen Kosten von etwas mehr als 100 €, nicht übernommen. Außerdem sind nicht überall Podologen vor Ort, die eine adäquate Orthose anfertigen. Orthosen müssen außerdem vom Patienten konsequent getragen und bei Bedarf erneuert werden. Bei Patienten mit Zehenspitzenulkus und flexiblen Hammer- oder Krallen-Zehenfehlstellungen stellt die minimal-invasive Tenotomie der Zehenflexoren eine sehr gute Therapieoption dar, wie in den beiden obigen Studie aufgezeigt. Die Tenotomie kann auch bei bestehendem Ulkus zur Ulkustherapie durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Infektion sollte, meiner Ansicht nach, die Tenotomie erst nach Abklingen der Infektion erfolgen. Insgesamt kann dieser einfache Eingriff, der ambulant erfolgt, Abheilung und die Rezidivrate von Zehenukulationen deutlich vermindern.

Fußchirurgie beim diabetischen Fußsyndrom (DFS). Das Entitätenkonzept als Orientierungshilfe. Engels G. Gefäßchirurgie 2022;27:388-400. (82)

ZUSAMMENFASSUNG: In der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms (DFS) hat jede Operationsmethode spezifische Voraussetzungen. Der in der Chirurgie beim DFS Erfahrene wählt zwischen den möglichen Eingriffen unter Berücksichtigung der Durchblutung, des gewünschten Mobilitätsgrades und der allgemeinen Gegebenheiten. Die Entitäten sind Untergruppen des DFS, die durch ihre Lage definiert sind. Sie ermöglichen einen einfachen Zugang zu biomechanischen Ursachen sowie zu Prognose und Therapie. Es gibt meist chirurgische Alternativen zu Amputationen, und die Angst vor Komplikationen ist nicht gerechtfertigt, da die wesentliche Komplikation meist genau die Amputation ist. Die Auswahl fällt auf die weniger invasiven und dennoch funktionell ausreichenden Alternativen. Wesentlich ist immer die postoperativ ausreichende Druckentlastung, da sich die Betroffenen durch reduziertes oder aufgehobenes Schmerzempfinden nicht adäquat verhalten. Trotz des hohen Potentials dieser Eingriffe und der oft dauerhaften Problemlösung werden sie aufgrund des Mangels an erfahrenen Chirurgen und fehlender Kenntnis der Verfahren häufig nicht in die Therapieplanung einbezogen und nicht eingesetzt.

Kommentar: Die einfach durchzuführende Tenotomie wird von Dr. Engels aus der Kölner Fußarbeitsgruppe schon seit vielen Jahren propagiert und erfolgreich durchgeführt. Mit der Publikation der beiden kontrollierten Studien zur Tenotomie ist nun auch die wissenschaftliche Evidenz vorhanden, damit diese segensreiche Therapie endlich breit angewandt wird. Neben dem obigen Übersichtsartikel von Dr. Engels sei auch auf die Neuauflage 2022 des Lehrbuches („Das diabetische Fußsyndrom. Über die Entität zur Therapie“) (83) erwiesen, in dem auch die Indikation und Durchführung dieser Operationsmethode geschildert wird.

13.9 Diabetische Osteoarthropathie

Die Pathophysiologie der diabetischen Osteoarthropathie (DNOAP; sog. Charcot-Fuß) ist Gegenstand einer intensiven Diskussion. Während einerseits die Genese überwiegend repetitiven Traumen bei schmerzloser diabetischer Neuropathie zugeordnet wird, besteht weiterhin auch die Ansicht, dass im Sinne der sogenannten „*neurotrophic theory*“ zusätzliche Komponenten für die verstärkte osteoklastische Aktivität verantwortlich sind.

Grading Fractures on Foot and Ankle X-rays and MRI Scans in the Active Charcot Foot in Diabetes: How Strong Is the Agreement Between Modalities? Artz O et al., Diabetes Care. 2023 Sep 1;46(9):1668–1672. doi: 10.2337/dc23-0220. (84)

ZIEL: Vergleich von Röntgen und MRT als diagnostische Tests für aktive Charcot Neuro-Osteoarthropathie (CNO) bei Diabetes.

FORSCHUNGSDESIGN UND METHODEN: Röntgenbilder und MRT-Scans von 48 Teilnehmern wurden nach dem Schweregrad der Fraktur (0 = keine Fraktur, 1 = Fraktur, 2 = Kollaps/Fragmentierung) und nach dem Fehlen/Vorhandensein eines Knochenmarködems (BME) im MRT und nach dem Fehlen/Vorhandensein einer Knochenverletzung auf dem Röntgenbild eingestuft. Die Übereinstimmung zwischen Modalitäten wurde mit Tests auf Symmetrie, marginale Homogenität und κ -Koeffizienten bestimmt.

ERGEBNISSE: Die Röntgenuntersuchung unterlag dem MRT bei der Einstufung von Frakturen an den Mittelfußknochen ($P = 0,05$) und Fußwurzeln ($P < 0,001$) und wies 79 % der Knochen mit BME als normal aus. Die Übereinstimmung zwischen Röntgenbild und MRT bei der Einstufung des Schweregrads der Fraktur war mäßig bis erheblich ($\kappa = 0,53$; $P < 0,001$) und für den Nachweis von Knochenverletzungen leicht bis mittelmäßig ($\kappa = 0,17$; $P < 0,001$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die signifikant unzureichende Leistung des Röntgens bei der Beurteilung des heißen, geschwollenen Fußes bei Diabetes sollte bei der Bestätigung oder Widerlegung der Diagnose einer aktiven CNO berücksichtigt werden.

Diagnosis and treatment of active charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus: A systematic review. Raspovic KM et al., Diabetes Metab Res Rev. 2023 May 14:e3653. doi: 10.1002/dmrr.3653. **(85)**

HINTERGRUND: Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Diagnosekriterien, der optimalen Behandlungsmethoden, Interventionen, Überwachung und Bestimmung der Remission der Charcot-Neuro-Osteoarthropathie (CNO) des Fußes und Knöchels bei Menschen mit Diabetes mellitus (DM). Die Ziele dieser systematischen Übersichtsarbeit sind die Evidenz für die Diagnose und die anschließende Behandlung zu untersuchen, die objektiven Methoden zur Bestimmung der Remission zu klären und die Evidenz für die Prävention der Reaktivierung bei Menschen mit CNO, DM und intakter Haut.

METHODEN: Wir haben eine systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage klinischer Fragen in den folgenden Kategorien erstellt: Diagnose, Behandlung, Identifizierung der Remission und Prävention der Reaktivierung bei Menschen mit CNO, DM und intakter Haut. Eingeschlossene kontrollierte Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet und die Schlüsseldaten aller Studien wurden extrahiert.

ERGEBNISSE: Wir identifizierten 37 Studien, die in diese systematische Übersichtsarbeit einbezogen werden konnten. 14 retrospektive und beobachtende Studien, die für die Diagnose von aktiver CNO in Bezug auf klinische Untersuchung, Bildgebung und Blutlaboruntersuchungen bei Patienten mit DM und intakter Haut relevant waren, wurden eingeschlossen. Wir identifizierten 18 Studien, die sich mit der Behandlung von aktiver CNO befassen. Zu diesen Studien gehörten solche Studien, die sich mit der Entlastung (Vollkontaktgips, abnehmbare/nicht abnehmbare kniehohe Hilfsmittel), medizinische Behandlung und chirurgische Behandlung bei aktivem CNO beschäftigten. Es wurden fünf Beobachtungsstudien identifiziert, die sich mit der Feststellung einer Remission bei Patienten, die wegen aktiver CNO behandelt worden waren, auseinandersetzen. Wir haben keine Studien gefunden, die unsere Einschlusskriterien für die Prävention einer Reaktivierung bei Patienten mit DM und intakter Haut, die zuvor wegen aktiver CNO behandelt wurden und sich in Remission befanden, erfüllten.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Es mangelt an qualitativ hochwertigen Daten zur Diagnose, Behandlung und Prognose der aktiven CNO bei Menschen mit DM und intakter Haut. Weitere Forschungen sind erforderlich, um die Probleme im Zusammenhang mit dieser komplexen Krankheit zu adressieren.

Onset of an Active Charcot Foot in a Person with Longstanding Type 1 Diabetes and Normal Vibration Perception Threshold-A Case Report. Petrova NL et al., Int J Low Extrem Wounds. 2023 Mar 30:15347346231166550. doi: 10.1177/15347346231166550. (86)

Die Charcot-Neuro-Osteoarthropathie (CNO), auch Charcot-Fuß genannt, ist eine behindernde Komplikation des Diabetes, die nur wenig bekannt ist und häufig übersehen wird. Wir beschreiben eine atypische Präsentation eines aktiven Charcot-Fußes bei einer Frau mit langjährigem Typ-1-Diabetes, die keinen Verlust des Schutzgefühls (empfindlich gegenüber einem 10-Gramm-Monofilament) oder den Verlust des Vibrationsempfindens zeigte. Diese Standardmessungen der Funktion großer Nervenfasern schlossen eine "klassische" Neuropathie aus. Zusätzliche Tests zeigten jedoch eine verminderte Funktion der Schweißdrüsen, die wahrscheinlich mit der Degeneration der C-Fasern (Neuropathie der kleinen Fasern) zusammenhängt. Dieser Fall macht darauf aufmerksam, dass sich bei Diabetes, neben der "Lehrbuch"-Beschreibung, ein Charcot-Fuß auch bei Personen mit "minimalen" oder "keinen Anzeichen" einer klinischen Neuropathie entwickeln kann. Das Auftreten eines aktiven Charcot-Fußes sollte bei allen Personen mit Diabetes und Trauma in der Anamnese vermutet werden, auch wenn die Röntgenbilder von Fuß und Knöchel normal sind. Eine Entlastung sollte eingeleitet werden, bis die Diagnose bewiesen ist.

Controversies in the management of active Charcot neuroarthropathy. Gooday C et al., Ther Adv Endocrinol Metab. 2023 Apr 17;14:20420188231160406. doi: 10.1177/20420188231160406. eCollection 2023. (87)

Die Charcot-Neuroarthropathie (CN) wurde erstmals vor über 150 Jahren beschrieben. Trotzdem besteht eine Unsicherheit bezüglich der Faktoren, die zur Entstehung und zum Fortschreiten der Krankheit beitragen. In diesem Artikel werden die aktuellen Kontroversen über die Pathogenese, Epidemiologie, Diagnose, Bewertung und Behandlung der Erkrankung diskutiert. Die genaue Pathogenese der CN ist nicht vollständig geklärt und es ist davon auszugehen, dass sie multifaktoriell ist und unbekannte Mechanismen zu ihrer Entstehung beitragen. Weitere Studien sind erforderlich, um Möglichkeiten zu untersuchen, die bei der Früherkennung und Diagnose von CN helfen. Infolge dieser Faktoren ist die wahre Prävalenz der CN noch weitgehend unbekannt. Fast alle Empfehlungen für die Beurteilung und Behandlung von CN basieren auf minderwertiger Evidenz der Stufen III und IV. Trotz der Empfehlungen, Menschen mit CN nicht entfernbare Hilfsmittel anzubieten, werden derzeit nur 40-50 % der Menschen mit dieser Art von Therapie behandelt. Auch für die optimale Dauer der Behandlung gibt es keine Belege; die berichteten Ergebnisse reichen von 3 Monaten bis zu mehr als einem Jahr. Der Grund für diese Unterschiede ist nicht ganz klar. Ein Mangel an standardisierten Definitionen für Diagnose, Remission und Rückfall, Heterogenität der Populationen, unterschiedliche Managementansätze, Überwachungstechniken mit unbekannter diagnostischer Präzision und unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten verhindern einen aussagekräftigen Vergleich der Ergebnisdaten. Wenn die Menschen besser dabei unterstützt werden können, mit den emotionalen und körperlichen Folgen der CN umzugehen, dann könnte dies die Lebensqualität und das Wohlbefinden verbessern. Abschließend weisen wir auf die Notwendigkeit eines international koordinierten Ansatzes in der CN-Forschung hin.

Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). Wukich DK et al., *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 May 23:e3646. doi: 10.1002/dmrr.3646. (88)

Die International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) hat seit 1999 evidenzbasierte Leitlinien zur Prävention und Behandlung von diabetischen Fußkrankungen veröffentlicht. Dies ist die erste Leitlinie der IWGDF zur Diagnose und Behandlung der aktiven Charcot-Neuro-Osteoarthropathie bei Menschen mit Diabetes. Wir folgten der GRADE-Methodik, um klinische Fragen im PACO (Population, Assessment, Comparison, Outcome) und PICO (Population, Intervention, Vergleich, Ergebnis) Format zu entwickeln, führten eine systematische Durchsicht der medizinischen Fachliteratur durch und entwickelten Empfehlungen mit Begründung. Die Empfehlungen beruhen auf der Evidenz aus unserer systematischen Übersichtsarbeit, auf Expertenmeinungen, wenn keine Belege vorlagen, und berücksichtigen die Abwägung von Nutzen und Schaden, Patientenpräferenzen, Durchführbarkeit und Anwendbarkeit sowie die mit einer Intervention verbundenen Kosten. Wir stellen hier die Leitlinien 2023 zur Diagnose und Behandlung der aktiven Charcot-Neuro-Osteoarthropathie bei Menschen mit Diabetes mellitus vor und schlagen außerdem wichtige zukünftige Forschungsthemen vor.

Die DNOAP stellt eine schwere Ausprägung des diabetischen Fußsyndroms dar. Die fortschreitenden Zerstörungen von Knochen und Gelenken können im Verlauf zu Deformitäten, Ulzerationen, Infektionen und einem massiven Funktionsverlust des Fußes führen. Nur ein geringer Anteil der Personen mit Diabetes mellitus entwickelt einen Charcot-Fuß. Dennoch ist die frühzeitige Diagnose und eine umfassende Therapie von großer Bedeutung, um die Gehfähigkeit zu erhalten, Amputationen zu vermeiden und das Überleben zu sichern. In der Regel wird die DNOAP im akuten Stadium konservativ mittels Immobilisation im *Total Contact Cast* (Gips-Therapie) behandelt, meist gefolgt von einer maßgefertigten Orthese (Abbildung 1).



Abb. 1: Immobilisation im Total Contact Cast (A); Maßgefertigte Orthese (B). (Eigene Abbildung)

Durch die Immobilisation im Gips kommt es zum Rückgang der Entzündung, Knochen- und Gelenksdestruktionen werden begrenzt. Sind die Fußdeformitäten, insbesondere Achsabweichungen des Fußes oder Instabilitäten im Sprunggelenksbereich, außerordentlich schwerwiegend, ist eine operative Therapie der DNOAP indiziert, um die Gehfähigkeit dauerhaft zu erhalten. Operative Therapien umfassen korrigierende Arthrodesen mittels interner Fixierung mit intramedullären Nägeln, Schrauben und Platten oder durch externe Fixierung mittels eines Fixateurs externe (Abbildung 2). Beide Operationstechniken werden bei der Behandlung der diabetischen und nicht-diabetischen Neuroosteoarthropathie, die konservativ nicht ausreichend behandelbar ist, eingesetzt.

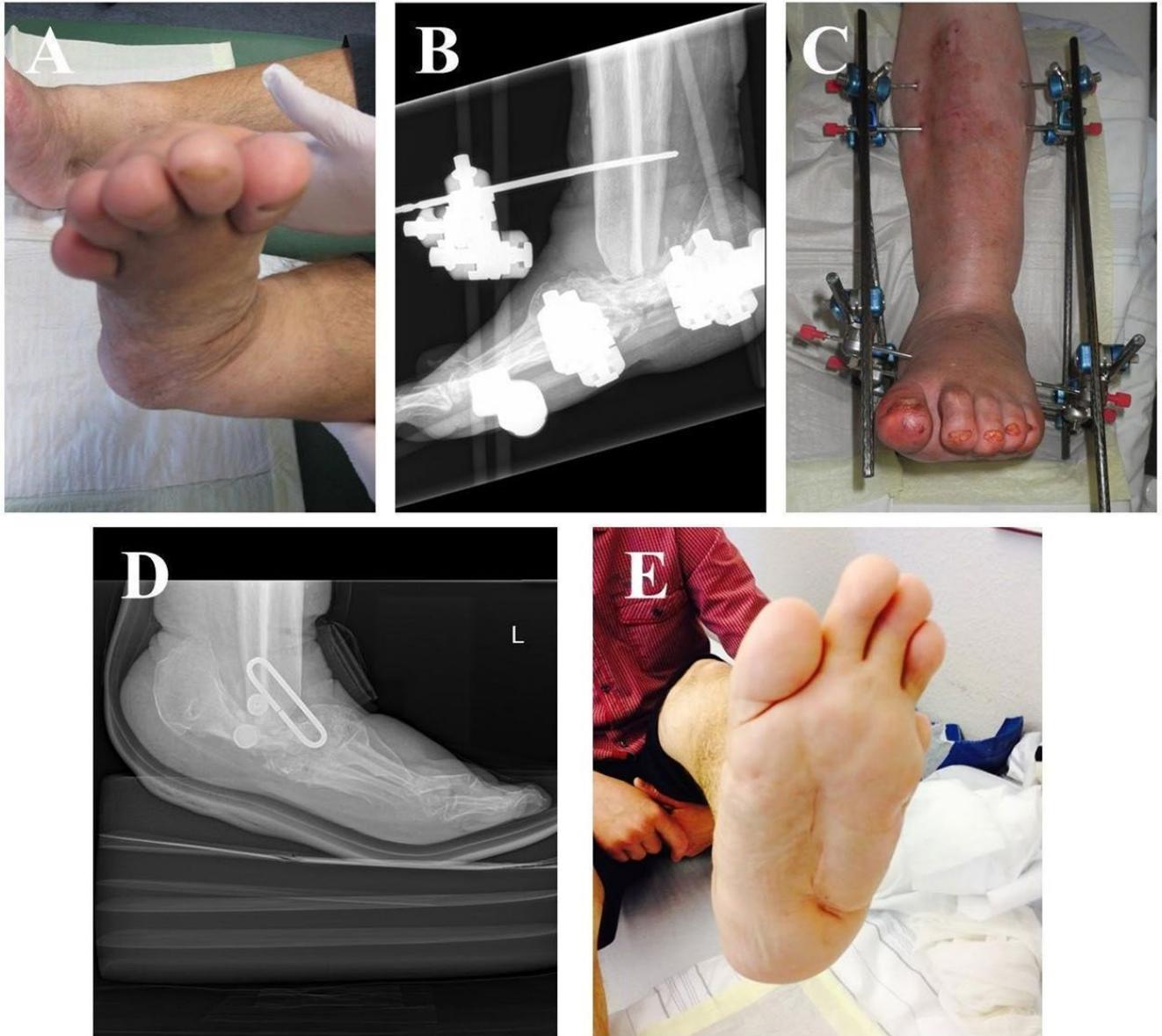


Abb. 2: Fuß mit kompletter Instabilität im Sprunggelenk, vor (A) der Operation mit Fixateur externe, mit dem Fixateur externe (B,C) und nach der Operation in Orthese (D) und ohne Orthese (E). (Eigene Abbildung)

Kommentar: Die konservative Therapie des Charcot-Fußes hat eine hohe Erfolgsrate, wenn ein geeignetes Hilfsmittel (TCC oder maßgefertigte Orthese) konsequent über mehrere Monate getragen wird. Dies ist allerdings eine erhebliche psychische und physische Belastung. Auch der Zeitpunkt der Beendigung der kompletten Ruhigstellung mit TCC oder Orthese ist schwierig zu treffen und benötigt klinische Expertise.

Bei erheblichen Fehlstellungen beim Charcot-Fuß ist eine chirurgische Therapie notwendig. Wie eine Studie (89) aus Rheine gezeigt hat, kann auch bei schweren Fehlstellungen und bei infizierten Charcot Füßen die Operation mit Fixateur externe häufig eine Amputation verhindern.

