

**Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie;
Chirurgische Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

Die konservative intravenöse Therapie der pAVK im gefäßchirurgischen
Patientengut –
eine sinnvolle Option?

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lisa Zeller

aus Münster

Würzburg, April 2011

Referent: PD Dr. med. A. Larena-Avellaneda

Korreferent: Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.2011

**Gewidmet meiner Familie
„Mit Freuden hindurch“**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit – Epidemiologie und Symptomatik.....	2
1.2. Die Therapieoptionen bei Behandlung der pAVK.....	3
1.2.1. Formen der konservativen Therapie.....	4
1.2.1.1 Einstellung der Risikofaktoren.....	4
1.2.1.2. Medikamentöse Therapie.....	5
1.2.1.3. Gefäßtraining	11
1.2.2. FORMEN DER INVASIVEN THERAPIE	11
2. MATERIAL UND METHODEN.....	13
2.1. Identifizierung der Patienten	13
2.2. Erhobene Parameter	13
2.2.1 Prätherapeutische Daten.....	13
2.2.2 Daten zur Therapie.....	14
2.2.3. Posttherapeutische Daten / Follow-Up	14
2.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG	17
3. ERGEBNISSE.....	18
3.1. Prätherapeutische Daten	18
3.1.1. Therapieindikationen	18
3.1.2. Operabilität	19

3.1.3. Risikofaktoren.....	19
3.1.4. Voroperationen.....	20
3.2. Daten zur Therapie	20
3.3. Posttherapeutische Daten / Follow-Up.....	22
3.3.1. Extremitätenerhalt / Majoramputationen.....	22
3.3.1.1. Einfluss verschiedener Parameter auf den Beinerhalt:	23
3.3.2. Überleben.....	28
3.3.2.1. Einfluss verschiedenen Faktoren auf das Überleben:.....	29
3.3.3. Folgetherapie	31
3.3.3.1. Einfluss verschiedener Faktoren auf eine mögliche Folgetherapie:.....	32
3.3.4. Veränderung der Ausgangssituation und Ulkusabheilung.....	32
3.3.4.1. Parameter mit Einfluss auf die Verbesserung der Ausgangssituation:.....	33
3.3.5. Analyse zur Kosten- und Erlössituation.....	35
4. DISKUSSION.....	36
5. ZUSAMMENFASSUNG	49
6. LITERATURVERZEICHNIS	51
7. DANKSAGUNG	
8. LEBENSLAUF	

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Azetylsalizylsäure
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomogramm
d	die (Tag)
DRG	Diagnose Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
fem-pop	femoropopliteal
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalzlösung)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCCL	Patient Clinical Complexity Level (0-4) (Patientenbezogener Gesamtschweregrad der Erkrankung)
PG	Prostaglandin
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTFE	Polytetrafluoroethylen
SLI	Severe Limb Ischemia
STABW	Standardabweichung
TASC	Trans Atlantic inter-Society Consensus
TEA	Thrombendarteriektomie
TXA	Thromboxan

1. Einleitung

Von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) spricht man, wenn eine Störung der arteriellen Durchblutung der Extremitäten vorliegt. Sie entsteht durch Einengung (Stenose) oder Verschluss (Okklusion) der Aorta oder der die Extremitäten versorgenden Arterien. Die Hauptursache der pAVK ist mit etwa 95 % die Arteriosklerose [1, 2]. Sie kann zudem auch durch entzündliche Gefäßerkrankungen hervorgerufen werden und zählt selbst zu den chronischen Gefäßerkrankungen.

Da arteriosklerotische Veränderungen zudem sowohl die Koronargefäße als auch die zerebralen Gefäße betreffen können, also eine ubiquitäre Ausbreitung zeigen, ergibt sich eine prägnante Rolle dieser Krankheit in Bezug auf die sich wandelnde demographische Altersverteilung. Im Jahr 2007 stellten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die häufigste Todesursache (43,4 %) in Deutschland dar, wobei die Betroffenen zumeist älter als 65 Jahre waren [3]. Es existieren verschiedene Behandlungsansätze zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Sowohl konservative als auch interventionelle und operative Methoden sollen zu einer Verbesserung der Ausgangssituation und somit der Lebensqualität der Patienten führen.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Wirksamkeit der intravenösen pharmakologischen Therapie im gefäßchirurgischen Patientengut. Mit Hilfe einer retrospektiven Datenerhebung soll ermittelt werden, wie sich der Einsatz von Prostaglandinen (Prostavasin® und Ilomedin®) bzw. dem Medikament Dusodril® auf eine bestehende pAVK auswirkt und ob deren klinischer Einsatz gerechtfertigt ist, insbesondere bei Patienten mit einer potentiellen Rekonstruktionsmöglichkeit.