13.10 Literatur

1. B. Hagen, "Neue Indikatoren der Fußversorgung. Daten aus dem Disease-Management Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 in Nordrhein.," *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019;14:S26 2019.
2. A. J. M. Boulton and R. W. Whitehouse, "The Diabetic Foot," in *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
3. L. Prompers *et al.*, "High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study," (in eng), *Diabetologia*, vol. 50, no. 1, pp. 18-25, Jan 2007, doi: 10.1007/s00125-006-0491-1.
4. L. Prompers *et al.*, "Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study," (in eng), *Diabetologia*, vol. 51, no. 5, pp. 747-55, May 2008, doi: 10.1007/s00125-008-0940-0.
5. **E. J. Boyko *et al.*, "Risk of Foot Ulcer and Lower-Extremity Amputation Among Participants in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study," *Diabetes Care*, vol. 45, no. 2, pp. 357-364, Feb 1 2022, doi: 10.2337/dc21-1816.**
6. **P. E. Tehan, M. B. Hawes, J. Hurst, M. Sebastian, B. J. Peterson, and V. H. Chuter, "Factors influencing lower extremity amputation outcomes in people with active foot ulceration in regional Australia: A retrospective cohort study," *Wound Repair Regen*, vol. 30, no. 1, pp. 24-33, Jan 2022, doi: 10.1111/wrr.12978.**
7. **K. McDermott, M. Fang, A. J. M. Boulton, E. Selvin, and C. W. Hicks, "Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers," *Diabetes Care*, vol. 46, no. 1, pp. 209-221, Jan 1 2023, doi: 10.2337/dci22-0043.**
8. **D. G. Armstrong, A. J. M. Boulton, and S. A. Bus, "Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 376, no. 24, pp. 2367-2375, Jun 15 2017, doi: 10.1056/NEJMra1615439.**
9. **G. Viquez-Molina, J. Aragon-Sanchez, M. Villalobos-Vargas, R. Alvarado-Prado, and J. J. Romero-Zuniga, "Risk Factors Associated with Failure of Toe Amputation in Diabetic Foot Infections," *Int J Low Extrem Wounds*, p. 15347346231207679, Oct 26 2023, doi: 10.1177/15347346231207679.**
10. **A. D. DiBartolomeo *et al.*, "Medial arterial calcification score is associated with increased risk of major limb amputation," *J Vasc Surg*, vol. 78, no. 5, pp. 1286-1291, Nov 2023, doi: 10.1016/j.jvs.2023.07.052.**
11. **C. A. S. Correa *et al.*, "Risk factors for reamputation in patients with diabetic foot: A case-control study," *Foot Ankle Surg*, vol. 29, no. 5, pp. 412-418, Jul 2023, doi: 10.1016/j.fas.2023.05.006.**
12. **F. Carinci, L. Uccioli, M. Massi Benedetti, and N. S. Klazinga, "An in-depth assessment of diabetes-related lower extremity amputation rates 2000-2013 delivered by twenty-one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)," (in eng), *Acta Diabetol*, vol. 57, no. 3, pp. 347-357, Mar 2020, doi: 10.1007/s00592-019-01423-5.**
13. R. B. Paisey *et al.*, "Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England," (in eng), *Diabet Med*, vol. 35, no. 1, pp. 53-62, Jan 2018, doi: 10.1111/dme.13512.
14. N. Holman, R. J. Young, and W. J. Jeffcoate, "Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England," (in eng), *Diabetologia*, vol. 55, no. 7, pp. 1919-25, Jul 2012, doi: 10.1007/s00125-012-2468-6.
15. M. Spoden, U. Nimptsch, and T. Mansky, "Amputation rates of the lower limb by amputation level - observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015," (in eng), *BMC Health Serv Res*, vol. 19, no. 1, p. 8, Jan 6 2019, doi: 10.1186/s12913-018-3759-5.
16. C. Trautner, B. Haastert, P. Mauckner, L. M. Gätcke, and G. Giani, "Reduced incidence of lower-limb amputations in the diabetic population of a German city, 1990-2005: results of the Leverkusen Amputation Reduction Study (LARS)," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 30, no. 10, pp. 2633-7, Oct 2007, doi: 10.2337/dc07-0876.
17. C. Trautner, B. Haastert, M. Spraul, G. Giani, and M. Berger, "Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990-1998," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 24, no. 5, pp. 855-9, May 2001, doi: 10.2337/diacare.24.5.855.
18. A. Icks, B. Haastert, C. Trautner, G. Giani, G. Glaeske, and F. Hoffmann, "Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. findings from nationwide insurance data, Germany, 2005-2007," (in eng), *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 117, no. 9, pp. 500-4, Oct 2009, doi: 10.1055/s-0029-1225333.

19. R. Lobmann, "The diabetic foot in Germany: Analysis of quality in specialised diabetic footcare centres.," *The diabetic foot journal* 2007, vol. Vol 10 No 2;68-72.
20. A. Icks *et al.*, "Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation: survival in a population-based 5-year cohort in Germany," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 34, no. 6, pp. 1350-4, Jun 2011, doi: 10.2337/dc10-2341.
21. S. Morbach *et al.*, "Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 35, no. 10, pp. 2021-7, Oct 2012, doi: 10.2337/dc12-0200.
22. L. Prompers *et al.*, "Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study," (in eng), *Diabetologia*, vol. 51, no. 10, pp. 1826-34, Oct 2008, doi: 10.1007/s00125-008-1089-6.
23. C. Howell, A. Lane, C. Weinkauf, D. G. Armstrong, J. C. Arias, and T. W. Tan, "Interruption of Insurance Coverage and the Risk of Amputation in Patients with Pre-Existing Commercial Health Insurance and Peripheral Artery Disease," *Ann Vasc Surg*, vol. 96, pp. 284-291, Oct 2023, doi: 10.1016/j.avsg.2023.03.015.
24. Y. Wang, P. Zhang, H. Shao, L. J. Andes, and G. Imperatore, "Medical Costs Associated With Diabetes Complications in Medicare Beneficiaries Aged 65 Years or Older With Type 1 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 46, no. 1, pp. 149-155, Jan 1 2023, doi: 10.2337/dc21-2538.
25. D. Dardari *et al.*, "Hospital stays and costs of telemedical monitoring versus standard follow-up for diabetic foot ulcer: an open-label randomised controlled study," *Lancet Reg Health Eur*, vol. 32, p. 100686, Sep 2023, doi: 10.1016/j.lanep.2023.100686.
26. P. A. Lazzarini, S. M. Cramb, J. Golledge, J. I. Morton, D. J. Magliano, and J. J. Van Netten, "Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century," *Diabetologia*, vol. 66, no. 2, pp. 267-287, Feb 2023, doi: 10.1007/s00125-022-05845-9.
27. E. Vratna *et al.*, "Effects of a 12-Week Interventional Exercise Programme on Muscle Strength, Mobility and Fitness in Patients With Diabetic Foot in Remission: Results From BIONEDIAN Randomised Controlled Trial," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, p. 869128, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.869128.
28. J. J. van Netten *et al.*, "Clinical and biomechanical effectiveness of foot-ankle exercise programs and weight-bearing activity in people with diabetes and neuropathy: A systematic review and meta-analysis," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3649, May 2 2023, doi: 10.1002/dmrr.3649.
29. H. I. Mizrak *et al.*, "Declining Incidence Rates of Distal Symmetric Polyneuropathy in People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Denmark, With Indications of Distinct Patterns in Type 1 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 46, no. 11, pp. 1997-2003, Nov 1 2023, doi: 10.2337/dc23-0312.
30. T. Kästenbauer, S. Sauseng, H. Brath, H. Abrahamian, and K. Irsigler, "The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer," (in eng), *Diabet Med*, vol. 21, no. 6, pp. 563-7, Jun 2004, doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01205.x.
31. B. Miranda-Palma, J. M. Sosenko, J. H. Bowker, M. S. Mizel, and A. J. Boulton, "A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility," (in eng), *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 70, no. 1, pp. 8-12, Oct 2005, doi: 10.1016/j.diabres.2005.02.013.
32. M. A. Suludere *et al.*, "Monckeberg's Medial Calcific Sclerosis Makes Traditional Arterial Doppler's Unreliable in High-Risk Patients with Diabetes," *Int J Low Extrem Wounds*, p. 15347346231191588, Jul 31 2023, doi: 10.1177/15347346231191588.
33. R. O. Forsythe *et al.*, "Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review," (in eng), *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 36 Suppl 1, p. e3277, Mar 2020, doi: 10.1002/dmrr.3277.
34. D. J. Adam *et al.*, "Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial," (in eng), *Lancet*, vol. 366, no. 9501, pp. 1925-34, Dec 3 2005, doi: 10.1016/s0140-6736(05)67704-5.
35. V. Chuter *et al.*, "Effectiveness of revascularisation for the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3700, Aug 4 2023, doi: 10.1002/dmrr.3700.
36. A. Farber *et al.*, "Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia," *N Engl J Med*, vol. 387, no. 25, pp. 2305-2316, Dec 22 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2207899.
37. S. Thanigaimani, A. Drovandi, and J. Golledge, "A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of smoking cessation interventions in people with peripheral artery disease," *J Vasc Surg*, vol. 75, no. 2, pp. 721-729 e7, Feb 2022, doi: 10.1016/j.jvs.2021.07.248.

38. R. G. Frykberg *et al.*, "A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 43, no. 3, pp. 616-624, Mar 2020, doi: 10.2337/dc19-0476.
39. A. J. M. Boulton *et al.*, in *New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds*. Arlington (VA), 2022.
40. P. Chen *et al.*, "Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update)," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3644, May 25 2023, doi: 10.1002/dmrr.3644.
41. M. A. Mens *et al.*, "Sub-calcaneal plantar fat pad assessment using dual-energy computed tomography: First experience in the diabetic foot," *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 110, p. 106126, Dec 2023, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2023.106126.
42. M. Jongebloed-Westra *et al.*, "The effectiveness of motivational interviewing on adherence to wearing orthopedic shoes in people with diabetes at low-to-high risk of foot ulceration: A multicenter cluster-randomized controlled trial," *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 204, p. 110903, Oct 2023, doi: 10.1016/j.diabres.2023.110903.
43. M. G. Finco *et al.*, "Taking a Load Off: User Perceptions of Smart Offloading Walkers for Diabetic Foot Ulcers Using the Technology Acceptance Model," *Sensors (Basel)*, vol. 23, no. 5, Mar 2 2023, doi: 10.3390/s23052768.
44. P. A. Lazzarini *et al.*, "Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3650, Jun 8 2023, doi: 10.1002/dmrr.3650.
45. L. Prompers *et al.*, "Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study," (in eng), *Diabet Med*, vol. 25, no. 6, pp. 700-7, Jun 2008, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02445.x.
46. R. Keukenkamp, J. J. van Netten, T. E. Busch-Westbroek, and S. A. Bus, "Custom-made footwear designed for indoor use increases short-term and long-term adherence in people with diabetes at high ulcer risk," *BMJ Open Diabetes Res Care*, vol. 10, no. 1, Feb 2022, doi: 10.1136/bmjdr-2021-002593.
47. S. A. Bus *et al.*, "Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 36, no. 12, pp. 4109-16, Dec 2013, doi: 10.2337/dc13-0996.
48. J. S. Ulbrecht, T. Hurley, D. T. Mauger, and P. R. Cavanagh, "Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 37, no. 7, pp. 1982-9, Jul 2014, doi: 10.2337/dc13-2956.
49. S. A. Bus, J. B. Zwaferink, R. Dahmen, and T. Busch-Westbroek, "State of the art design protocol for custom made footwear for people with diabetes and peripheral neuropathy," (in eng), *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 36 Suppl 1, no. Suppl 1, p. e3237, Mar 2020, doi: 10.1002/dmrr.3237.
50. E. Shirzaei Sani *et al.*, "A stretchable wireless wearable bioelectronic system for multiplexed monitoring and combination treatment of infected chronic wounds," *Sci Adv*, vol. 9, no. 12, p. eadf7388, Mar 24 2023, doi: 10.1126/sciadv.adf7388.
51. H. Sraas, J. K. Ead, and D. G. Armstrong, "Adherence and the Diabetic Foot: High Tech Meets High Touch?," *Sensors (Basel)*, vol. 23, no. 15, Aug 3 2023, doi: 10.3390/s23156898.
52. A. J. Littman *et al.*, "Evaluation of the Effectiveness of Remote Foot Temperature Monitoring for Prevention of Amputation in a Large Integrated Health Care System," *Diabetes Care*, vol. 46, no. 8, pp. 1464-1468, Aug 1 2023, doi: 10.2337/dc22-1492.
53. P. J. Jones, L. Lavery, M. J. Davies, D. Webb, and A. V. Rowlands, "Hotspots: Adherence in home foot temperature monitoring interventions for at-risk feet with diabetes-A narrative review," *Diabet Med*, vol. 40, no. 10, p. e15189, Oct 2023, doi: 10.1111/dme.15189.
54. R. G. Frykberg *et al.*, "Feasibility and Efficacy of a Smart Mat Technology to Predict Development of Diabetic Plantar Ulcers," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 40, no. 7, pp. 973-980, Jul 2017, doi: 10.2337/dc16-2294.
55. S. A. Bus, W. B. Aan de Stegge, J. G. van Baal, T. E. Busch-Westbroek, F. Nollet, and J. J. van Netten, "Effectiveness of at-home skin temperature monitoring in reducing the incidence of foot ulcer recurrence in people with diabetes: a multicenter randomized controlled trial (DIATEMP)," *BMJ Open Diabetes Res Care*, vol. 9, no. 1, Sep 2021, doi: 10.1136/bmjdr-2021-002392.
56. M. Annersten Gershater, J. Apelqvist, and C. Alm Roijer, "Re-Ulceration Is Common in Persons with Diabetes and Healed Foot Ulcer After Participant-Driven Education in Group: A Randomized Controlled Trial," *Adv Wound Care (New Rochelle)*, vol. 12, no. 3, pp. 117-126, Mar 2023, doi: 10.1089/wound.2021.0007.

57. S. A. Bus *et al.*, "Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update)," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3651, Jun 11 2023, doi: 10.1002/dmrr.3651.
58. J. J. van Netten *et al.*, "Prevention of foot ulcers in persons with diabetes at risk of ulceration: A systematic review and meta-analysis," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3652, May 27 2023, doi: 10.1002/dmrr.3652.
59. J. E. Hancox, C. Hilton, K. Gray, F. Game, and K. Vedhara, "Adherence to limiting weight-bearing activity in patients with diabetic foot ulcers: A qualitative study," *Int Wound J*, vol. 20, no. 10, pp. 3945-3954, Dec 2023, doi: 10.1111/iwj.14282.
60. E. G. Eckhard M., "(Wund-) Mangement beim diabetischen Fuß (DFS)," *Die Diabetologie*, vol. 19, no. 8, pp. 907 - 930, 2023, doi: doi.org/10.1007/s11428-023-01104-6.
61. D. G. Armstrong *et al.*, "A multicenter, randomized controlled clinical trial evaluating the effects of a novel autologous heterogeneous skin construct in the treatment of Wagner one diabetic foot ulcers: Final analysis," *Int Wound J*, vol. 20, no. 10, pp. 4083-4096, Dec 2023, doi: 10.1111/iwj.14301.
62. J. Asko Andersen *et al.*, "Novel topical allogeneic bone-marrow-derived mesenchymal stem cell treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a proof of concept study," *Stem Cell Res Ther*, vol. 13, no. 1, p. 280, Jun 28 2022, doi: 10.1186/s13287-022-02951-8.
63. Y. Peng *et al.*, "Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Ann Vasc Surg*, vol. 98, pp. 365-373, Jan 2024, doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.045.
64. N. Lafontaine *et al.*, "Prospective randomised placebo-controlled trial assessing the efficacy of silver dressings to enhance healing of acute diabetes-related foot ulcers," *Diabetologia*, Jan 11 2023, doi: 10.1007/s00125-022-05855-7.
65. M. Edmonds *et al.*, "Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial," (in eng), *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, no. 3, pp. 186-196, Mar 2018, doi: 10.1016/s2213-8587(17)30438-2.
66. F. Game *et al.*, "LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial," (in eng), *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, no. 11, pp. 870-878, Nov 2018, doi: 10.1016/s2213-8587(18)30240-7.
67. Z. Liu *et al.*, "Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 10, no. 10, p. Cd010318, Oct 17 2018, doi: 10.1002/14651858.CD010318.pub3.
68. K. C. Moon *et al.*, "Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers," (in eng), *Diabetes*, vol. 68, no. 4, pp. 837-846, Apr 2019, doi: 10.2337/db18-0699.
69. D. G. Armstrong, M. E. Edmonds, and T. E. Serena, "Point-of-care fluorescence imaging reveals extent of bacterial load in diabetic foot ulcers," *Int Wound J*, vol. 20, no. 2, pp. 554-566, Feb 2023, doi: 10.1111/iwj.14080.
70. J. Moore, C. Gooday, R. Soliman, and K. Dhatariya, "Reduction in the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tissue and wound swab samples taken from outpatients attending a specialist diabetic foot clinic 2005-2021," *Diabet Med*, vol. 40, no. 10, p. e15081, Oct 2023, doi: 10.1111/dme.15081.
71. J. Aragon-Sanchez, G. Viquez-Molina, M. E. Lopez-Valverde, C. Aragon-Hernandez, J. Aragon-Hernandez, and J. M. Rojas-Bonilla, "Clinical Features, Inflammatory Markers, and Limb Salvage in Older Adults with Diabetes-Related Foot Infections," *Int J Low Extrem Wounds*, p. 15347346231154472, Feb 1 2023, doi: 10.1177/15347346231154472.
72. T. T. Pham *et al.*, "Moderate to Severe Soft Tissue Diabetic Foot Infections: A Randomized, Controlled, Pilot Trial of Post-debridement Antibiotic Treatment for 10 versus 20 days," *Ann Surg*, vol. 276, no. 2, pp. 233-238, Aug 1 2022, doi: 10.1097/SLA.0000000000005205.
73. B. M. Schmidt, K. S. Kaye, D. G. Armstrong, and R. Pop-Busui, "Empirical Antibiotic Therapy in Diabetic Foot Ulcer Infection Increases Hospitalization," *Open Forum Infect Dis*, vol. 10, no. 10, p. ofad495, Oct 2023, doi: 10.1093/ofid/ofad495.
74. D. Navarro-Perez, A. Tardaguila-Garcia, S. Garcia-Oreja, M. Lopez-Moral, M. Garcia-Madrid, and J. L. Lazaro-Martinez, "Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review," *Mycoses*, vol. 66, no. 6, pp. 459-466, Jun 2023, doi: 10.1111/myc.13577.
75. E. Senneville *et al.*, "Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: A systematic review," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3723, Sep 16 2023, doi: 10.1002/dmrr.3723.