Hauptendpunkt dieser Analyse ist der Extremitätenerhalt. Von Interesse sind ebenso: Überleben, Folgetherapien, die Verbesserung des pAVK-Ausgangsstadiums, der Vergleich zur Bypass-Therapie und die finanzielle Seite, in Form eines Kosten-Erlös-Vergleichs.

1.1. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit – Epidemiologie und Symptomatik

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) betrifft 39 % aller Erwachsenen über 60 Jahre und ist bei Männern häufiger anzutreffen als bei Frauen [2]. Die Sterblichkeit dieser Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht, wobei die koronare Herzerkrankung (KHK) die Haupttodesursache darstellt [1, 4-7].

Die pAVK ist zu 95 % die Folge einer arteriosklerotischen Veränderung der Gefäßwände, welche durch Risikofaktoren wie Nikotin, Alkoholabusus, Hypertonie und Hypercholesterinämie induziert bzw. verstärkt wird [2]. Als eine weitere Ursache sind zudem entzündliche Gefäßerkrankungen zu nennen. Die Minderversorgung der entsprechenden Gewebeabschnitte mit Sauerstoff führt im Laufe der Zeit zu einer Ischämie und, im Zuge dessen, zu einem Absterben des Gewebes in diesem Bereich.

Nach *Fontaine* wird die pAVK in vier Stadien unterteilt:

Stadium 1: morphologische Gefäßveränderungen ohne Symptome

Stadium 2: Claudicatio intermittens

2a mit einer schmerzfreien Gehstrecke länger als 200m

2b mit einer schmerzfreien Gehstrecke kürzer als 200m

Stadium 3: Ruheschmerzen

Stadium 4: Vorhandensein eines Ulkus / einer Gangrän.

Im Stadium 2 nach Fontaine ist aus der chronischen, durch Arteriosklerose verschlechterten Perfusion noch keine so genannte kritische Extremitätenischämie ("Severe Limb Ischemia", SLI) entstanden, welche den Erhalt der Extremität bedroht. Die Symptome werden in diesem Stadium durch die Minderdurchblutung der Skelettmuskulatur bzw. Störungen der Makrozirkulation verursacht und sind abhängig von entstehenden Kollateralen. Bei 20-30 % der Patienten im Stadium 2 kommt es im weiteren Verlauf zu einer

wesentlichen Verschlechterung, welche in 1-2 % der Fälle zu einer kritische Extremitätenischämie führt [1, 8].

Die chronisch-kritische Ischämie ist definiert als „persistierender, rezidivierender ischämischer Ruheschmerz“ mit einem systolischen Knöchelarteriendruck unter 50 mmHg [9, 10] und entspricht klinisch dem Stadium 3 und 4 der pAVK.

Abhängig von der Lokalisation der Gefäßveränderungen werden an der unteren Extremität 3 Typen unterschieden [1]:

- Der Beckentyp (aortoiliakal)
- Der Oberschenkeltyp (femoropopliteal)
- Der periphere Typ

Im klinischen Alltag handelt es sich allerdings meist um eine Mehretagenkrankheit, d.h. die Gefäßveränderungen finden sich in mehreren, hintereinander geschalteten Abschnitten.

1.2. Die Therapieoptionen bei Behandlung der pAVK

Eine absolute Indikation zur Therapie besteht bei einer kritischen Ischämie, relativ ist die Indikation bei einer Claudicatio zu stellen. Hierbei ist zudem die eingeschränkte Lebensqualität durch Verringerung der schmerzfreien Gehstrecke zu berücksichtigen.

Die Therapie sollte, unabhängig von dem jeweiligen Stadium der pAVK, zum Ziel haben, die Risikofaktoren der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Letalität zu reduzieren und die Progredienz der arteriosklerotischen Vorgänge zu verlangsamen bzw. zu beenden [8]. Weitere Ziele der eingeschlagenen Behandlung sind die Verbesserung der Gehstrecke, die Reduktion der Ruheschmerzen, sowie die Abheilung der Ulzera bzw. Nekrosen und, in besonders kritischen Fällen, der Erhalt der Extremität bzw. das Verhindern einer Amputation [1]. Bei den Therapieoptionen der pAVK muss im

Wesentlichen zwischen der konservativen, der interventionellen und der operativen (chirurgischen) Behandlung unterschieden werden.

1.2.1. Formen der konservativen Therapie

Die konservative Therapie bietet verschiedene Ansatzpunkte (Tabelle 1):

Ansatzpunkte	Maßnahmen	Indikation
Risikominimierung	Einstellung der arteriosklerotischen Risikofaktoren	Immer
Medikamentöse Therapie	Thrombozytenaggregationshemmer: Azetylsalizylsäure (ASS), Clopidogrel (Plavix®), Tykpid	Sämtliche stenosierenden Prozesse; Sekundärprophylaxe nach Intervention/ Operation
	Antikoagulantien: Heparin (unfraktioniert, niedermolekular); Marcumar	Embolische Prozesse; Kardiale Erkrankungen (Klappenveränderungen, Arrhythmie) Sekundärprophylaxe nach Intervention/ Operation
	Vasodilatoren: Prostaglandine (Alprostadil = Prostvasin®, Iloprost = Ilomedin®)	pAVK, Endangiitis
	Erythrozytenformende Medikamente: (Dusodril®) Sonstige: Pentoxifyllin (Trental®)	
Gefäßtraining	Herztraining, Gefäßsportgruppe	Stenosierende Erkrankungen (KHK, pAVK)
Wundtherapie	Vakuumverbände, Madentherapie	pAVK 4, Diabetischer Fuß

Tabelle 1: Darstellung der konservativen Therapieoptionen zur Behandlung einer pAVK

1.2.1.1 Einstellung der Risikofaktoren

Als wesentliche Prophylaxe gilt die Einstellung der Hauptrisikofaktoren wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie sowie das Einhalten einer Nikotinkarenz. Weiterhin sollte eine Gewichtsreduktion und ein maßvoller Umgang mit Alkohol angestrebt werden, ebenso wie eine entsprechende Behandlung erhöhter Cholesterinwerte [1].

1.2.1.2. Medikamentöse Therapie

Thrombozytenaggregationshemmer

Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. ASS, Clopidogrel) kann eine Reduktion der hohen koexistenten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bewirken [11-13]. Im Rahmen einer pAVK sollen diese Medikamente eine Thrombosierung bestehender Plaques verhindern und somit ein Fortschreiten der Erkrankung zumindest verzögern. Im direkten Vergleich zwischen Clopidogrel und ASS [14] konnte eine Überlegenheit von Clopidogrel festgestellt werden [14-16].

Antikoagulantien

Eine Therapie mit Antikoagulantien, wie Heparin und Marcumar, ist im Rahmen einer Rezidivprophylaxe bei kardialen bzw. pulmonalen Embolien sowie als Begleitbehandlung bei Lysetherapien indiziert. Zudem werden sie in der Rezidivprophylaxe nach Bypassoperationen und Thrombendarteriektomien verabreicht. Immobiler Patienten erhalten Heparin zudem zur Thromboseprophylaxe [1]. Antikoagulantien greifen, im Gegensatz zu den Thrombozytenaggregationshemmern, in die Gerinnungskaskade ein, indem sie entweder direkt mit Gerinnungsfaktoren reagieren oder deren Synthese behindern.

Vasodilatoren

Eine weitere medikamentöse Therapieform stellt die Behandlung mit vasoaktiven Substanzen, den Prostaglandinen, dar. Die Geschichte der Prostaglandine beginnt im Jahre 1933, in welchem Goldblatt und von Euler, unabhängig voneinander, eine

blutdrucksenkende und vasoaktive Wirkung des Extraktes aus menschlicher Prostata und der Glandula vesicularis des Schafes beschrieben [17]. 1934 wurde diese Wirkung auf ein saures Lipid zurückgeführt, welches man irreführender Weise als „Prostaglandin“ bezeichnete [18]. Erst später fand man heraus, dass dies nicht der wirkliche Syntheseort der Prostaglandine war.