76. E. J. G. Peters *et al.*, "Interventions in the management of diabetes-related foot infections: A systematic review," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3730, Oct 10 2023, doi: 10.1002/dmrr.3730.
77. E. Senneville *et al.*, "IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023)," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3687, Oct 1 2023, doi: 10.1002/dmrr.3687.
78. K. Pickwell *et al.*, "Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 38, no. 5, pp. 852-7, May 2015, doi: 10.2337/dc14-1598.
79. D. H. Truong, A. K. Ngoo, S. Tsai, A. K. Yang, D. K. Wukich, and L. A. Lavery, "Success of transmetatarsal amputation for limb salvage in patients with peripheral artery disease," *Int Wound J*, Aug 25 2023, doi: 10.1111/iwj.14360.
80. J. Asko Andersen *et al.*, "Flexor Tendon Tenotomy Treatment of the Diabetic Foot: A Multicenter Randomized Controlled Trial," *Diabetes Care*, vol. 45, no. 11, pp. 2492-2500, Nov 1 2022, doi: 10.2337/dc22-0085.
81. M. A. Mens *et al.*, "Biomechanical and musculoskeletal changes after flexor tenotomy to reduce the risk of diabetic neuropathic toe ulcer recurrence," *Diabet Med*, vol. 39, no. 4, p. e14761, Apr 2022, doi: 10.1111/dme.14761.
82. G. Engels, "Fußchirurgie beim diabetischen Fußsyndrom (DFS). Das Entitätenkonzept als Orientierungshilfe.," *Gefäßchirurgie*, vol. 27, pp. 388-400, 2022.
83. E. G. Hochlenert D., Morbach S., and *Das Diabetische Fußsyndrom. Über die Entität zur Therapie.* Springer, 2022.
84. O. Artz, L. Meacock, D. A. Elias, M. E. Edmonds, and N. L. Petrova, "Grading Fractures on Foot and Ankle X-rays and MRI Scans in the Active Charcot Foot in Diabetes: How Strong Is the Agreement Between Modalities?," *Diabetes Care*, vol. 46, no. 9, pp. 1668-1672, Sep 1 2023, doi: 10.2337/dc23-0220.
85. K. M. Raspovic *et al.*, "Diagnosis and treatment of active charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus: A systematic review," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3653, May 14 2023, doi: 10.1002/dmrr.3653.
86. N. L. Petrova *et al.*, "Onset of an Active Charcot Foot in a Person with Longstanding Type 1 Diabetes and Normal Vibration Perception Threshold-A Case Report," *Int J Low Extrem Wounds*, p. 15347346231166550, Mar 30 2023, doi: 10.1177/15347346231166550.
87. C. Gooday, W. Hardeman, F. Poland, J. Woodburn, and K. Dhatariya, "Controversies in the management of active Charcot neuroarthropathy," *Ther Adv Endocrinol Metab*, vol. 14, p. 20420188231160406, 2023, doi: 10.1177/20420188231160406.
88. D. K. Wukich *et al.*, "Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023)," *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3646, May 23 2023, doi: 10.1002/dmrr.3646.
89. A. M. S. Spraul, A. M. Schönbach, N. Müller, U. A. Müller, A. Koller, and M. Spraul, "Long-term outcome of persons with diabetic and non-diabetic neuro-osteoarthropathy after foot correction using external fixation," (in eng), *Diabet Med*, p. e14404, Sep 18 2020, doi: 10.1111/dme.14404.

14 BEINVENENTHROMBOSEN UND LUNGENEMBOLIEN

14.1 Akuttherapie

- 14.1.1 State of the Art – Aktuelle Leitlinien
- 14.1.2 Thrombosedagnostik
- 14.1.3 Lungenemboliediagnostik
- 14.1.4 Akuttherapie

14.2 Sekundärprophylaxe

- 14.2.1 Blutungsrisiko
- 14.2.2 Rezidivrisiko
- 14.2.3 Dauer der Antikoagulation – State of the Art

14.3 Besondere Patientengruppen

- 14.3.1 Krebspatienten
- 14.3.2 Katheterassoziierte Thrombosen

14.4 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen:

Forschungsunterstützung: Bay.StMGP, CPC Colorado, FADOI, Viatris

Vortrags- und Beratertätigkeit: Bayer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, LEO-Pharma, Pfizer, Viatris

14.1 Akuttherapie

14.1.1 State of the Art – Aktuelle Leitlinien

Die interdisziplinäre deutsche S2k-Leitlinie ist seit Oktober 2023 in gedruckter Form verfügbar **(1)**, und sie ist im internationalen Vergleich mit fast 150 Seiten die ausführlichste, und deckt auch zahlreiche klinische Situationen ab, für die lediglich eine limitierte Evidenz vorliegt. Relativ ausführlich sind auch die ESVS-Thromboseleitlinien (*European Society for Vascular Surgery*) **(2)**. Für die ACCP-Leitlinien (*American College of Chest Physicians*) liegt bislang nur das 2. Update vor **(3)**, das sich aber von den bisherigen Leitlinien erheblich unterscheidet, nachdem Clive Kearon, bisheriger Herausgeber verstorben war. Als Ergänzung zu den ESC-Lungenembolie (LE)-Leitlinien **(4)** erschien das ESC-Consensus-Dokument zum Management der tiefen Venenthrombose (TVT) **(5)**.

14.1.2 Thrombosedagnostik

In den neuen Leitlinien **(1)** wird erstmals der 2-Punkt-Ultraschall (Kompressionssonografie in der Leiste und in der Kniekehle) explizit aufgeführt, der bei positivem Befund eine sofortige Therapie rechtfertigt, und bei negativem Befund bis zur anschließenden definitiven Ultraschalldiagnostik nach spätestens sieben Tagen eine Antikoagulation (AK) nicht zwingend erforderlich macht. Abb. 1 fasst die verschiedenen Algorithmen in den Leitlinien zusammen.

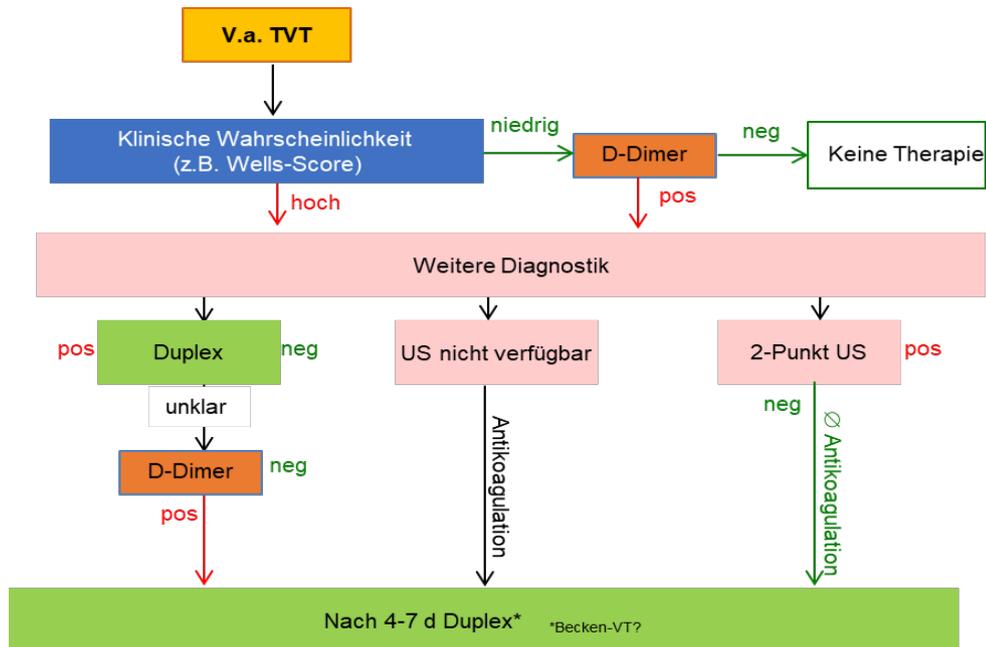


Abb. 1: Zusammenfassung verschiedener vorgeschlagener Algorithmen aus den deutschen Leitlinien. Dort wird – unabhängig von der klinischen Wahrscheinlichkeit – als primäre Untersuchungsmethode der komplette Kompressionsultraschall als initiale diagnostische Methode empfohlen. Linnemann B et al., *Vasa*. 2023;52(S111):1–146. **(1)**

Kommentar: Im Unterschied zu internationalen Leitlinien stellt die deutsche Leitlinie den kompletten Kompressionsultraschall als initiales diagnostisches Verfahren unabhängig von der klinischen Wahrscheinlichkeit in den

Vordergrund, was auch der deutschen Praxis entspricht und ein sicheres Verfahren darstellt. Auch der 2-Punkt-Ultraschall wird erstmals explizit erwähnt, weil er eine hohe Spezifität hat, d. h. bei Thrombosenachweis sollte eine Therapie gestartet werden – bei fehlendem Nachweis ist eine proximale Thrombose zumindest so unwahrscheinlich, dass ohne AK bis zum definitiven Ultraschall abgewartet werden kann.

14.1.3 Lungenemboliediagnostik

Bezüglich der Lungenemboliediagnostik folgt die deutsche Leitlinie (1) eng der ESC-LE-Leitlinie (4), die voraussichtlich in den nächsten Jahren nicht neu aufgelegt wird, da wichtige LE-Studien noch laufen. Daher lohnt es sich, aus den jetzt aktuell verfügbaren internationalen Leitlinien die empfohlenen diagnostischen Abläufe zu vergleichen. Diese Aufgabe hat sich eine dänische Arbeitsgruppe vorgenommen und dabei die Empfehlungen aus 13 verschiedenen Leitlinien analysiert (American College of Emergency Physicians (ACEP); the American College of Physicians (ACP); the American Society of Hematology (ASH); the British Thoracic Society (BTS); a collaboration of Spanish medical societies comprising the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery, the Spanish Society of Internal Medicine, the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, the Spanish Society of Cardiology, the Spanish Society of Emergency and Emergency Medicine, and the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery (SPAIN); the European Association of Nuclear Medicine (EANM); the European Society of Cardiology and European Respiratory Society (ESC/ERS); the Japanese Circulatory Society (JCS); the National Institute for Health and Care Excellence (NICE); the investigators of the PIOPED II study (PIOPED II); the Pulmonary Embolism Response Team consortium (PERT); the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand (THANZ); and UpToDate). Die Empfehlungen sind in Abbildung 2a und 2b zusammengefasst.

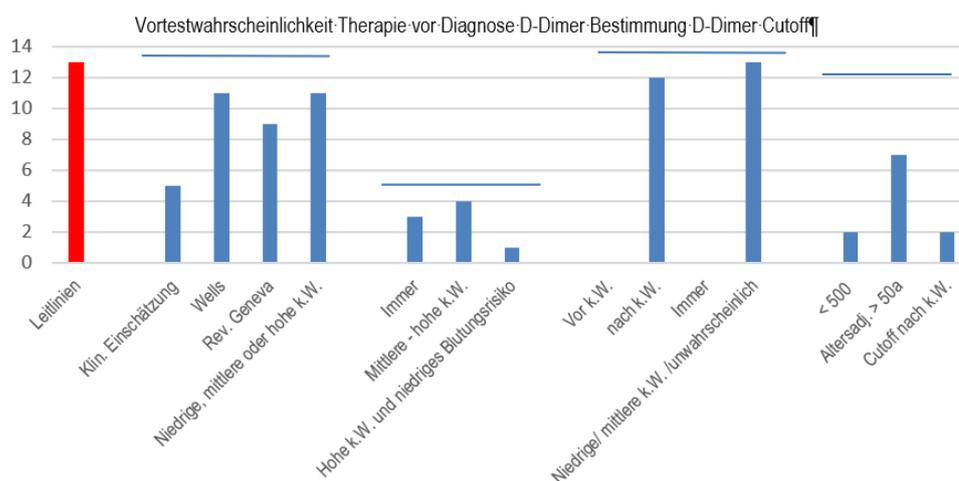


Abb. 2a: Diagnose der Lungenembolie: Zusammenfassung aus 13 internationalen Leitlinien und Empfehlungen als Histogramm (6). Die rote Säule links zeigt die Gesamtzahl der berücksichtigten Leitlinienempfehlungen die blauen Säulen zeigen, wie häufig der jeweilige Parameter empfohlen wird. (Eigene Abbildung)

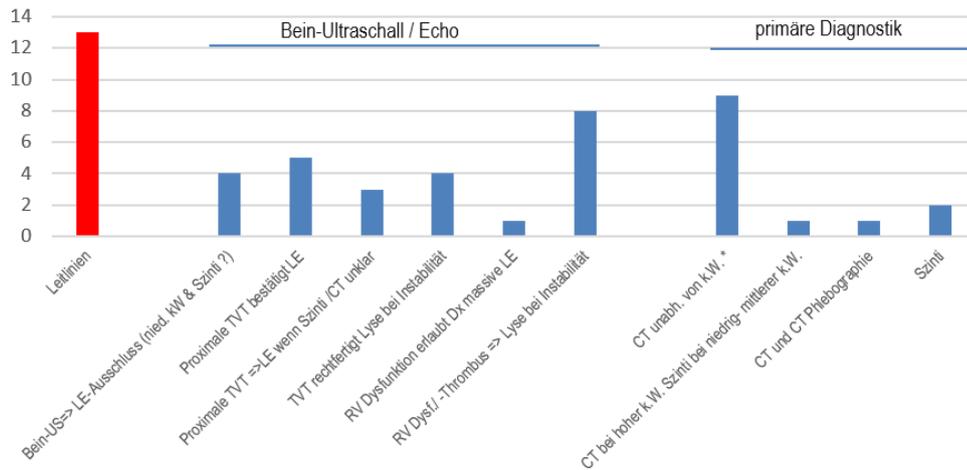


Abb. 2b: Diagnose der Lungenembolie: Zusammenfassung aus 13 internationalen Leitlinien und Empfehlungen als Histogramm (6). (Eigene Abbildung). * hierzu siehe Kommentar

Kommentar: Aus den Gemeinsamkeiten und Unterschieden in den verschiedenen internationalen Leitlinien ergeben sich aufschlussreiche Erkenntnisse für das Vorgehen im praktischen Alltag. Bemerkenswert ist, dass es nur sehr wenige vollständige Übereinstimmungen in diesen Empfehlungen gab, zum Beispiel die Abschätzung einer klinischen Wahrscheinlichkeit vorzunehmen und die D-Dimer-Bestimmung erst danach vorzunehmen. Interessant ist, dass dennoch das Thorax CT als die primäre Diagnostik unabhängig von der klinischen Wahrscheinlichkeit (!) genannt wird. Dies entspricht zwar der häufigen Praxis im deutschen Alltag, wenngleich diese Darstellung in dem Paper nicht die Empfehlungen der ESC-Leitlinien wiedergibt (4). Dort heißt es *“It is recommended that the diagnostic strategy be based on clinical probability, assessed either by clinical judgement or by a validated prediction rule”* 1A. Die Strategie wird dort (4) in Abb. 5. dargestellt und empfiehlt ein CT nur bei hoher Wahrscheinlichkeit, oder sonst bei positivem D-Dimer.

Insgesamt erlaubt aber die Darstellung der unterschiedlichen Empfehlungen das eigene Vorgehen im praktischen Alltag an die jeweiligen lokalen und individuellen Gegebenheiten anzupassen.

14.1.4 Akuttherapie

In den internationalen Leitlinien werden bei der Therapie venöser Thromboembolien (VTE) drei – in den deutschen Leitlinien vier – Phasen unterschieden (Abb. 3): Nach der *initialen Phase* erfolgt die Sekundärprävention. Die *Haupt-Therapiephase* von 3–6 Monaten sollte jeder Patient erhalten, da bei einer Antikoagulation (AK) von unter 3 Monaten das Rezidivrisiko sehr hoch ist; daher wird diese Phase auch als *Erhaltungstherapie* bezeichnet, da sie das Ergebnis der Initialtherapie erhält. Internationale Leitlinien nennen diese Therapiephase irreführenderweise „Langzeittherapie“ (7), was zur Verwechslung mit der über längere Zeit durchgeführten Sekundärprophylaxe führen kann. Nach 3–6 Monaten ist das Rezidivrisiko – je nach zugrunde liegenden Risikofaktoren (RF) – sehr unterschiedlich (siehe Tab. 3), sodass für einen Teil der Patienten eine verlängerte Phase erforderlich wird (Abb. 3).

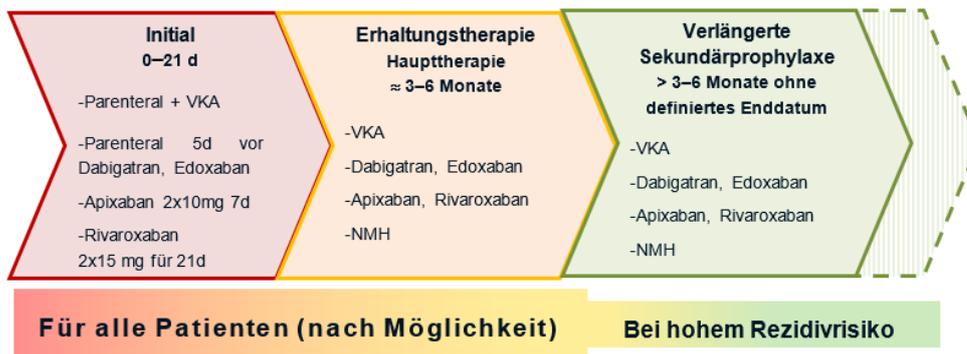


Abb. 3: Therapiephasen der Antikoagulation bei venöser Thromboembolie. Nach der Initialen Phase folgt eine Therapiephase (Erhaltungstherapie) von 3–6 Monaten. Bei erhöhtem Rezidivrisiko schließt sich eine verlängerte Phase an, welche auch unbefristet sein kann. Für die initiale Therapiephase kommen entweder parenterale Antikoagulanzen wie Heparine oder Fondaparinux infrage, die dann überlappend mit Vitamin K-Antagonisten eingesetzt werden oder auf Dabigatran oder Edoxaban umgesetzt werden. Alternativ ist auch eine primär orale Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban möglich, welche in der Initialphase in einer höheren Dosierung zum Einsatz kommen. Linnemann B et al., *Vasa*. 2023;52(S111):1–146. **(1)** Kakkos SK et al., *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82. **(2)**

14.2 Sekundärprophylaxe

Mit den heute zur Verfügung stehenden Antikoagulantien ist die initiale Therapie sicher und effektiv durchzuführen. Auch für die anschließende Therapiephase ist mit Ausnahme von speziellen Patientenpopulationen (→ 14.3) das Management der AK klar strukturiert, sicher und effektiv. In allen genannten neuen Leitlinien **(1–5)** wird jetzt mit einer IA-Empfehlung DOAKs der Vorzug vor VKA gegeben, sofern keine Kontraindikation für DOAKs gegeben ist; genannt werden hier z. B. schwere Niereninsuffizienz, Antiphospholipidsyndrom, Schwangerschaft.

Während die Therapieentscheidungen für die initiale Phase und der anschließenden Therapiephase also in der Regel einfach zu treffen sind, ergeben sich für die nachfolgende verlängerte Phase häufig Unsicherheiten, ob, und – wenn ja – wie die AK fortzusetzen ist. Abzuwägen sind hierbei das Blutungsrisiko unter fortgesetzter AK einerseits und das Rezidivrisiko bei Beendigung der AK andererseits und vorrangig die Patientenpräferenz.

14.2.1 Blutungsrisiko

Blutungsrisiko unter Antikoagulation bei Thrombophilie

Thrombophile Diathesen wie die Faktor-V-Leiden-Mutation konnten sich in den letzten 27.000 Jahren relativ schnell verbreiten, weil sie den Vorteil eines niedrigeren Blutungsrisikos, z. B. bei der Entbindung aufwiesen **(8)**.

Eine kanadische Arbeitsgruppe gingen der Frage nach, ob unter AK das Blutungsrisiko bei Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL) oder Prothrombinmutation G20210A (PGM) vermindert ist **(9)**. In einer multizentrischen, internationalen prospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit Langzeit-AK nach einer VTE

aus den Jahren 2008–2016 analysiert. Von den 2.260 Patienten mit Genotypisierung traten nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren 106 schwere Blutungen auf (davon 17 intrakranielle Hämorrhagien (ICH) sowie 7 tödliche Blutungen). Die multivariaten Ergebnisse, adjustiert für Alter, Kreatinin, Hb und gleichzeitige Thrombozytenaggregationshemmer sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Genotyp	Schwere Blutung			klin. relevante, nicht-schwere Blutung			Schwere und klin. relevante Blutung		
	HR	95 %-CI	p	HR	95 %-CI	p	HR	95 %-CI	p
FVL heterozygot/homozygot vs. Wildtyp	0,96	(0,56–1,67)	0,89	0,70	(0,48–1,02)	0,07	0,77	(0,56–1,05)	0,10
PGM heterozygot/homozygot vs. Wildtyp	0,39	(0,12–1,26)	0,12	0,99	(0,60–1,63)	0,96	0,81	(0,51–1,28)	0,36
FVL oder PGM vs. Wildtyp	0,76	(0,45–1,29)	0,31	0,72	(0,51–1,00)	0,051	0,727	(0,55–0,97)	0,03

Tab. 1: Blutungsrisiko unter Antikoagulation bei Vorliegen einer Thrombophilie (FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation, PTM = Prothrombinmutation G20210A). Multivariate Analyse. **(9)**.

Kommentar: Im neunjährigen Beobachtungszeitraum traten nur 106 schwere Blutungen unter AK auf (vor allem VKA, wenig DOAK, insbesondere nicht in reduzierter Sekundärprophylaxe-Dosis), sodass erst bei Zusammenfassung mit klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen und jeglicher Mutation ein signifikantes Ergebnis, nämlich ein um 17 % reduziertes Blutungsrisiko bei Nachweis einer Thrombophilie nachzuweisen war.

Das relative Rezidivrisiko ist bei FVL etwa 1,5-fach erhöht (10), was aber doch einer absoluten Risikoerhöhung von 2,5–5 % pro Jahr entspricht (11). Mit dem möglicherweise niedrigeren Blutungsrisiko wäre hier Nutzen/Risiko einer verlängerten AK sogar günstiger. Allerdings sind hierzu noch Bestätigungsdaten für DOAKs, insbesondere auch in der reduzierten Dosis wünschenswert.

14.2.2 Rezidivrisiko

Spielt Thrombophilie bei Älteren eine Rolle für das VTE-Rezidivrisiko?

Dieser Frage geht die Schweizer Studie SWITCO65+ nach (12): In den Jahren 2009–2013 wurden in der prospektiven Kohortenstudie aus 9 Schweizer Zentren 240 Patienten ≥ 65 Jahre mit einer akuten VTE ohne aktive Krebserkrankung oder eine Indikation für eine verlängerte AK eingeschlossen. Die Thrombophilieuntersuchung erfolgte ein Jahr nach der Index-VTE, und Rezidiv-VTE oder Tod wurde nach zwei Jahren Follow-up erfasst.

Die Patienten mit einem thrombophilen Marker waren älter als solche ohne (medianes Alter, 74 vs. 71 Jahre) und hatten häufiger ein niedrigeres körperliches Aktivitätslevel (30 % vs. 13 %). Zwei Drittel der Patienten hatten unprovoked Ereignisse (67 %), und 13 % hatten bereits eine vorausgegangene VTE. Die mediane Antikoagulationsdauer war in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (187 Tage [IQR, 126–217] vs. 178 Tage [IQR, 99–204]).

Insgesamt hatten 78 % der Patienten ≥ 1 thrombophilen Faktor (43 % erhöhten von-Willebrand-Faktor-Ag (> 182 %), 30 % erhöhtes Homocystein ($> 15 \mu\text{mol/L}$), 15 % hatten erhöhte Faktor VIII Aktivität (> 200 %), 14 % erhöhtes Fibrinogen ($> 4,1 \text{ g/L}$), 13 % erhöhten Faktor IX:C (> 139 % bei Frauen und > 138 % bei Männern) und 11 % eine erniedrigte Antithrombin-Aktivität (< 80 % bei Frauen und < 83 % bei Männern).

16,2 % der Patienten erlitten ein VTE-Rezidiv und 5,8 % verstarben. Patienten mit einem von-Willebrand-Faktor > 182 %, FVIII:C > 200 %, und einem Homocysteinspiegel von $> 15 \mu\text{mol/L}$, sowie Nachweis von Lupus-Antikoagulans hatten eine signifikant erhöhte Rezidivrate verglichen mit solchen die diese pathologischen Parameter nicht aufwiesen (15,0 vs. 6,1 [P = 0,006], 23,5 vs. 8,2 [P = 0,01], 17,0 vs. 6,8 [P = 0,006], and 89,5 vs. 9,2 [P = 0,02] Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Die jeweiligen Häufigkeiten von thrombophilen Markern und assoziierte Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PJ) sind in Tab. 2a zusammengefasst; Tab. 2b zeigt, wie sich die Zahl von thrombophilen Markern auf die Inzidenzrate auswirkt.

Darüber hinaus hatten Patienten mit hohen Fibrinogenspiegeln oder Hyperhomocysteinämie $\geq 30 \mu\text{mol/L}$ eine signifikant erhöhte Mortalität (18,5 vs. 2,8 [P = 0,049] und 13,6 vs. 2 [P = 0,002] Todesfälle pro 100 Patientenjahre.

Thrombophiler Marker	Mit Thrombophilie Ereignisse/Patienten	Ereignisse pro 100 PJ (95 %-CI)	Keine Thrombophilie Ereignisse/Patienten	Ereignisse pro 100 PJ (95 %- CI)	p
Hoher Faktor VIII:C (> 200 %)	9/36	23,5 (12,2–45,2)	30/204	8,2 (5,7–11,7)	0,01
Von Willebrand-F-Ag (> 182 %)	24/103	15,0 (10,0–22,3)	15/137	6,1 (3,7–10,2)	0,006
Hoher Faktor IX:C	4/30	7,5 (2,8–19,9)	35/210	10,0 (7,2–13,9)	0,62
Hoher Faktor XI:C	2/16	8,9 (2,2–35,7)	37/224	9,7 (7,0–13,3)	0,99
Hohes Fibrinogen	7/34	17,1 (8,1–35,8)	32/206	8,8 (6,2–12,4)	0,13
Hyperhomocysteinämie ($> 15 \mu\text{mol/L}$)	19/71	17,0 (10,8–26,6)	20/169	6,8 (4,4–10,6)	0,006
Niedrige Antithrombin Akt.	4/26	10,5 (3,9–28,0)	35/214	9,5 (6,8–13,3)	0,81
Protein C Mangel	0/7	0	39/233	10,0 (7,3–13,7)	0,21
Protein S Mangel (freies PS)	0/6	0	39/234	9,9 (7,2–13,6)	0,33
Anticardiolipin IgG-positiv	3/13	15,6 (5,0–48,2)	36/227	9,3 (6,7–12,9)	0,40
Anticardiolipin IgM-positiv	4/16	15,0 (5,6–40,0)	35/224	9,2 (6,6–12,9)	0,36
Anti-p2-GP 1 IgG-positiv	2/7	15,4 (3,8–61,4)	37/233	9,4 (6,8–13,0)	0,49
Anti-p2-GP1 IgM-positiv	1/5	12,4 (1,7–88,1)	38/235	9,6 (7,0–13,2)	0,73
Lupus antikoagulans-positiv	2/2	89,5 (22,4–357,9)	37/238	9,2 (6,7–12,7)	0,02
Factor V Leiden	2/23	4,8 (1,2–19,3)	37/217	10,2 (7,4–14,0)	0,31
Prothrombin G20210A	0/9	0	39/231	10,1 (7,4–13,8)	0,15

Tab. 2a: Inzidenz von Rezidiv-VTE abhängig von der Häufigkeit von thrombophilen Markern bei Patienten ≥ 65 Jahre, die eine befristete Antikoagulation nach Index-VTE beendet haben und keine Indikation für eine verlängerte Antikoagulation oder eine aktive Tumorerkrankung aufweisen. Gezeigt ist die Ereignisrate bei Patienten mit Thrombophilie im Vergleich zu Patienten ohne Thrombophilie (12).

Zahl der thrombophilen Marker	Patienten (N)	Ereignisse pro PJ	Inzidenz-Ratio/100 PJ (95 %-CI)	p
0	52	4/97	4,1 (1,5–11,0)	-
1	75	10/130	7,7 (4,1–14,3)	0,30
≥ 2	113	25/178	14,1 (9,5–20,8)	0,01

Tab. 2b: Zahl von nachgewiesenen thrombophilen Markern bei Patienten ≥ 65 Jahre und die Ereignisrate (12).

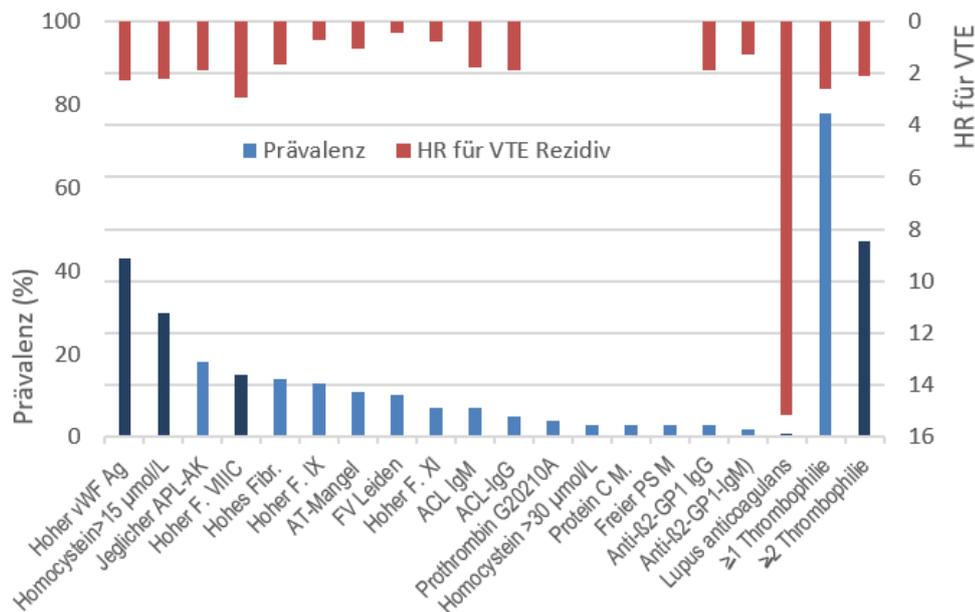


Abb. 4: Eigene Abbildung

Kommentar: Gemeinhin werden Thrombophilie-Untersuchungen bei jüngeren Patienten durchgeführt, weil sich hier therapeutische Konsequenzen ergeben können, zum Beispiel im Hinblick auf eine nachfolgende Schwangerschaft. Diese Untersuchung an älteren Patienten, die nach zumeist unprovoked VTE im Median etwa ein halbes Jahr antikoaguliert waren zeigt: 1. eine hohe Zahl – über $\frac{3}{4}$ – an positiven Thrombophiliefunden (vor allem erhöhter von-Willebrand-Faktor, erhöhter Faktor VIII, Hyperhomocysteinämie); 2. dass diese Faktoren mit erhöhten Rezidivraten assoziiert sind – bei Kombination sogar mit einer zusätzlichen Steigerung. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen sogar für Faktor VIII Erhöhung über 200 % kumulative Ereignisraten von 30 % nach einem Jahr.

Im Begleiteditorial (13) wird geschlussfolgert, dass also die Bedeutung der Thrombophilie für Ältere gleich sei wie für Jüngere, diese aber keine praktischen Konsequenzen für die Therapie hätten.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich aber, dass bei den älteren Patienten die klassische Thrombophilie (FVL, PTM) keine wesentliche Rolle spielt, und sogar die schwere Thrombophilie eines Lupus-Antikoagulans selten nachweisbar ist. Dagegen spielen Faktoren der Gerinnungsaktivierung (erhöhter Faktor VIII, Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor) in dieser Population eine größere Rolle, sodass bei älteren Patienten andere Faktoren überprüft werden müssten, wenn

es um die Frage einer verlängerten AK geht. Diese Frage kann sich durchaus stellen, wenn der Verdacht oder die Anamnese eines erhöhten Blutungsrisikos besteht, und dann die Bestimmung dieser Parameter eine Abschätzung des Rezidivrisikos unterstützen kann. Ob auch bei diesen Patienten eine reduzierte Sekundärprophylaxe wirksam ist müsste noch untersucht werden; im Hinblick auf ein erhöhtes Blutungsrisiko bei älteren Patienten würde sich die reduzierte Sekundärprophylaxe allerdings anbieten.

Auch wenn Homocystein als signifikanter Marker für die älteren Patienten identifiziert wurde, bleibt auf die empfindliche Präanalytik dieses Markers hinzuweisen (Anstieg von Homocystein bei längerem Probentransport). Auch im Begleiteditorial wird Skepsis bezüglich Homocystein geäußert (13).

D-Dimere wurden in dieser Studie nicht mitgemessen.

D-Dimer-Werte bei Diagnosestellung und Rezidivrisiko

Erhöhte D-Dimer-Werte nach Beendigung der AK wurden als Indikator für ein erhöhtes Rezidivrisiko in mehreren Studien gefunden, wenngleich dies in neueren Untersuchungen mit DOAKs nicht bestätigt wurde (14). Ein weiteres Problem ist die praktische Umsetzung mit Wiederbeginn der AK nachdem diese zunächst abgesetzt wurde, falls sich im Verlauf zum Beispiel positive D-Dimere ergäben.

Daher ist eine Untersuchung im norwegischen TROLL-Register (15) interessant, in dem das Rezidivrisiko anhand erhöhter (> 1.900 ng/mL) D-Dimer-Spiegel bei *Diagnosestellung* erfasst werden sollte. 2.585 Patienten mit einer ersten symptomatischen, nicht krebsassoziierten VTE wurden in den Jahren 2005–2020 eingeschlossen, 654 hatten D-Dimere ≤ 1.900 ng/ml, 1.931 Patienten > 1.900 ng/ml (STA-Liatest D-Di Plus, Stago Diagnostics). Patienten mit D-Dimer-Werten in der untersten Quartile waren etwas jünger (61 Jahre (48–72) vs. 68 (55–79)), hatten etwas weniger LE (48,8 % vs. 58,3 %), etwas seltener unprovoked Ereignisse, dafür häufiger direkte Auslöser wie Trauma, Immobilisation oder Hospitalisierung. Entsprechend häufiger wurden diese Patienten häufiger befristet antikoaguliert (55,5 % bis 6 Monate) während die Patienten mit erhöhten D-Dimer-Werten in 58,9 % eine AK über 6 Monate hinaus erhielten. Die Dauer der Symptome bei Diagnosestellung war in beiden Gruppen gleich.

Während eines medianen Follow-up von 3,3 Jahren kam es bei 395 Patienten zu einer Rezidiv-VTE, entsprechend einer 1-Jahres- Inzidenz von 2,9 % (95 %-CI: 1,8–4,6) bzw. 5-Jahresinzidenz von 11,4 % (95 %-CI: 8,7–14,8) bei niedrigen D-Dimeren (≤ 1.900 ng/mL), und bei den Patienten mit erhöhten D-Dimeren von > 1.900 ng/mL zu 5,0 % (95 %-CI: 4,0–6,1), bzw. 18,3 % (95 %-CI: 16,2–20,6). Nach unprovoked VTE war die 5-Jahresinzidenz 14,3 % (95 %-CI: 10,3–19,7) für die ≤ 1.900 ng/mL Kategorie, während sie > 1.900 ng/mL bei 20,2 % (95 %-CI: 17,3–23,5) lag.

Gerade für die Patienten mit unprovoked VTE die über ein halbes Jahr antikoaguliert waren ergaben sich je nach D-Dimer-Werten sehr unterschiedliche Rezidivraten (Abb. 5).

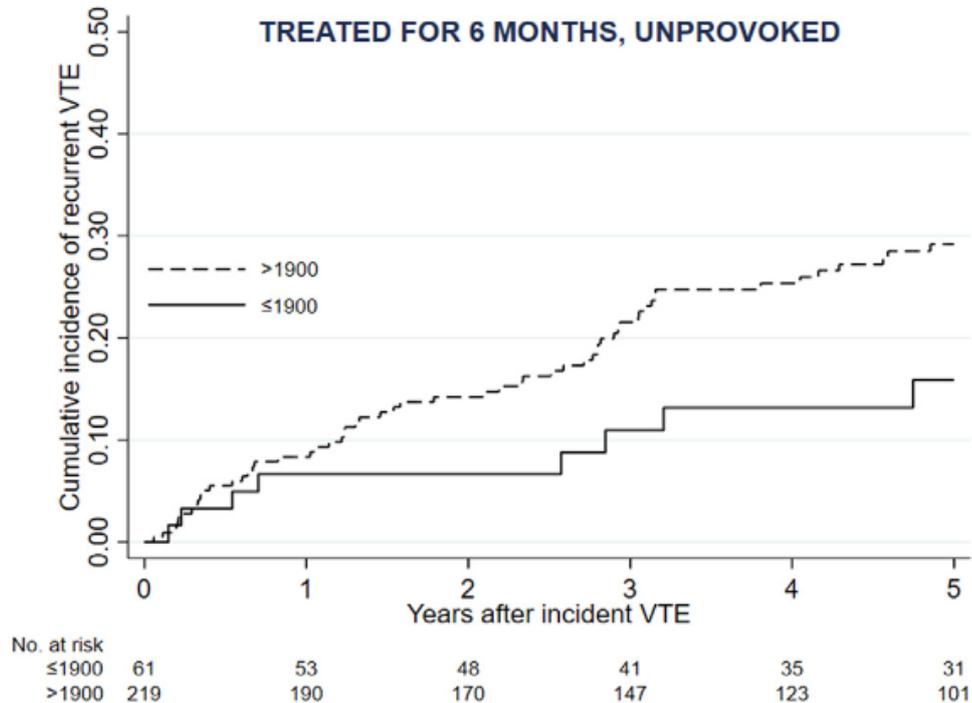


Abb. 5: Kumulative Inzidenz von VTE-Rezidiven nach Beendigung der Antikoagulation in Abhängigkeit von den D-Dimer-Werten bei Diagnosestellung. Rinde FB et al., J Thromb Haemost. 2023;21:1861–1868. (15)

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Dauer der AK zeigten sich für die niedrigste D-Dimer-Quartile (< 1.900 ng/ml) insgesamt signifikant niedrigere Rezidivraten (HR 0,55 (0,42–0,71)), aber auch für unprovizierte (HR 0,61 (0,44–0,85)) oder provozierte Ereignisse (HR 0,46 (0,31–0,70)), für LE (HR 0,55 (0,37–0,81)) und für TVT (HR 0,55 (0,39–0,78)).

Kommentar: Diese Untersuchung ist deshalb von klinischer Relevanz, weil die Berücksichtigung von D-Dimer-Werten bei Diagnosestellung zur Abschätzung des Rezidivrisikos logistisch wesentlich einfacher umzusetzen ist als serielle D-Dimer-Messungen nach Absetzen der AK. In Bezug auf das von dem Subcommittee on Control of Anticoagulation (SSC) der ISTH herausgegebene „akzeptable“ Rezidivrisiko von $< 5\%$ bei 1 Jahr und 15% nach 5 Jahren (16) wäre nach den Autoren bei D-Dimer-Werten < 1.900 ng/ml ein Absetzen der AK zu rechtfertigen. Die genannten „akzeptablen“ Risikogrenzen stammen aber aus einer Zeit in der OAK allein durch VKA und eine reduzierte Sekundärprophylaxe nicht zur Verfügung stand, sodass heute ein Rezidivrisiko von 5% in einem Jahr wegen der heutigen Inzidenz von Rezidiv-VTE unter Antikoagulation, möglichen, deutlich niedrigeren Blutungsrisikos nicht mehr akzeptabel erscheint.

Dennoch kann in Zweifelsfällen für die Entscheidung zur Fortsetzung oder Absetzen der AK auf den initialen D-Dimer-Werte zurückgegriffen werden, und dies die Entscheidung als zusätzlicher Mosaikbaustein weiter festigen. Wichtig wäre erstens den initialen D-Dimer-Wert zu dokumentieren, und zweitens Management-Studien, um den Stellenwert im Entscheidungsprozess zur Fortsetzung der AK, insbesondere mit DOAKs in reduzierter Dosierung zu überprüfen. Durch diese Therapieoption wird einem zunehmenden Teil von

Patienten bereits heute eine langfristige Sekundärprophylaxe empfohlen, ohne die Notwendigkeit einer D-Dimer-Messung.