Im Jahre 1957 gelang es Bergström und Samuelsson erstmals Prostaglandin E1 zu isolieren [17] und 1962 wurde dann auch dessen Struktur bekannt. Zu ihrer Bezeichnung kamen Prostaglandin E und F durch die jeweilige Löslichkeit in Ether bzw. Phosphat (schwedische Bezeichnung: Fosfat) [19]. Prostaglandin E lässt sich in drei Subgruppen unterteilen (PGE1, PGE2, PGE3), wobei PGE1 in sich wiederum zwei Subgruppen bildet und PGE2 sich in drei Subgruppen gliedern lässt. Die Prostaglandine der F-Gruppe lassen sich ebenfalls in die Subgruppen F1, F2 und F3 unterteilen. Die F1-Subgruppe umfasst wiederum 5 Untergruppen, die F2-Gruppe drei und die F3-Gruppe wird durch PGF3 α repräsentiert [20].

1973 setzten Carlson und Eriksson Prostaglandin E1 zum ersten Mal in der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ein [16, 21] und 1976 entdeckten Vane und Moncada Prostaglandin I2 (Prostazyklin), den häufigsten Metabolit der Arachidonsäure des Gefäßendothels [22-24]. Sechs Jahre später (1982) wurde Bergström, Samuelsson und Vane der Nobelpreis für ihre „grundlegende Arbeit auf dem Gebiet der Prostaglandine“ überreicht [25] und im Jahre 1985 wurde PGE1 als Medikament auf dem Markt zugelassen [26].

Ihrer chemischen Struktur nach sind Prostaglandine C20-Carbonsäuren mit einem Zyklopentanring, die sich durch die Anzahl und Lage der Sauerstoffatome in den Ketten und dem Ring unterscheiden. Die Suffixe 1 bis 3 beziehen sich auf die Substanzen, aus denen das jeweilige Prostaglandin gebildet wird. Die Prostaglandine mit dem Suffix

1 werden aus der Dihomo-Gamma-Linolensäure katalysiert (eine Doppelbindung, z.B. PGE1). Bei Prostaglandinen mit dem Suffix 2 stellt die Arachidonsäure die Grundsubstanz dar (2 Doppelbindungen, z.B. PGI₂) und Prostaglandine mit dem Suffix 3 entstehen aus der Eicosapentaensäure (3 Doppelbindungen).

Die Ursprungsverbindung der mengenmäßig häufigsten Prostaglandine ist die vierfach ungesättigte Arachidonsäure, welche durch die Phospholipase A2 aus den Membranphospholipiden abgespalten und durch die aus 2 Untereinheiten bestehende Prostaglandinsynthase sauerstoffabhängig zu Prostaglandin H₂ umgewandelt wird (Abbildung 1). Dies ist wiederum die Muttersubstanz für die Prostaglandine I₂, E₂ und F₂ [18, 22, 27] (Abbildung 1).