Unterschenkelvenenthrombose und Rezidivrisiko

Für die isolierte distale tiefe Venenthrombose (idTVT) wird in den deutschen Leitlinien **(1)** konsequenter als in den vorausgegangenen Versionen und auch im Vergleich zu internationalen Leitlinien mit Empfehlungsstärke \uparrow und starkem Konsens, eine AK von 3 Monaten empfohlen; bei Rezidiven, ohne erkennbaren Auslöser und persistierendem RF sollte sogar eine verlängerte AK geprüft werden (Empfehlungsstärke \uparrow). Wird im Einzelfall auf eine AK verzichtet, so gibt es den warnenden Hinweis, den Thrombus sorgfältig zu dokumentieren und engmaschige Ultraschallkontrollen durchzuführen, um bei Thromboseprogression dann doch die Indikation zur AK erneut zu prüfen (Empfehlungsstärke $\uparrow\uparrow$).

Daher ist auch hier ein norwegisches Register von 475 konsekutiven Patienten mit idTVT ohne Krebserkrankung von Interesse **(17)**. Dabei waren auch 19 % mit einer isolierten Muskelvenenthrombose eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten war 59 Jahre (IQR, 48–72 Jahre), etwa gleich viele Männer wie Frauen und 36,8 % der Ereignisse waren unprovziert. Alle Patienten erhielten eine AK und die mediane Behandlungsdauer war 92 Tage (IQR, 91–114 Tage). Mehr als die Hälfte (54,3 %) erhielten ein DOAK. Die 3-Monats kumulative Inzidenzrate von schweren Blutungen war insgesamt 1,5 % (95 %-CI, 0,7–3,1) und für DOAKs 0,8 % (95 %-CI, 0,2–3,1). Der mittlere Follow-up war 4,7 Jahre. Nach einem Jahr war die kumulative Inzidenz von Rezidiven 5,6 % (95 %-CI, 3,7–8,4), nach 2 Jahren 14,7 % (95 %-CI, 11,1–19,4), und nach 5 Jahren 27,2 % (95 %-CI, 21,1–34,5). Die Rezidive waren zu 28,6 % LE und 63,5 % TVT, davon 52,5 % proximal und 47,5 % distal; die Hälfte der Thrombosen traten kontralateral auf. Daneben kam es in 6,4 % zu Thrombosen der oberen Extremitäten und in 1,6 % zu Splanchnikus-Thrombosen. 72,7 % der Rezidive waren unprovziert. Die Rezidivrate nach unprovzierten Ereignissen war mit 5,4 % (95 %-CI, 3,9–7,5) höher (HR, 2,45; 95 %-CI, 1,49–4,03) als nach provozierten idTVT (2,1 % (95 %-CI, 1,5–3,1)). Bei Differenzierung der provozierten Ereignisse in solche mit schwachem Risikofaktor und solche mit starkem Auslöser war bei Letzteren die kumulative Inzidenz nach ein, bzw. fünf und zehn Jahren 2,0 % (95 %-CI, 0,8–5,3), 6,1 % (95 %-CI, 3,1–11,7), und 16,2 % (95 %-CI, 9,7–26,5); und bei einem schwachen Auslöser 9,3 % (95 %-CI, 4,0–20,1), 21,3 % (95 %-CI, 11,2–38,4), und 36,4 % (95 %-CI, 20,1–58,1) (Abb. 6).

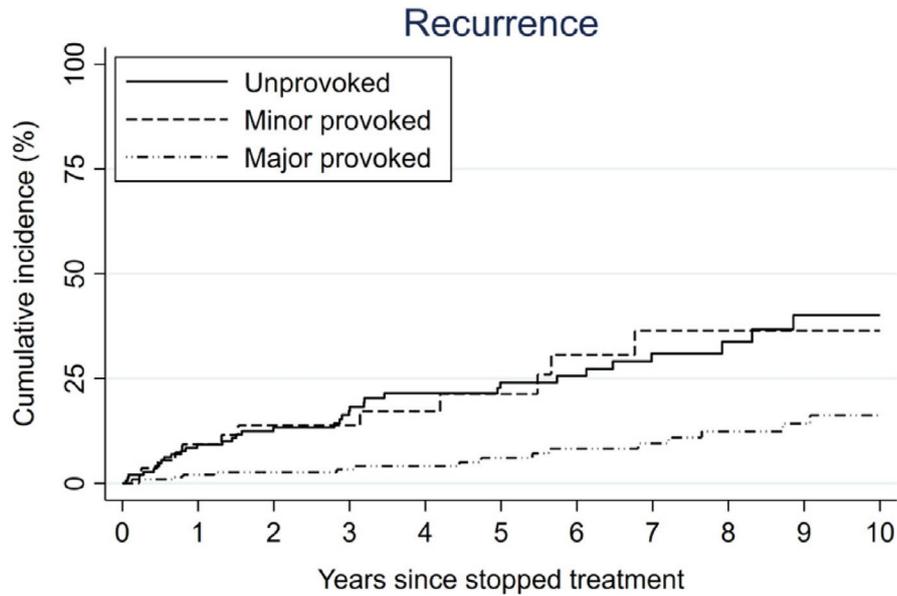


Abb. 6: Kumulative Inzidenz von VTE-Rezidiven nach isolierter Unterschenkelthrombose abhängig von der Stärke der zu Grunde liegenden Risikofaktoren oder nach unproviziertem Ereignis. Jorgensen CT et al., J Thromb Haemost. 2023;21:2824–2832. (17)

Die Rezidivrate für Muskelvenenthrombosen war im Vergleich zu TVT mit 2,1 (95 %-CI, 1,0–4,7) versus 3,4 (95 %-CI, 2,6–4,4) pro 100 Patientenjahren niedriger, die Hazard Ratio war entsprechend erhöht 1,69 (95 %-CI, 0,73–3,93), mit Muskelvenenthrombosen als Referenz = 1.

Es fand sich keine Assoziation bezüglich Geschlechts, fortgeschrittenem Alter oder Adipositas.

Kommentar: In diesen Daten aus dem klinischen Alltag finden sich relativ hohe Rezidivraten bei isolierter distaler Venenthrombose, und durchaus auch Rezidive die als LE, proximale Thrombosen oder am anderen Bein auftreten. Wie erwartet waren die Rezidivraten nach unprovizierten Ereignissen höher, aber auch bei schwachen Auslösern fand sich eine vergleichbare kumulative Inzidenz von 40 % nach zehn Jahren. Gleichzeitig war die Blutungsrate, insbesondere unter DOAKs relativ niedrig; Angaben über eine reduzierte Sekundärprophylaxe mit DOAKs finden sich nicht.

Diese Daten unterstützen die Empfehlungen der deutschen Leitlinien, bei schwachen oder fehlenden Auslösern auch bei isolierter US-TVT eine verlängerte AK zu erwägen, insbesondere wenn bei Patienten kein Blutungsrisiko erkennbar ist und eine Sekundärprophylaxe mit niedrigem Blutungsrisiko gewählt wird.

Rezidivrisiko nach VTE unter kombinierter oraler Kontrazeption

Ein sehr häufiges klinisches Problem ist die Frage nach der Dauer der AK nach einer VTE, die unter kombinierter oraler Kontrazeption (Östrogen plus Gestagen) aufgetreten war. Eine aktuelle Arbeit (18) analysiert die VTE-Rezidivraten getrennt für Frauen unter 50 Jahren mit oraler Kontrazeption im Vergleich zu allgemeinen hormonellen Auslösern einschließlich Schwangerschaft, Postpartalphase und Hormonanwendung bei Frauen über 50 Jahren. Es handelt sich um eine zusätzliche Analyse einer vorausgegangenen

Metaanalyse zum Rezidivrisiko unter oraler Kontrazeption (19). Ausgewertet wurden dabei insgesamt 26 prospektive und retrospektive Studien. Das mittlere oder mediane Alter der Frauen in den Studien lag zwischen 16 und 63 Jahren und die VTE-Rezidivrate nach Absetzen der AK und der Hormonbehandlung lag bei Frauen unter 50 Jahre unter ausschließlicher Pilleneinnahme bei 1,57 pro 100 Patientenjahre (95 %-CI 1,10–2,23, $I^2 = 82\%$) verglichen mit Hormoneinnahme und Alter über 50 Jahren oder anderen hormonellen Risikofaktoren wie Schwangerschaft bei 2,46 pro 100 Patientenjahre (95 %-CI 1,39–4,36, $I^2 = 74\%$) (ab einem Heterogenitätskoeffizienten I^2 von 50 % kann man in Metaanalysen von einer erheblichen Heterogenität zwischen den Studien ausgehen, und ab einem I^2 von 75 % muss von beträchtlicher Heterogenität ausgegangen werden). Zwar war das Rezidivrisiko numerisch bei den Frauen unter 50 Jahren mit alleiniger oraler Kontrazeption niedriger, der Gruppenunterschied war aber nicht signifikant ($p = 0,14$).

Abb. 7 fasst die Rezidivraten nach VTE unter Hormoneinfluss zusammen, im Kontext mit einer weiteren Metaanalyse, die nur prospektive Studien ausgewertet hatte aber auch einen Vergleich mit Frauen nach unprovoked VTE ermittelt hatte (20). Es zeigte sich, dass die Inzidenzrate für Rezidive nach kombinierter oraler Kontrazeption bei 1,22 Patientenjahren lag (0,92–1,62, $I^2 = 6\%$), während sie bei Frauen mit unprovoked VTE bei 3,89/100 PJ (95 %-CI 2,93–5,17, $I^2 = 74\%$) lag. Damit ergibt sich ein Verhältnis der Inzidenzrate von 0,34 (95 %-CI 0,26–0,46, $I^2 = 3\%$) – das heißt, das Rezidivrisiko nach VTE unter kombinierter oraler Kontrazeption ist nur ein Drittel von dem nach unprovoked VTE und insgesamt sehr niedrig (siehe Abb. 7). Weitere Untersuchungen die belegen, dass das Rezidivrisiko nach hormonassoziierter VTE sehr niedrig ist wurden bereits in der Vergangenheit an dieser Stelle zusammengefasst (21).

Kommentar: Der Befund von niedrigen Rezidivraten nach einer VTE assoziiert mit Hormonen aus mehreren Studien ist klinisch relevant, da es sich um ein häufiges Problem handelt. Die Entscheidung nach drei oder sechs Monaten die AK zu beenden muss das Rezidivrisiko ohne AK im Vergleich zum Blutungsrisiko abwägen. Das geschätzte Risiko für schwere Blutungen bei verlängerter AK unter VKA liegt bei etwa 1,7 pro 100 Patientenjahre und bei 1,1 unter DOAKs (20) und dürfte bei jungen Menschen etwa um zwei Drittel niedriger sein als bei Patienten über 65 Jahre. Die Fallsterblichkeit einer schweren Blutung beträgt etwa 10 pro 100 und ist wahrscheinlich bei jungen Frauen niedriger. Allerdings muss man auch das häufige und unterschätzte klinische Problem von schweren Menstruationsblutungen unter AK berücksichtigen, die zu Anämie und erheblichen Belastungen führen können.

Im Hinblick auf die Blutungen rechtfertigen die gefundenen niedrigen Rezidivraten von 1,2–1,5 pro 100 Patientenjahre ein Absetzen der AK nach 3–6 Monaten nach hormonassoziierter VTE. Lediglich bei zusätzlichen Risikofaktoren wäre eine verlängerte, und dann niedrig dosierte Sekundärprophylaxe zu erwägen. Den Studienergebnissen nach gilt dies auch für VTE unter Hormonersatztherapie und für schwangerschaftsassozierte VTE, wobei hierfür allerdings in der Metaanalyse nicht nach speziellen Studien gesucht wurde.

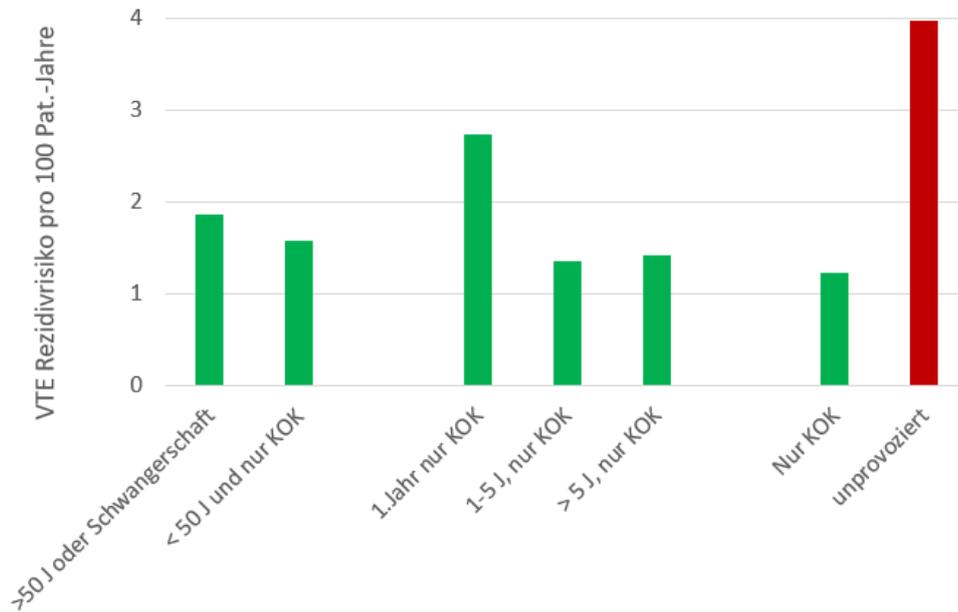


Abb. 7: VTE-Rezidivrate pro 100 Patientenjahre nach Beendigung der Antikoagulation und Beendigung der kombinierten oralen Kontrazeption oder anderen Hormoneffekten über die Zeit (18,19) und VTE unter kombinierten oralen Kontrazeptiva im Vergleich zur Rezidivrate nach unprovokierter VTE (20). (Eigene Abbildung).

14.2.3 Dauer der Antikoagulation – State of the Art

Es handelt sich hierbei um eine zentrale Frage des VTE-Managements. In allen relevanten Leitlinien hat sich eine mindestens drei Monate dauernde AK etabliert (siehe Abb. 3), wobei im deutschsprachigen Raum ausgedehntere VTE häufig auch länger antikoaguliert werden, vor allem wenn nach 3 Monaten AK noch deutliche Thrombosereste nachweisbar sind, welche sowohl mit einem erhöhten Rezidivrisiko wie auch einem Risiko für postthrombotisches Syndrom (PTS) vergesellschaftet sind **(1)**. In den deutschen Leitlinien sollen als Einflussfaktoren neben den patienteneigenen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Thrombophilie), auch die Charakteristika der vorausgegangenen VTE wie Manifestationsform (TVT vs. LE), Ausdehnung, Auslöser, klinischer Verlauf, Langzeitfolgen), Begleiterkrankungen (z. B. Malignom, Infektion, Autoimmunerkrankung) mit einbezogen werden **(1)**. Darüber hinaus können zusätzliche risikoerhöhende Begleitumstände (z. B. Adipositas, Varikosis, häufiges Reisen) vorliegen, die allein noch keine verlängerte Sekundärprophylaxe rechtfertigen würden, aber in die Gesamtbeurteilung mit einbezogen werden sollten. In dieser komplexen Entscheidungssituationen wurde durch das Aktionsbündnis Thrombose ein Ampelsystem entworfen (www.risiko-thrombose.de (22)), welches auch in aktuelle Leitlinien übernommen wurde. Diese sogenannte „Antikoagulationsampel“ stellt eine prinzipielle Orientierungshilfe dar, in welchen klinischen Situationen eine verlängerte Erhaltungstherapie durchgeführt (rot), erwogen (gelb) oder nicht durchgeführt (grün) werden sollte (Tab. 3). Wird das Rezidivrisiko als hoch eingeschätzt (Rezidivrate > 8 % pro Jahr = rote Kategorie) aufgrund persistierender starker Risikofaktoren (z. B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie) wird die AK – soweit möglich – zeitlich unbefristet fortgesetzt, wobei die Fortführung in der Regel in therapeutischer Dosierung erfolgt **(1)**.

Ein moderates Rezidivrisiko (3–8 %; orange-gelbe Kategorie im Ampelsystem) besteht bei Index-VTE in Zusammenhang mit schwachen transienten oder persistierenden Risikofaktoren oder aber bei spontanen VTE. Die deutschen Leitlinien differenzieren die mittlere Gruppe (siehe Tab. 3) weiter in a) persistierende, schwache Risikofaktoren, b) spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor und c) transiente, schwache Risikofaktoren. Das Rezidivrisiko wird für die drei Untergruppen a) bis c) allerdings gleich (3–8 % pro Jahr) eingeschätzt (1), weshalb in Tab. 3 auf diese weitere Differenzierung verzichtet wird. Bei moderatem Rezidivrisiko ist eine Fortführung der AK oft sinnvoll, allerdings ist der klinische Nutzen geringer und muss gemeinsam mit dem individuellen Blutungsrisiko und der Patientenpräferenz bewertet werden (1). Bei moderatem VTE-Rezidivrisiko ist es meist ausreichend, Apixaban oder Rivaroxaban in Niedrigdosis (d. h. Apixaban 2 x 2,5 mg/d oder Rivaroxaban 1 x 10 mg/d) einzusetzen.

Hohes Rezidivrisiko (> 8 %/Jahr)	Persistierende starke RF Schwere Thrombophilie, APS Aktiver Tumor Rezidiv-VTE ohne starken/reversiblen RF	AK beibehalten, solange keine KI regelmäßige Re-Evaluation
Moderates Rezidivrisiko (3–8 %/Jahr)	Persistierende schwache RF z. B. chron. entzdl. Erkrankung, Spontane VTE ohne Trigger Transienter, schwacher RF, z. B. Langstreckenflug	Verlängerte AK erwägen nach 3–6 Mon. indiv. Nutzen-Risiko Abwägung => regelm. Re-Evaluation Dosisreduktion erwägen, z. B. Apixaban oder Rivaroxaban in „Niedrigdosis“
Geringes Rezidivrisiko (< 3 %/Jahr)	Transienter starker RF (z. B. OP, Fraktur), Östrogentherapie, Schwangerschaft, Wochenbett Unterschenkel-TVT	AK befristet (z. B. 3–6 Mon.) AK nach 3 Mon. absetzen

Tab. 3: Abschätzung des VTE-Rezidivrisikos und abgeleitete Therapiemöglichkeiten (Thromboseampel www.risiko-thrombose.de (22)). Das VTE-Rezidivrisiko wird anhand der bestehenden Auslöser und Risikofaktoren bei Index-VTE in drei Gruppen eingeteilt, aus denen sich die Dauer der Antikoagulation ableiten lässt. Die Zuordnung zu den drei Gruppen wird durch Patienten individuelle Faktoren moduliert (22).

Ein niedriges Rezidivrisiko (Rezidivrate < 3 %; grüne Ampel) haben in der Regel Patienten, deren Index-VTE in Zusammenhang mit einem transienten, starken Auslöser bzw. Trigger aufgetreten ist (z. B. nach OP, Trauma oder KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage). In diesen Fällen ist keine verlängerte Sekundärprophylaxe erforderlich, und die Therapie wird mit Ablauf der Erhaltungsphase beendet.

Kommentar: Ziel des Ampelsystems war es, die komplexe Entscheidung der Antikoagulationsdauer durch möglichst einfache Zuordnung in drei unterschiedliche Risikogruppen zu erleichtern. Daher verzichtet die Tab. 3 – im Gegensatz zur 4-er Ampel in den Leitlinien (1) auf eine weitere Unterteilung des moderaten Risikos (3–8 %/Jahr).