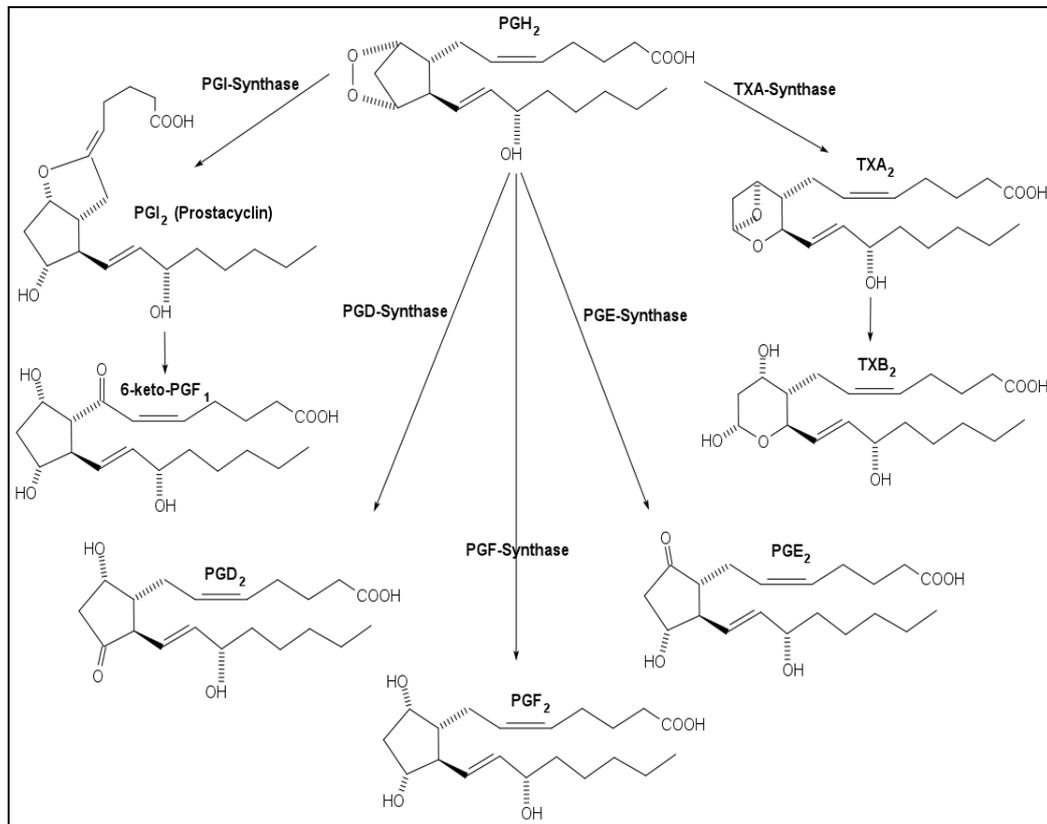


Abbildung 1: Synthese der häufigsten Prostaglandine aus Arachidonsäure [28]

Auf zellulärer Ebene sind die Thrombozyten und das Endothel die wesentlichen Angriffspunkte der Prostaglandine [18]. Sowohl Prostaglandin I₂ (Abbildung 2) als auch Prostaglandin E₁ (Abbildung 3) sind hochpotente Thrombozytenaggregations- und adhäsionshemmer [23, 29, 30], was auf die Stimulation der intrazellulären Adenylatzyklase und einen darauf folgenden cAMP-Anstieg zurückzuführen ist [24, 31, 32]. Zudem haben diese beiden Prostaglandine auch starke vasodilatatorische Eigenschaften [18, 23, 24].

Es werden auch zytoprotektive Eigenschaften beschrieben, wobei deren Mechanismus noch nicht genau geklärt werden konnte [18]. Weitere Wirkungen von PGI₂ sind die Hemmung der Cholesterinaufnahme in glatte Muskelzellen und die Hemmung bzw. Aktivierung der Leukozytenfunktionen. PGE₁ steigert zudem die endogene fibrinolytische Aktivität [15, 18, 29, 33](Tabelle 2).

Prostavasin®	Ilomedin®
<ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenaggregations- und Adhäsionshemmer - Steigerung der fibrinolytischen Aktivität - Antimitotischer Effekt - Vasodilatation - Senkung der Proliferation der aktivierten glatten Muskelzellen - Hemmung der neutrophilen Granulozyten - Erythrozytenformung - Senkung der Blutfette 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenaggregations- und Adhäsionshemmer - Steigerung der fibrinolytischen Aktivität - Hemmung der neutrophilen Granulozyten - Vasodilatation - Zytoprotektion (im Tiermodell)

Tabelle 2: Wirkungsweisen der Prostaglandine

Die Behandlung einer pAVK mit einer Prostaglandin-Therapie führt zu einer Abheilung von Ulzera [7, 16, 23, 34, 35], einer Verlängerung der Gehstrecke [36, 37], einer Reduktion von Ruheschmerzen [16, 23, 35, 38] sowie einer subjektiven Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [17, 24, 39].

Im Rahmen einer konservativen medikamentösen Therapie der pAVK sind diese beiden Prostaglandine wegen der beschriebenen

Wirkungsweisen besonders interessant und die einzigen zugelassenen Therapeutika.

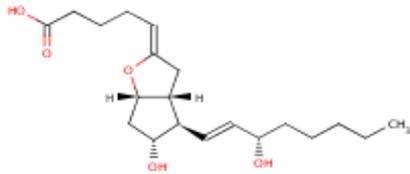


Abbildung 2: Prostaglandin I2 [40]

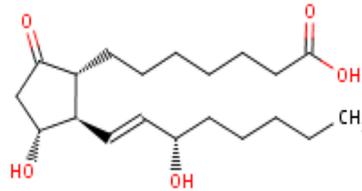


Abbildung 3: Prostaglandin E1 [41]

Prostaglandine können sowohl i.a. als auch i.v. appliziert werden [17, 42, 43], wobei sich die Wirksamkeit nicht unterscheidet [26, 44]. Bei i.v.-Gabe lassen sich in ca. 6 % der Fälle Nebenwirkungen feststellen, bei i.a.-Applikation werden Raten bis zu 64 % angegeben [26, 45].