Ein weiterer Unterschied in Tab. 3 ist die Zuordnung von hormonassoziierten Thrombosen in die Niedrigrisikogruppe, da das Rezidivrisiko nur ein Drittel des

mittleren Bereiches darstellt (s. o. 14.2.2). Ansonsten entspricht Tab. 3 weitgehend den Empfehlungen in den deutschen Leitlinien **(1)**. Nach einer initialen Zuordnung in eine der drei Gruppen kann das therapeutische Vorgehen dann durch das individuelle Rezidivrisiko, das Blutungsrisiko und vor allem die Patientenpräferenz moduliert werden

Während hier in den bisherigen ACCP-Leitlinien (7) eine Dichotomie bestand zwischen 3-monatiger AK nach provozierten VTE versus unbefristeter AK nach unprovozierten Ereignissen, und eine zeitlich befristete verlängerte AK abgelehnt wurde, wird im jetzigen Update **(3)** darauf hingewiesen, dass Nutzen und Risiko einer AK über einen Zeitraum von 4 Jahren hinaus unklar sei, und dass sich die Patientenpräferenzen bezüglich Art und Dauer der AK in diesem Zeitraum ändern könne. Ein kompletter Paradigmenbruch mit den vorausgegangenen ACCP-Leitlinien wurde umgangen, indem man auf eine Analyse der aktuellen Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt verzichtet hat. Andererseits sind auch Nutzen-/Risiko-Änderungen, die sich durch den Einsatz von DOAK im Vergleich zu VKA ergeben, insbesondere auch durch den Einsatz reduzierter Dosierungen in der verlängerten Phase nicht berücksichtigt.

14.3 Besondere Patientengruppen

14.3.1 Krebs

Aktuelle Leitlinien – State of the Art

Bei der gegenseitigen Beziehung zwischen VTE und Krebserkrankung kommt es bei Krebspatienten etwa achtmal häufiger zu einer VTE und bei etwa 10–20 % der VTE-Patienten liegt ein Malignom vor **(1)**. Nach einer VTE wird innerhalb eines Jahres gehäuft ein Malignom diagnostiziert, insb. nach spontaner VTE. Bei Patienten über 50 Jahren kommt es nach einem spontanen VTE-Ereignis häufiger (ca. 7 % in zwei Jahren) zu einer neu diagnostizierten Krebserkrankung, und je nach Umfang der initiierten Diagnostik werden nach spontanen VTE 3–15 % neue Malignome entdeckt **(1)**. Daher stellt sich die Frage ob und wie intensiv nach einer neu aufgetretenen VTE ein allgemeines Tumorscreening erfolgen sollte.

Tumorsuche bei unprovoked venöser Thromboembolie

Die neuen deutschen Leitlinien **(1)** haben sich in der Beantwortung dieser häufigen und schwierigen Frage verdient gemacht, nachdem randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung aufgrund von zahlreichen methodischen Problemen bisher nicht konklusiv und eher nihilistisch ausfielen. Die Leitlinien empfehlen:

1. Bei spontanen VTE eine zugrundeliegende Tumorerkrankung in Betracht zu ziehen (Empfehlungsstärke ↑),
2. Alters- und geschlechtsspezifischer Risiken zu berücksichtigen (Empfehlungsstärke ↑),

3. Die bildgebende Diagnostik, die im Zusammenhang mit der VTE durchgeführt wurde ist auch im Hinblick auf eine mögliche Krebserkrankung mit zu beurteilen (Empfehlungsstärke ↑↑) **(1)**.

Ein Basisscreening nach okkultem Tumor wird in Anlehnung an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der gesetzl. Krankenversicherungen in Tab. 4 vorgeschlagen.

<ul style="list-style-type: none"> •Sorgfältige Anamnese inkl. FA •Körperliche Untersuchung (inkl. Lnn. und Geschlechtsorgane) •Blutbild und maschinelles Dif-BB, Na, K, Ca, CRP, ALT/AST, LDH, AP, Urinstatus •Rö-Thorax in 2 E (sofern kein CT/MRT oder PET-CT erfolgt) •Abdomen-Sonografie 			
	Alter	Männer	Frauen
Altersabh. zunehmendes Untersuchungsprogramm zur Krebsfrüherkennung	>20 J.	-	Gyn: Cervix-Abstrich, Untersuchung inneren und äußeren Geschlechtsorgane
	>35 J.	Hautkrebsscreening	Hautkrebsscreening, HPV-Testung (Gyn)
	>45 J.	Rektal inkl. Prostata (+PSA), regionale Lnn., äußere Genitale	okkultes Blut im Stuhl
	>50 J.	okkultes Blut im Stuhl	Mammografie
	>55 J.	Koloskopie	Koloskopie
Fakultative/ weiterführende Dx (in begründeten Verdachtsfällen)		Labor: z.B. Eiweißelektrophorese, spezifische Tumormarker Sono Schilddrüse und Lnn, CT-Thorax (insbes. bei Rauchern), CT-Abdomen, ggf. PET-CT	

Tab. 4: Umfelddiagnostik zur Suche nach Tumorerkrankungen bei venösen Thromboembolien unklarer Ätiologie in Anlehnung an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der gesetzl. Krankenversicherungen **(1)**.

Antikoagulation bei krebssassoziierter Thrombose (CAT)

Die deutschen Leitlinien **(1)** sind bezüglich der Empfehlungen zur AK bei CAT relativ knapp gehalten. Eine aktuelle Übersichtsarbeit **(23)** mit Autoren aus den Leitlinien ist daher als Ergänzung zu verstehen und stellt das Management der CAT ausführlicher dar. Dieser Review beinhaltet auch eine neue Metaanalyse der nun verfügbaren Vergleichsstudien zwischen DOAK und niedermolekularem Heparin bei CAT (Tab. 5).

Trotz Unterschieden im Design und Ergebnis der fünf RCTs zeigt sich ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Verhältnis der direkten oralen FXa-Inhibitoren (DXI) im Vergleich zum NMH, sodass diese Substanzen eine valide Alternative darstellen, was auch in einem pragmatischen RCT unter Alltagsbedingungen bestätigt wurde (CANVAS-Studie **(24)**). Trotz aller Unterschiede ergeben sich in den Metaanalysen insgesamt niedrigere VTE-Rezidivraten für die DXI, bei vergleichbaren Raten an schweren Blutungen, aber signifikant vermehrten klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen. Da die Persistenz mit den oralen Medikamenten signifikant besser ist, ergab sich bei den *on-treatment* Analysen eine signifikant bessere Effizienz für DXI (HR: 0,60; 95 %-CI: 0,39–0,95) ohne signifikanten Nachteil bezüglich der Blutungsraten **(23)**. Daher empfehlen viele internationale und die deutschen Leitlinien **(1)** DXIs für CAT als mindestens gleichwertig oder sogar bevorzugt gegenüber NMH **(23)**.

Studie	n	DOAK	Rezidiv VTE		Schwere Blutung		CRNMB	
		NMH	%	HR (95 %-CI)	%	HR (95 %-CI)	%	HR (95 %-CI)
HOKUSAI-VTE CANCER	1.050	Edoxaban	7,9	0,71 (0,48–1,06)	6,9	1,77 (1,03–3,0)	14,6	1,38 (0,98– 1,94)
		Dalteparin	11,3		4,0		11,1	
SELECT-D	406	Rivaroxaban	4,0	0,43 (0,19–0,99)	6,0	1,83 (0,68– 1,96)	13,0	3,76 (1,63– 8,69)
		Dalteparin	11,0		4,0		4,0	
ADAM-VTE	300	Apixaban	0,7	0,099 (0,013–0,780)	0	Not estimable	6,2	Not reported
		Dalteparin	6,3		1,4		4,9	
CARAVAGGIO	1.170	Apixaban	5,6	0,63 (0,37–1,07)	3,8	0,82 (0,40– 1,69)	9,0	1,42 (0,88– 2,30)
		Dalteparin	7,9		4,0		6,0	
CASTA-DIVA	158	Rivaroxaban	6,4	0,75 (0,21–2,66)	1,4	0,36 (0,04– 3,43)	10,8	Not reported
		Dalteparin	10,1		3,7		6,1	
CANVAS	671	DOAK	6,1	Not reported	5,2	Not reported	5,8	Not reported
		NMH	8,8		5,6		2,6	
ITT- Metaanalyse	3,680	DOAK/DXI	3,4	0,67 (0,52–0,85)	4,3	1,17 (0,82– 1,67)	9,6	1,66 (1,31– 2,09)
		NMH	8,3		3,7		5,7	
OT-Metaanalyse	2,440	DXI	4,8	0,60 (0,38–0,95)	4,4	1,43 (0,51– 1,70)	8,8	1,93 (0,70– 5,13)
		Dalteparin	8,1		3,2		4,6	

Tab. 5: Übersicht über die aktuell verfügbaren Vergleichsstudien zwischen DOAK und niedermolekularem Heparin (NMH). CRNMB: klinisch relevante nicht schwere Blutung ITT: intension to treat-Analyse; OT: on treatment-Analyse; DXI: direkter oraler Faktor Xa-Inhibitor (23).

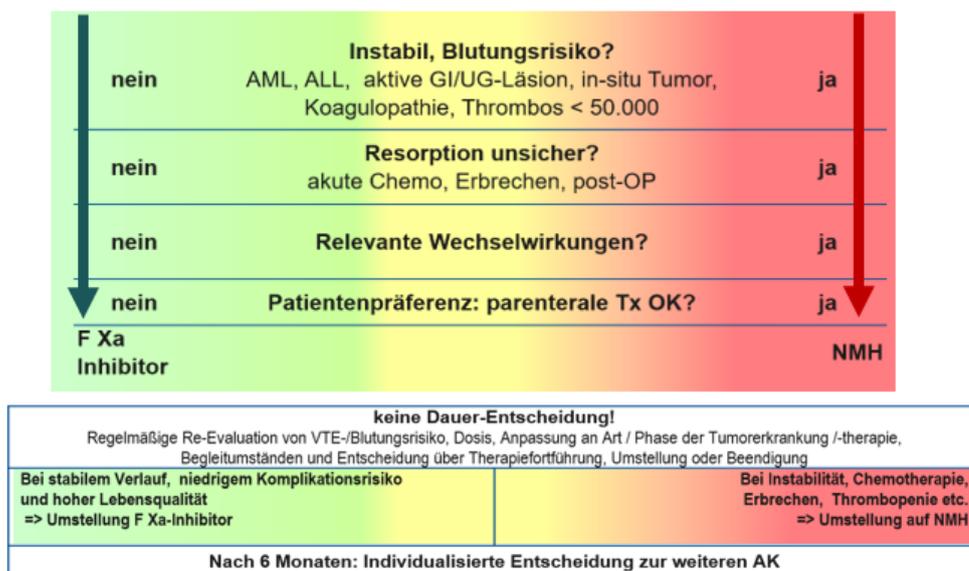
Vergleichbare Empfehlungen und lesenswerte Ergänzungen zur Pathophysiologie, Diagnostik und Management der CAT geben die aktuellen Leitlinien der *European Society for Medical Oncology* (25), die im Folgenden zusammengefasst werden:

- In der akuten Behandlungsphase der CAT sind NMH, UFH, Fondaparinux, Apixaban oder Rivaroxaban empfohlene Therapien [I, A], wobei NMH vor UFH oder Fondaparinux bevorzugt wird [V, A], und UFH bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) [IV, C] erwogen werden kann.
- Für die Erhaltungstherapie von mindestens sechs Monaten werden mit NMH, Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban allesamt vor VKA bevorzugt [I, A]. VKA können eingesetzt werden, wenn NMH oder DOAKs nicht verfügbar sind [IV, C].
- Bei Patienten mit luminalen gastrointestinalen Tumoren wird NMH bevorzugt [II, B]. Ähnliche Überlegungen gelten möglicherweise auch für Patienten mit urothelialen Tumoren [II, B]. Beim Einsatz von DXI sollte die Patientenpräferenz berücksichtigt werden [IV, C].
- Bei Patienten mit einem hohen Risiko für GI-Blutungen, wie bei aktiven gastroduodenalen Ulcera oder Patienten, die mit starken Inhibitoren oder

Induktoren von P-Glykoprotein und CYP3A4 behandelt werden, wird NMH bevorzugt [IV, B], wobei auf die limitierte verfügbare Evidenz für Arzneimittel-Wechselwirkungen zwischen DXI und systemischer antineoplastischer Therapie hingewiesen wird.

- Verlängerte Sekundärprophylaxe mit NMH, Apixaban, Edoxaban Rivaroxaban oder VKA über sechs Monate hinaus sollte erwogen werden bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankungen, bei denen das Risiko für Rezidiv-VTE erhöht ist und das Blutungsrisiko übersteigen kann [III, B]. Das Nutzen- Risikoverhältnis der AK sollte regelmäßig überprüft werden [IV, C].
- Für inzidentell gefundene VTE wird die gleiche Therapie wie für symptomatische VTE empfohlen [II, A].
- Für die meisten Patienten mit subsegmentaler LE wird eine AK vorgeschlagen. Bei hohem Blutungsrisiko oder einzelnen inzidentellen subsegmentalen LE ohne gleichzeitige TVT kann auch ein beobachtendes Zuwarten oder eine kürzere AK erwogen werden [V, C].
- Vena Cava-Filter werden vorgeschlagen bei akuter lebensbedrohlicher VTE und absoluten Kontraindikationen zur AK [III, B] oder als Zusatz zur AK bei rezidivierender VTE oder Ausdehnung trotz optimaler AK [IV, C].

Kommentar: In den neuen deutschen Leitlinien wird die AK bei CAT sehr kurz dargestellt - daher ist der aktualisierte und etwas ausführlichere Review in der Haemostaseologie (23) hilfreich für den praktischen Alltag. Zusammen mit aktuellen internationalen Leitlinien, zum Beispiel der *European Society for Medical Oncology* (25), lassen sich für viele Fragen des Managements der CAT-Behandlungsspielräume ableiten, die dann individuell auf den Patienten zugeschnitten werden können (siehe Tab. 6).



Tab. 6: Vorgeschlagener Entscheidungsalgorithmus zur Therapie der krebsassoziierten Thrombose (23).

VTE Rezidivrisiko bei CAT

Patienten mit CAT haben sowohl ein erhöhtes Blutungs- wie auch VTE-Rezidivrisiko. Auch *unter AK* kommt es bei Krebspatienten gehäuft zu Rezidiven und erwartungsgemäß zu vermehrten Blutungen. Eine Analyse der Caravaggio-Studie hat jetzt Risikofaktoren für Blutungen und Rezidive ausgewertet **(26)**.

Bei den 1.155 Patienten mit CAT traten unter AK 6,8 % Rezidiv-VTE und 3,9 % schwere Blutungen auf. Ferner 24,9 % Todesfälle, tödliche LE bei sieben Patienten, tödliche Blutungen bei zwei Patienten.

In der multivariaten Analyse zeigten sich als unabhängige **Prädiktoren für VTE-Rezidive**: TVT als Indexereignis (HR 1,84, CI 1,17–2,88), ECOG-Status ≥ 1 (HR 1,95, CI 1,11–3,43), Pankreaskarzinom oder hepatobiliärer Krebs (HR 2,20, CI 1,19–4,06), Antikrebstherapie (HR 1,98, CI 1,03–3,81) und höhere Kreatinin-Clearance (pro 10 ml/min Anstieg HR 1,10, CI 1,00–1,20) (Tab. 7).

Als unabhängige **Prädiktoren für schwere Blutungen** ergaben sich in der multivariaten Analyse ECOG-Status = 2, (HR 2,31, CI 1,24–4,29), urogenitaler Krebs (HR 2,72, CI 1,28–5,77), nicht resezierter luminaler GI-Tumor (HR 2,77, CI 1,38–5,56, Modell 1) bzw. oberer GI-Tumor (HR 3,17, CI 1,22–8,23) in einem Modell 2, in dem der Parameter nicht-resezierter luminaler GI-Tumor durch oberen GI-Tumor ersetzt wurde (Tab. 7).

Prädiktoren für Rezidiv-VTE	Multivariates Modell		
	Wald χ^2	HR (95 %-CI)	p
Creatinine Clearance (ml/min)	7,9664	1,090 (1,030–1,160)	0,0048
Index TVT	6,9918	1,835 (1,170–2,877)	0,0082
ECOG Status > 1	5,3146	1,946 (1,105–3,427)	0,0211
Pankreas oder hepatobiliärer Krebs	6,2982	2,196 (1,188–4,061)	0,0121
Antikrebstherapie	4,1557	1,979 (1,027–3,814)	0,0415
Metastasen	2,3055	1,427 (0,902–2,259)	0,1289
Adenokarzinome	1,6135	1,417 (0,828–2,427)	0,2040
Prädiktoren für schwere Blutungen (Modell 1)	Multivariates Modell		
	Wald χ^2	HR (95 %-CI)	p-value
ECOG Status = 2	6,9898	2,306 (1,241–4,285)	0,0082
Urogenitaler Krebs	6,8241	2,722 (1,284–5,770)	0,0090
Nicht-resezierter luminaler GI-Tumor	8,2125	2,770 (1,380–5,561)	0,0042
Metastasen	1,8743	1,549 (0,828–2,900)	0,1710
Modell 2: Oberer GI-Tumor (statt nicht-resezierter luminaler GI-Tumor in Modell 1)	5,6205	3,170 (1,221–8,228)	0,0178

Tab. 7: Multivariate Analyse zur Ermittlung von prädiktiven Parametern für das Auftreten von Rezidiv-VTE bzw. schweren Blutungen unter Antikoagulation (sowohl NMH wie Apixaban) in der Caravaggio Studie. Für die schweren Blutungen wurden zwei verschiedene Modelle gerechnet: einmal mit dem Parameter nicht-resezierter luminaler GI-Tumor, zum anderen (Modell 2) mit oberem GI-Tumor (26).

Kommentar: Aus der großen, prospektiven Caravaggio-Studie wurden Prädiktoren für Rezidiv-VTE-Blutungen abgeleitet. Metastasen sind sowohl ein Risiko für Rezidive sowie für schwere Blutungen, und bekanntermaßen sind Pankreaskarzinome oder hepatobiliärer Krebs mit einem hohen Rezidivrisiko vergesellschaftet. Umgekehrt sind urogenitaler Krebs (vor allem urothelialer Krebs) und nicht-rezezierte luminaler GI-Tumor/bzw. oberer GI-Tumor ein Risiko für schwere Blutungen. Antikrebstherapie war ein Risiko für Rezidive, nicht aber für schwere Blutungen. Wenn man allerdings die univariaten Analysen betrachtet, zeigt sich auch hier durch die Antikrebstherapie eine Verdopplung des Blutungsrisikos – allerdings nicht signifikant und nicht in der multivariaten Analyse repräsentiert. Überraschend ist, dass eine höhere Kreatinin-Clearance mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko vergesellschaftet ist, allerdings waren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht eingeschlossen, und für sehr hohe Kreatinin-Clearance (> 90 ml/min) gab es bereits ähnliche Befunde, die möglicherweise mit niedrigeren Spiegeln für DOAC oder NMH zu erklären wären. Die Tatsache, dass Index-TVT eine höhere Rezidivrate als LE aufweisen, könnte am Einschluss von 20 % inzidentellen LE in die Caravaggio-Studie liegen; Inzidentelle LE haben im Vergleich zu symptomatischen LE eine etwas niedrigere Rezidivrate (s. u.).

Rezidiv-VTE nach Beendigung der Antikoagulation

Besonders schwierig ist die Frage nach der Dauer der AK bei CAT, einerseits weil sowohl das Risiko für Blutungen unter AK erhöht ist (siehe oben), andererseits weil nach Beendigung der AK ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt, und zum anderen, weil für CAT praktisch keine Daten für eine verlängerte AK über 3–6 Monate hinaus existieren. Daher ist die genauere Analyse der VTE-Rezidivrate nach Beendigung einer drei- bis sechsmonatigen AK bei CAT von großer praktischer Bedeutung. Hierzu wurden im letzten Jahr drei Studien veröffentlicht:

In einer retrospektiven spanischen Analyse von konsekutiven Patienten rekrutiert zwischen 2008 und 2019 aus drei prospektiven Studien wurde die Rezidivrate nach sechs und zwölf Monaten ausgewertet (27). Von den 311 Patienten hatte ein Drittel Metastasen und 30,8 % hatten nach sechs Monaten noch eine onkologische Behandlung. AK war nach 10,6 (Median, IQR, 6,5–19) Monaten beendet. Nach sechs Monaten war die Inzidenz für Rezidiv-VTE 6,1 % (95 %-CI, 3,5–9,4 %), nach zwölf Monaten 8,7 % (95 %-CI, 5,8–12,4 %). Die Rezidive waren häufiger bei Patienten mit Metastasen, sowohl nach sechs Monaten (sHR 3,83; 95 %-CI, 1,54–9,52) wie auch nach zwölf Monaten (sHR 5; 95 %-CI, 2,2–11,5). Patienten mit inzidenteller VTE hatten weniger Rezidive, sowohl nach sechs Monaten (sHR 0,3; 95 %-CI, 0,1–0,8) als auch zwölf Monate (sHR 0,3; 95 %-CI, 0,1–0,6) nach Beendigung der AK (27) (Abb. 8a). Geschlecht, Alter, Krebstherapie, LE oder Dauer der AK (über oder unter 12 Monaten) hatten keinen signifikanten Effekt.

Ein längerer Verlauf des VTE-Rezidivrisikos nach Beendigung der AK konnte aus RIETE, einer internationalen, multizentrischen prospektiven Kohortenstudie abgeleitet werden bei CAT-Patienten, die drei Monate AK erhalten hatten (28). Auch in dieser Studie wurde Tod als *competing risk* berücksichtigt. Von den 14.318 Patienten mit CAT hatten 3.414 eine zeitlich befristete AK von mindestens drei Monaten. Die kumulative Inzidenz für Rezidiv-VTE war 10,2 % (95 %-CI, 9,1–11,5) nach einem Jahr (siehe Abb. 8b). Dabei waren als Prädiktoren für Rezidiv-VTE eine chronische Niereninsuffizienz (sHR von 1,08 für jeweils 10 ml/min Abnahme der GFR; 95 %-CI, 1,02–1,14); Krebslokalisierung Lunge, Gehirn, Magen, Ösophagus, Leber, Ovarien mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet (sHR, 3,56; 95 %-CI, 1,07–11,80) verglichen mit Oropharynx-, Larynx-Carcinom, oder Melanom. Auch Pankreas- und Gallengangskarzinome sowie CUP (*cancer of unknown primary*) waren mit einem erhöhten Rezidivrisiko vergesellschaftet (sHR, 6,86; 95 %-CI, 1,89–24,85).

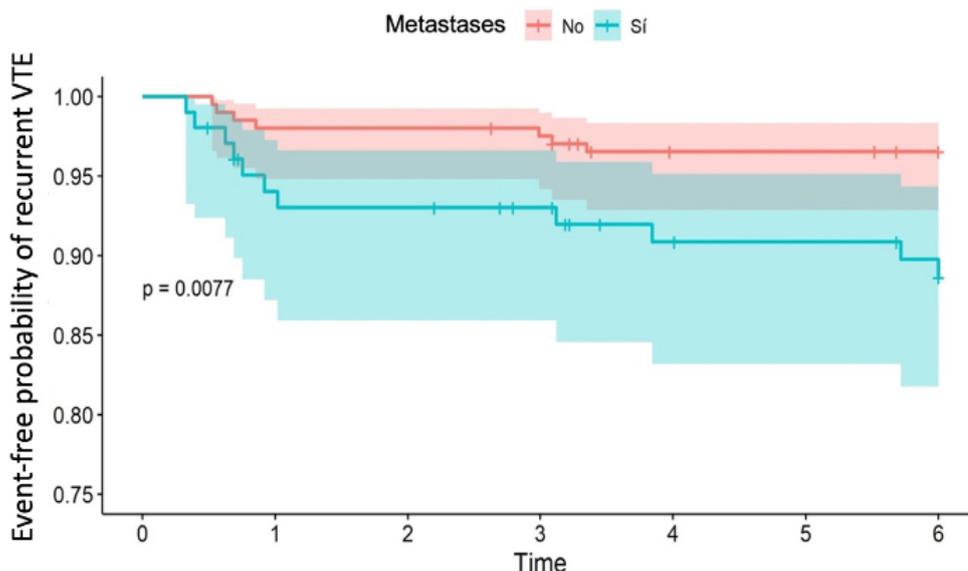


Abb. 8a: Kaplan-Meier-Kurven für die Rezidiv-VTE-freie Inzidenz nach sechs Monaten nach Beendigung der Antikoagulation bei Patienten mit und ohne Metastasen. Barca-Hernando M et al., Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:100115. (27)

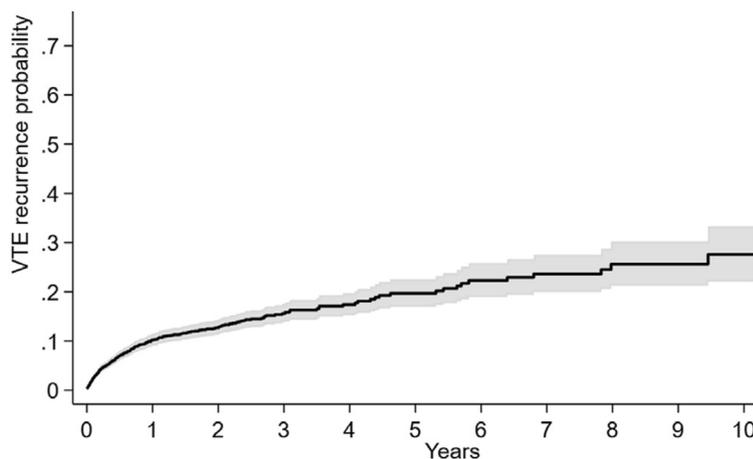


Abb. 8b: Kumulative Inzidenz für VTE-Rezidive nach Beendigung einer zeitlich befristeten Antikoagulation von mindestens drei Monaten bei krebssassoziierter VTE. Lapébie FX et al., J Thromb Haemost. 2023;21:2189–2201. (28)

Vena-cava-Filter (sHR, 3,16; 95 %-CI, 1,75–5,71), postthrombotisches Syndrom (sHR, 2,09; 95 %-CI, 1,06–4,15); und residuelle pulmonale thrombotische Obstruktion (sHR, 2,58; 95 %-CI, 1,38–4,82) waren ebenfalls prädiktiv für ein Rezidiv, während operative Eingriffe bis zu zwei Monaten vor der VTE eine niedrigere Rezidivrate aufwiesen (sHR, 0,60; 95 %-CI, 0,40–0,92).

In einem systematischen Review und Metaanalyse (29) wurden insgesamt 33 randomisierte kontrollierte Studien und Kohortenstudien bezüglich der Rezidiv-VTE-Rate nach Beendigung einer AK von mindestens drei Monaten nach einer ersten VTE ausgewertet mit insgesamt 1.922 CAT-Patienten. Die gepoolte Rate an Rezidiv-VTE pro 100 Patientenjahre waren 14,6 Ereignisse (95 %-CI 6,5–22,8) für die ersten drei Monate, die dann auf 1,1 (95 %-CI 0,3–2,1) im Jahr 2–

3 abfielen, und danach 2,2 Ereignisse (95 %-CI 0,0–4,4) in den Jahren 3–5 nach Beendigung der AK abfielen (Abb. 8c). Die kumulative VTE-Rezidivrate war 28,3% (95 %-CI 15,6–39,6 %) nach einem Jahr und 31,1 % (95 %-CI 16,5–43,8 %) nach zwei Jahren; 31,9 % (95 %-CI 16,8–45,0%) nach drei Jahren sowie 35,0 % (95 %-CI 16,8–47,4 %) fünf Jahre nach Beendigung der AK.

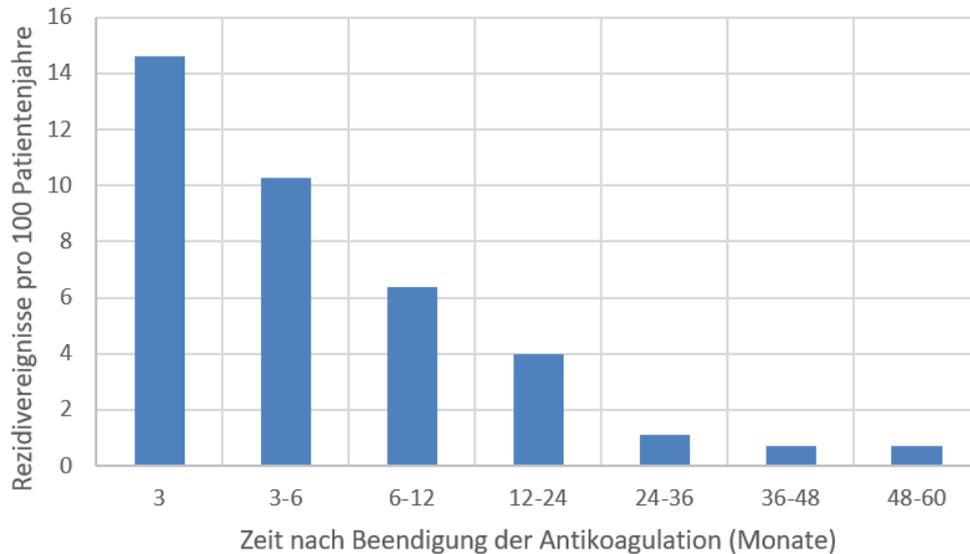


Abb. 8c: Rate an Rezidiv-VTE nach Beendigung der Antikoagulation bei Patienten mit krebsassoziiertem VTE. (Rezidivereignisse pro 100 Patientenjahre) (29). (Eigene Abbildung)

Kommentar: Diese drei Studien untersuchten das VTE-Rezidivrisiko bei CAT-Patienten nachdem eine drei- bis sechsmonatige AK beendet wurde. In der Zusammenschau ergeben sich wichtige Erkenntnisse für den praktischen Alltag: Das Rezidivrisiko ist kurz (3–6 Monate) nach Beendigung der AK sehr hoch und flacht dann ab, sogar wenn Tod als *competing risk* berücksichtigt wird. Dies eröffnet das Potenzial für eine Sekundärprophylaxe mit reduzierter Dosis (siehe unten, siehe auch (30,31)). Zum Zweiten identifizieren die Studien übereinstimmend Patientengruppen mit einem erhöhten Rezidivrisiko, z. B. Pankreaskarzinome, hepatobiliäre Karzinome, Patienten mit Metastasen. Andererseits ergeben sich auch Patienten mit niedrigerem Rezidivrisiko, wie z. B. inzidentelle VTE oder postoperativ aufgetretene VTE. Somit ergeben sich weitere Entscheidungsgrundlagen für oder gegen Beendigung oder Fortsetzung der AK bei Krebspatienten, vor allem nach sechs Monaten.

Sekundärprophylaxe mit verminderter Dosis auch bei krebsassoziiertem VTE?

Daraus schließt sich unmittelbar die Frage an, ob die im klinischen Alltag häufig durchgeführte reduzierte Sekundärprophylaxe auch bei Krebspatienten z. B. nach sechs Monaten ausreichend wirksam sein könnte. Zur Erinnerung: In den Studien mit reduzierter Sekundärprophylaxe von Apixaban und Rivaroxaban waren Krebs-Patienten nicht in nennenswerter Zahl eingeschlossen worden, da auch eine Randomisierung zu Placebo oder ASS 100 möglich gewesen wäre.

Bereits die Beobachtungsstudie von Larsen et al. (30) zeigte bei knapp 200 Patienten mit aktiver Krebserkrankung nach sechs Monaten therapeutischer AK mit Apixaban während der anschließenden 30-monatigen Behandlung mit 2 × 2,5 mg Apixaban eine relativ niedrige Rezidivrate (7,6 %; 95 %-CI 4,0–

11,7 %) mit einem niedrigen Risiko für schwere Blutungen (3,1 %; 95 %-CI 1,1–6,5 %) und für klinisch relevante nicht schwere Blutungen (8,1 %, 95 %-CI: 4,7–12,8 %). Dabei war die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre für Rezidive 1,0 % (95 %-CI 0,5–1,9) in den sechs Monaten nach Dosisreduktion. Die Inzidenzrate für schwere Blutungen war mit 0,3 % (95 %-CI 0,1–1,0) sehr niedrig (30,32).

Daher ist die Frage relevant ob sich diese vielversprechenden Ergebnisse der reduzierten Dosis einer Sekundärprophylaxe bei CAT auch in einer randomisierten kontrollierten Studie wiederfinden lassen. Das Studienziel der EVE-Studie (33) war dabei allerdings nicht die Wirksamkeit, sondern lediglich die Untersuchung bezüglich des Blutungsrisikos; die VTE-Rezidivrate war nur ein sekundäres Studienziel. Die Studienergebnisse sind noch nicht publiziert sondern wurden bisher lediglich auf dem ISTH Kongress 2023 präsentiert (34).

In dieser Investigator-initiierten, multizentrischen, randomisierten, doppelblind Phase-III-Studie wurde das Blutungsrisiko einer reduzierten Dosis von 2 × 2,5 mg Apixaban verglichen mit 2 × 5 mg Apixaban nach 6–12 Monaten voller AK mit 2 × 5 mg Apixaban. Von 370 Patienten wurden 360 ausgewertet: die häufigsten Tumorarten waren gastrointestinale Karzinome, Lungenkrebs, hämatologische Malignitäten und Mammakarzinom; knapp 60 % hatten Metastasen. Schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen traten bei 8,9 % in der Gruppe mit 2 × 2,5 mg Apixaban auf im Vergleich zu 12,2 % bei 2 × 5 mg (HR 0,72, 95 %-CI 0,38–1,37, p = 0,31). Schwere Blutungen traten bei 2,8 % in der niedrigen Dosis auf und bei 2,2 % in der vollen Dosis von Apixaban (HR 1,26, 95 %-CI 0,34–4,66, p = 0,73). Rezidiv-VTE oder arterielle Thrombosen traten in beiden Gruppen bei 5 % auf (HR 1,0 95 %-CI 0,40–2,53, p = 0,81). Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen ähnlich (13,6 % vs. 11,7 % (HR 1,21, 95 %-CI 0,67–2,18; p = 0,53).

Damit ergaben sich unter 2 × 2,5 mg Apixaban im Vergleich zu 2 × 5 mg ähnliche Blutungsraten ohne Anstieg der thrombotischen Ereignisse (Abb. 9) (34).

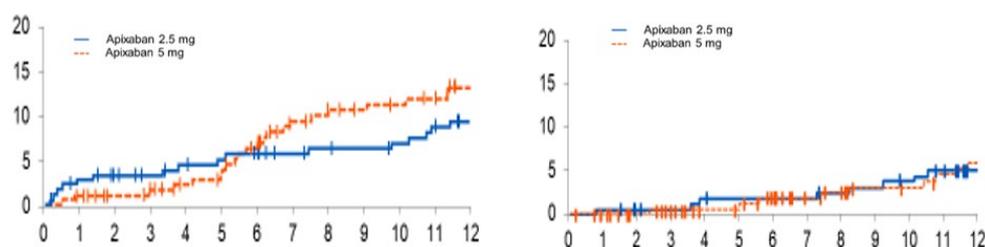


Abb. 9: Rate an klinisch relevanten und schweren Blutungen (links) und Thromboembolien (rechts) unter 2 × 2,5 mg und 2 × 5 mg Apixaban nach 6–12 Monaten voller Antikoagulation mit 2 × 5 mg Apixaban bei Patienten mit Krebsassoziiertes VTE über einen Zeitraum von zwölf Monaten. McBane R et al., Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023;7. (34)

Kommentar: Auch wenn die EVE-Studie (34) noch nicht voll publiziert ist und die Ergebnisse aufgrund der Studiengröße insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit noch keine verlässlichen Aussagen zulässt, so ergibt sich auch im Zusammenhang mit der Beobachtungsstudie von Larsen (30) zumindest eine Datenlage, welche die Option einer reduzierten Sekundärprophylaxe bei CAT eröffnet; dies insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder niedrig eingeschätztem Rezidivrisiko (siehe oben: zum Beispiel inzidentelle VTE oder postoperativ aufgetretene VTE). Bei Patienten mit erhöhtem VTE-

Rezidivrisiko, zum Beispiel Pankreaskarzinome, hepatobiliären Karzinome, Patienten mit Metastasen, oder auch bei intercurrent auftretenden Risikosituationen, wie passagere Bettlägrigkeit etc. sollte nach Möglichkeit die Standarddosis zum Einsatz kommen. Eine besser belastbare Aussage zu dieser Frage wird die randomisierte API-CAT-Studie (35) erbringen, deren Ergebnisse allerdings in diesem Jahr nicht zu erwarten sind.

14.3.2 Katheterassoziierte Thrombosen

Thrombosen der oberen Extremität bei Krebspatienten im Zusammenhang mit Zentralvenenkathetern

Patienten mit Krebserkrankung benötigen häufig zentrale Venenkatheter (ZVK), die wiederum mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert sind. Trotz der Häufigkeit und der möglichen schweren Komplikationen gibt es sehr wenig Daten über das Management von katheterassoziierten Thrombosen, und die meisten der Empfehlungen sind Extrapolationen von TVT der unteren Extremität. Eine gerade erschienene Übersicht stellt die verfügbare Evidenz zusammen und gibt Expertenempfehlungen für das Management (36).

Vorangestellt werden zur Klärung häufiger Missverständnisse Definitionen für Thrombosen im Zusammenhang mit ZVK oder Ports: Einerseits Thrombosen der Venen bei innenliegendem Katheter, andererseits Katheterverschlüsse durch Thromben oder Fibrinabscheidung (Abb. 10).

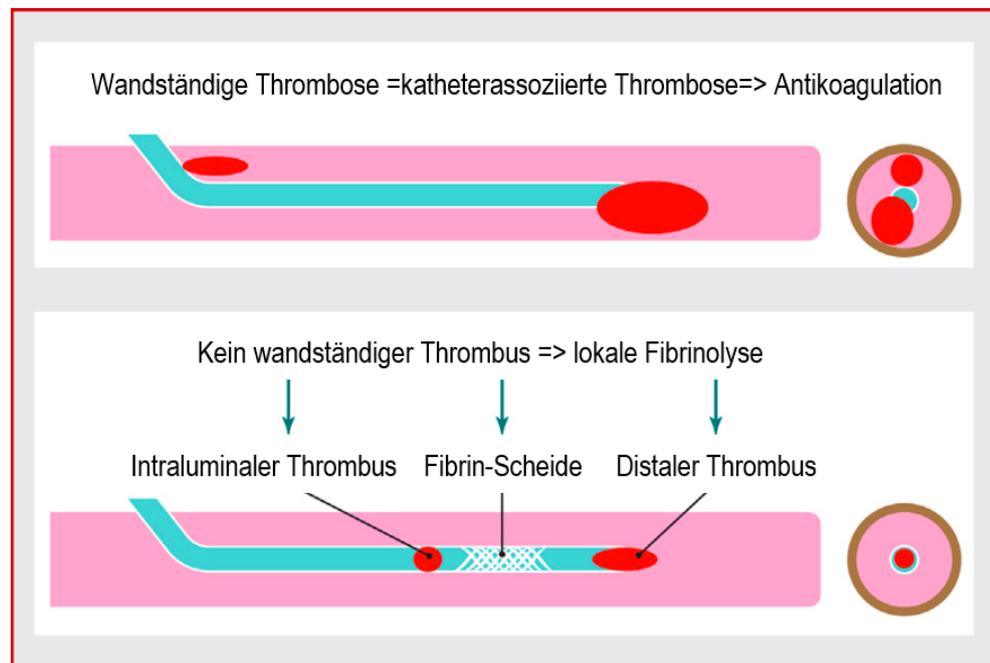


Abb. 10: Gegenüberstellung von Thrombosen in einer Vene bei liegendem Katheter versus Verschluss und Dysfunktion des Katheters selbst. Elias A et al., Arch Cardiovasc Dis. 2024;117:72-83. (36)

Diagnostik der Schulter-Armvenenthrombose (SA-VT) bei Krebspatienten

Eine diagnostische Abklärung wird in diesem Review (36) empfohlen im Fall von Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, einseitiger oder beidseitiger Ödeme

oder einer ZVK-Dysfunktion; allerdings wird der klinische Constans-Score alleine oder in Kombination mit D-Dimer nicht empfohlen.

Kommentar: Vier Parameter beinhaltet der Constans-Score: 1. Venöser Zugang (ZVK, Portsystem, periphere Verweilkanüle oder Schrittmacher-/ICD-Sonde); 2. lokalisierter Schmerz; 3. einseitiges, eindrückbares Ödem und 4. die Frage nach alternativen Diagnosen, für die bei Vorliegen ein Punkt abgezogen wird. (Score ≤ 1 : niedrige klinische Wahrscheinlichkeit; Score ≥ 2 : hohe klinische Wahrscheinlichkeit): Allerdings war für den klinischen Alltag die diagnostische Zuverlässigkeit des Constans-Scores nicht hoch genug (12 % Ereignisraten in der Niedrigrisikogruppe und 20 % in der intermediären Gruppe (AUROC 0,70 in der Ableitungspopulation bei kleiner Studiengröße)). Das Modell war auch nicht spezifisch entwickelt für Krebspatienten, wo die Vorhersagequalität wahrscheinlich noch schlechter wird. Die Versagerquote war im Vergleich zur Normalsituation bei ZVK und Schrittmacher schlecht (4,3 %; 1,7–11 %) und auch bei stationären Patienten (4,8 %; 1,9–12 %) **(17)**.

In einer retrospektiven Studie (siehe **(36)**) waren Schmerzen in der Extremität, Z. n. ZVK und maligne Erkrankung positiv prädiktive Faktoren, wohingegen ein Erythem und V. a. LE negative Prädiktoren waren.

D-Dimer allein oder in Kombination mit diagnostischen Algorithmen hatte eine limitierte Zuverlässigkeit für den Ausschluss einer SA-VT: die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit war 81 % [95 %-CI: 69–89] für D-Dimer < 500 ng/L. In einem systematischen Review ergab sich dann für verschiedene D-Dimer-Tests zusammen eine Sensitivität von 96 % [95 %-CI: 87–99] und eine Spezifität von 47 % [95 %-CI: 43–52] **(36)**.

Kommentar: Die Kombination einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit (Constans-Score ≤ 1) mit einem normalen D-Dimer-Test war nur für nicht-hospitalisierte Patienten vor dem 75. Lebensjahr ohne Tumorerkrankung und ohne zeitlichen Zusammenhang mit venösen Zugangswegen oder ZVK sinnvoll. Da diese Konstellation im Alltag selten gegeben ist, sollte sich die Diagnostik bei zeitnaher Verfügbarkeit primär auf eine venöse Duplexsonografie stützen (s. u.) **(1)**.

Als First-line diagnostisches Verfahren wird in diesem Review **(36)** der venöse Ultraschall empfohlen vor anderen bildgebenden Verfahren (CT Venografie, MRT oder Phlebographie). Sollte der Ultraschall unklar sein, wird eine Wiederholung innerhalb von einer Woche empfohlen. Bleibt der Ultraschall unklar, dann wird für symptomatische Patienten eine CT-Phlebographie bei hochgradigem Verdacht einer ZVK-Thrombose vorgeschlagen, ebenfalls wenn ein hochgradiger Verdacht für eine isolierte zentrale Thrombose der oberen Körperhälfte besteht, und auch wenn der Verdacht auf externe venöse Kompression besteht.

Hintergrund dieser Empfehlungen ist eine prospektive Single-Center-Studie mit 483 symptomatischen ambulanten Patienten, einschließlich 17 % mit aktiver Krebserkrankung und 10,3 % mit ZVK oder PICC (*peripherally inserted central venous catheter*). 337 Patienten mit im Ultraschall ausgeschlossener Thrombose hatten ohne AK eine Versagerrate nach drei Monaten von 0,30 % (95 %-CI: 0,05–1,68 %). 4,3 % der Farbduplex-Sonographie waren zunächst unklar und wurden nach 5–7 Tagen wiederholt – weniger als die 14,3 % unklaren

Befunde, die sich aus einem Algorithmus aus Constans-Score mit D-Dimer ergeben hatten (s. o.).

Für die CT Venografie gibt es keine Daten zur diagnostischen Sicherheit bei Krebspatienten und die diagnostische Leistungsfähigkeit des MRT im Vergleich zur Venografie ist enttäuschend – auch hier gibt es keine ausreichenden Daten; die Sensitivität dürfte bei 46 % liegen **(36)**.

Kommentar: Aufgrund der zusammengestellten Evidenz ergeben sich folgende Expertenempfehlungen für die Diagnostik bei Verdacht auf Katheterassoziierter SA-VT **(36)**:

- Diagnostische Abklärung bei Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, einseitigen oder beidseitigen eindrückbaren Ödemen oder ZVK-Dysfunktion
- Es wird vorgeschlagen den Constans-Score nicht alleine oder in Kombination mit D-Dimer zu verwenden
- Es wird vorgeschlagen keine D-Dimer-Testung bei Thromboseverdacht im Zusammenhang mit ZVK bei Krebspatienten einzusetzen
- Venöser Ultraschall sollte als primäre bildgebende Diagnostik bevorzugt vor anderen bildgebenden Verfahren (CT Venografie, MRT oder Kontrast Phlebografie) eingesetzt werden
- Es wird vorgeschlagen den Ultraschall zu wiederholen nach einer Woche, wenn der Befund unklar blieb
- Als weitere Abklärung bei symptomatischen Patienten wird CT Venografie vorgeschlagen bei hochgradigem Verdacht auf Katheterassoziierter Thrombose oder bei Verdacht auf isolierte zentrale Venenthrombose oder bei hochgradigem Verdacht auf externe venöse Kompression
- Eine Phlebographie wird vorgeschlagen, wenn invasive Maßnahmen geplant sind.

Diese Empfehlungen sind in guter Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Vorgehen in den deutschen Leitlinien **(1)**.

Therapie der Schulter-Armvenenthrombose (SA-VT) bei Krebspatienten

Angesichts der schlechten Datenlage zum AK-Management und dem Outcome von Patienten mit Krebserkrankungen und katheterassozierten Thrombosen der oberen Extremität wurde ein systematischer Review und eine Metaanalyse durchgeführt um die Raten von Rezidiv-VTE und Blutungen bei Patienten mit Krebserkrankungen und assoziierten Thrombosen der oberen Extremität zu ermitteln (37). 2.836 Patienten aus 29 Studien, davon fünf prospektiv, wurden ausgewertet. Die häufigste Langzeit-AK war NMH, gefolgt von DOAKs. Die gepoolte 3-Monats Rezidivrate aus 14 Studien (N = 1,128) war 0,56 % (95 %-CI, 0,10–3,01 %) und die Rate an schweren Blutungen nach drei Monaten lag in 10 Studien (N = 834) bei 2,34 % (95 %-CI, 1,14–4,76 %; I² = 0 %). Für die Zeit nach drei Monaten war eine gemeinsame Analyse aufgrund der hohen Heterogenität der Studien nicht möglich.

Kommentar: Das VTE-Rezidivrisiko bei katheterassoziierten Thrombosen erscheint niedriger als bei Beinvenen-TVT oder LE (6–10 % in 3 Monaten), was möglicherweise auch an unterschiedlichen Krebsentitäten liegen kann, und v. a. stellt der Katheter einen klaren provozierenden Faktor dar mit einem relativ niedrigen Lungenembolierisiko. Gleichzeitig ist aber das Risiko für Blutungen bei katheterassoziierten Thrombosen etwa gleich hoch wie bei Beinvenenthrombosen oder LE. Dies unterstreicht, dass gerade bei katheterassoziierten Thrombosen eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen sollte. Wichtig sind auch die nur im Supplement publizierten Daten, dass die Blutungsraten unter DOAKs und von NMH/VKA vergleichbar waren, sodass DOAKs als mögliche Alternative betrachtet werden können. Ferner ist die Evidenzqualität für die AK über drei Monate hinaus schlecht.

Im oben genannten Review (36) werden nicht nur die Daten diagnostischer Vorgehen bei katheterassoziierten Thrombosen zusammengefasst und bewertet, sondern auch die Evidenz zur AK. Eine Metaanalyse aus 20 Studien (11 prospektiv und 9 retrospektiv – keine randomisierte Studie) wertete 1.473 Patienten aus, von denen 60 % eine katheterassoziierte Thrombose aufwiesen und 56 % eine Krebserkrankung hatten. Zwischen den verschiedenen Antikoagulanzen wurden keine relevanten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit gefunden. Die VTE-Rezidivraten lagen bei 3 % [95 %-CI: 2–6%] unter NMH/VKA, bei 2 % [1–3 %] bei den 643 Patienten mit Faktor-Xa-Inhibitoren, und 3 % [1–7 %] bei NMH allein. Die Raten an schweren Blutungen waren für NMH/VKA 4 % [2–6 %], für FXa-Inhibitoren 2 % [1–5 %] und für NMH alleine 3 % [1–7 %]. Die Rate der klinisch relevanten nicht schweren Blutungen waren dabei 5 % [2–11 %], 5 % [3–7 %] und 2 % [1–7 %].

Kommentar: Trotz der limitierten Datenlage erarbeitete die Expertengruppe Empfehlungen zur therapeutischen AK:

- Es wird vorgeschlagen, die therapeutische AK bei Krebspatienten mit symptomatischer Kathetherthrombose für mindestens drei Monate durchzuführen.
- Da keine Vergleichsstudien vorliegen wird sowohl NMH oder ein Xa-Inhibitor für die Akutbehandlung empfohlen.
- Jenseits von drei Monaten wird vorgeschlagen die AK so lange fortzusetzen, wie der Krebs aktiv ist oder eine Therapie erfolgt, und solange der Katheter in situ ist. Dabei werden die folgenden Optionen vorgeschlagen: Therapeutische Dosis eines NMH oder eines oralen Faktor-X-Inhibitors.
- Die Beendigung der AK ist eine Option in ausgewählten Fällen (z. B. Blutungsrisiko, komplette Thrombusauflösung, Krebserkrankung nicht mehr aktiv oder keine prothrombotische Krebstherapie).
- Es wird vorgeschlagen, den Katheter nicht zu entfernen, solange er benutzt wird, funktionstüchtig und nicht infiziert ist, und gut positioniert ist mit dem proximalen Ende an der Einmündung der Vena cava superior in den rechten Vorhof, und die Thrombose unter Therapie rückläufig ist.
- Es wird vorgeschlagen, den Katheter zu entfernen, wenn er nicht mehr benutzt wird.

- Es wird vorgeschlagen einen nicht infizierten Katheter erst nach mindestens zwei Tagen therapeutischer AK zu entfernen, und die AK noch mindestens einen Monat nach Katheterentfernung fortzusetzen (insgesamt mindestens 3 Monate nach Beginn der AK).
- Wegen eines erhöhten Blutungsrisikos sollte die Lysebehandlung in spezialisierten Zentren erfolgen bei Patienten mit ausgedehntem Thrombus (z. B. Vena cava Syndrom mit oberer Einflusstauung) und ohne Kontraindikationen für Lyse.

Diese Übersichtsarbeit ist wegen der aktuellen Zusammenfassung der Evidenz und den klaren Empfehlungen für den praktischen Alltag wertvoll – die Empfehlungen decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinie **(1)**, die in Abb. 11 zusammengefasst sind.

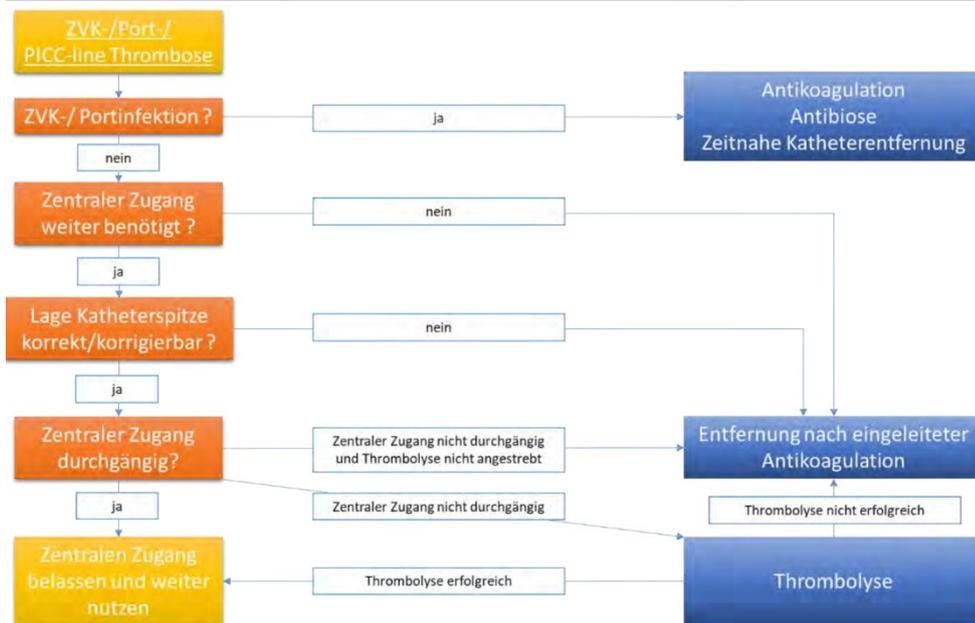


Abb. 11: Diagnosealgorithmus bei klinischem Verdacht auf eine Schulter-Armvenenthrombose (SA-VT). Linnemann B et al., Vasa. 2023;52:1–146. **(1)**

14.4 Literatur

1. Linnemann B, Blank W, Doenst T, Erbel C, Isfort P, Janssens U, Kalka C, et al. **Diagnostics and Therapy of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. The revised AWMF S2k Guideline. Vasa 2023;52:1-146.**
2. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, et al. **Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021;61:9-82.**
3. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, et al. **Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021;160:e545-e608.**
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, et al. **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41:543-603.**
5. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, Emmerich J, et al. **Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. Eur J Prev Cardiol 2021.**
6. Falster C, Hellfritsch M, Gaist TA, Brabrand M, Bhatnagar R, Nybo M, Andersen NH, et al. **Comparison of international guideline recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. Lancet Haematol 2023;10:e922-e935.**
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, et al. **Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-352.**
8. Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. **Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss--a possible evolutionary selection mechanism. Thromb Haemost 1998;79:69-73.**
9. Caiano L, Kovacs MJ, Lazo-Langner A, Anderson DR, Kahn SR, Shah V, Kaatz S, et al. **The risk of major bleeding in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A gene mutation while on extended anticoagulant treatment for venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2023;21:553-558.**
10. Eppenberger D, Nilius H, Anagnostelis B, Huber CA, Nagler M. **Current Knowledge on Factor V Leiden Mutation as a Risk Factor for Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med 2022;9:883986.**
11. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, Couturaud F, et al. **Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019;366:14363.**
12. Mean M, Breakey N, Stalder O, Alberio L, Limacher A, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, et al. **Thrombophilia and outcomes of venous thromboembolism in older patients. Res Pract Thromb Haemost 2023;7:100015.**
13. Middeldorp S. **Indicators of hypercoagulability and recurrent venous thromboembolism in the elderly: rethinking age and thrombophilia. Res Pract Thromb Haemost 2023;7:100056.**
14. Palareti G, Poli D, Ageno W, Legnani C, Antonucci E, Bucherini E, Testa S, et al. **D-dimer and reduced-dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. Blood Adv 2022;6:6005-6015.**
15. Rinde FB, Jørgensen CT, Pettersen HH, Hansen JB, Ghanima W, Braekkan SK. **Low D-dimer levels at diagnosis of venous thromboembolism are associated with reduced risk of recurrence: data from the TROLL registry. J Thromb Haemost 2023;21:1861-1868.**
16. Kearon C, Iorio A, Palareti G, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSCotI. **Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. J Thromb Haemost 2010;8:2313-2315.**
17. Jørgensen CT, Tavoly M, Forsund E, Pettersen HH, Tjonnfjord E, Ghanima W, Braekkan SK. **Incidence of bleeding and recurrence in isolated distal deep vein thrombosis: findings from the Venous Thrombosis Registry in Ostfold Hospital. J Thromb Haemost 2023;21:2824-2832.**
18. Wiegers HMG, Knijp J, van Es N, Coppens M, Klok FA, Middeldorp S, Moll S. **Venous thromboembolism associated with estrogen-containing contraceptives versus any hormonal risk factor: a comparison of recurrence rates. J Thromb Haemost 2023;21:175-178.**

19. Wiegers HMG, Knijp J, van Es N, Coppens M, Moll S, Klok FA, Middeldorp S. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2022;20:1158-1165.
20. Abdulrehman J, Elbaz C, Aziz D, Parpia S, Fazelzad R, Eischer L, Rodger MA, et al. Recurrence after stopping anticoagulants in women with combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2022;199:130-142.
21. Bauersachs R: Akuttherapie und Prolongierte Sekundärprävention Venöser Thromboembolien. In: Lindhoff-Last E, Debus ES, Kellersmann R, Tepe G, eds. *Angio Update: Handbuch Gefäßmedizin* 2022. Wiesbaden: med publico GmbH, 2022; 1-41.
22. Bauersachs R. [Prolonged Secondary Prevention After Venous Thromboembolism]. *Dtsch Med Wochenschr* 2018;143:137-142.
23. **Riess H, Beyer-Westendorf J, Pelzer U, Klamroth R, Linnemann B. Cancer-Associated Venous Thromboembolism-Diagnostic and Therapeutic Considerations: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline. *Hamostaseologie* 2023;DOI: 10.1055/a-2178-6508.**
24. Klamroth R, Sinn M, Pollich C, Bischoff S, Lohneis A, Orlovic AM, Wislocka L, et al. Anticoagulation Practice in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Insights from GeCAT, a German Prospective Registry Study. *Oncol Res Treat* 2022;45:178-185.
25. **Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-467.**
26. **Vedovati MC, Giustozzi M, Munoz A, Bertolotti L, Cohen AT, Klok FA, Connors JM, et al. Risk factors for recurrence and major bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2023;112:29-36.**
27. Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Marin-Romero S, Garcia-Garcia V, Elias-Hernandez T, Otero-Candelera R, Carrier M, et al. Risk of recurrent cancer-associated thrombosis after discontinuation of anticoagulant therapy. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:100115.
28. Lapébie FX, Bura-Rivière A, Espitia O, Bongard V, Ciammaichella MM, Martínez JG, Sigüenza P, et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2023;21:2189-2201.
29. **van Hylckama Vlieg MAM, Nasserinejad K, Visser C, Bramer WM, Ashrani AA, Bosson JL, Crusan DJ, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;64:102194.**
30. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, Enden T, Froen H, Jacobsen EM, Quist-Paulsen P, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost* 2022;20:1166-1181.
31. Bauersachs R: Diagnostik und Therapie von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. In: Lindhoff-Last E, Klamroth R, Olivieri M, Scholz U, eds. *UPDATE HÄMOSTASEOLOGIE* 2023. Wiesbaden: med update GmbH, 2023; 1-38.
32. Bauersachs R: Akuttherapie und Prolongierte Sekundärprävention Venöser Thromboembolien. In: Lindhoff-Last E, Debus ES, Kellersmann R, Steiner S, eds. *Angio Update: Handbuch Gefäßmedizin* 2023. Wiesbaden: med update GmbH, 2023; 1-28.
33. McBane RD, 2nd, Loprinzi CL, Ashrani A, Lenz CJ, Houghton D, Zemla T, Le-Rademacher JG, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial. *Eur J Haematol* 2020;104:88-96.
34. **McBane R, Loprinzi C, Dakhil S, Onitilo A, Gundabolu K, Drescher M, Mooberry M, et al. LB 02.1 Extending Venous Thromboembolism Secondary Prevention with Apixaban in Cancer Patients. *The EVE Trial. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2023;7.**
35. Mahe I, Agnelli G, Ay C, Bamias A, Becattini C, Carrier M, Chapelle C, et al. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. *Thromb Haemost* 2022;122:646-656.
36. **Elias A, Debourdeau P, Espitia O, Sevestre MA, Girard P, Mahe I, Sanchez O, et al. Central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients: Diagnosis and therapeutic management. *Arch Cardiovasc Dis* 2024;117:72-83.**
37. Wang TF, Kou R, Carrier M, Delluc A. Management of catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2023.