Die Zulassungsgebiete von Prostavasin® und Ilomedin® sind unterschiedlich: Ilomedin® (PG I2) ist für das Stadium 4 der pAVK und das Raynaud-Syndrom [46], Prostavasin® (PG E1) für Stadium 3 und 4 zugelassen [47], wobei vorausgesetzt wird, dass eine lumeneröffnende Therapie nicht möglich ist.

Die durchschnittliche Therapiedauer beträgt 2 - 4 Wochen [34, 36, 38, 42, 48] mit einer Dosierung für Ilomedin® von 0,5 ng/kg x min i.v. in NaCl oder 2,0 ng /kg x min. i.v. über 6 Stunden. Die Dosis für Prostavasin® (PGE1) beträgt 2x40 µg i.v., 1x60 µg i.v. oder 10-20 µg i.a. [1, 46, 49].

Dusodril®

Zu der Gruppe der konservativen vasoaktiven Substanzen zählt auch Dusodril®, welches den Wirkstoff Naftidrofuryl enthält (Abbildung 4). Dieser Wirkstoff steht seit über 30 Jahren für die Therapie der pAVK zur Verfügung und ist ein Serotonin-Rezeptor-Antagonist (5-TH-2 Rezeptor)[50].

Dusodril® wirkt durch Vasodilatation, Verbesserung des Muskelmetabolismus sowie durch die Hemmung der Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation [24, 51, 52]. Zudem besitzt es eine spasmolytische Wirkung [24]. Bei Patienten im Stadium 2 wird Dusodril® eine Gehstreckenverlängerung zugeschrieben [53], welche im Stadium 3 und 4 nicht festgestellt werden konnte [30].

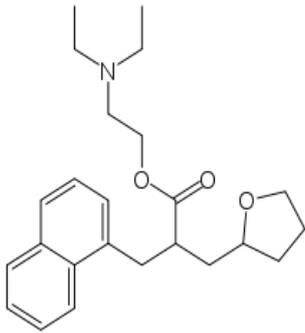


Abbildung 4 : Strukturformel Naftidrofuryl [54]

Wegen der auftretenden Nebenwirkungen wurde im Jahre 1995 von der intravenösen Therapie der pAVK-Stadien 3 und 4 mit Naftidrofuryl Abstand genommen [30]. In diesem Zusammenhang wurde auch von einer potentiellen Nephrotoxizität bei i.v. verabreichtem Naftidrofuryl berichtet [55]. Heute wird Naftidrofuryl (600 mg/d) im Stadium 1 und 2 der pAVK oral angewendet.

Weitere Pharmaka

Das Anfang 2007 auf den Markt gekommene Cilostazol (Pletal®) wird peroral bei der Behandlung der pAVK im Stadium 2 eingesetzt und ist nicht Inhalt der vorliegenden Arbeit.

1.2.1.3. Gefäßtraining bzw. Gehtraining

Durch konsequentes Gehtraining kann insbesondere im Stadium 2 eine relevante Besserung der Symptomatik erreicht werden: Schmerzfreie und auch absolute Gehstrecke werden auf diese Weise verlängert [56-58]. Zu Grunde liegt eine Ausbildung von Kollateralen, wobei der genaue Mechanismus noch ungeklärt ist. Allerdings hängt der therapeutische Nutzen sehr von der Mitarbeit der Patienten ab, so dass nicht immer mit einem adäquaten Ergebnis gerechnet werden kann.

1.2.2. Formen der invasiven Therapie

Das große Feld der invasiven Behandlungsmethoden kann in zwei Untergruppen gegliedert werden, die interventionelle und die operative Therapie.

Zu den interventionellen Methoden zählen die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), auch in Kombination mit einer Stent-Implantation, die Lysetherapie, die CT-gesteuerte Sympathikolyse sowie die Aspirationsthrombektomie, der Rotationskatheter und die Lasertherapie. Im Rahmen der operativen Therapie werden Thrombendarteriektomien, Bypässe und, als ultima ratio, die Amputation eingesetzt. Die invasiven Therapiemethoden werden zudem oft mit den konservativen kombiniert. Im Folgenden werden die für diese Arbeit bedeutsamen Methoden kurz zusammengefasst (Tabelle 3).

Interventionell		
Angioplastie	Ballonangioplastie (PTA)	Stenosen / Verschlüsse
	Perkutane Atherektomie Rotationsangioplastie	Stenosen / Verschlüsse
Stents	Stahlstents / Selbstexpandierende Stents	Stenosen/ Verschlüsse
Stentgrafts	Stents mit Textilummantelung	Endoluminale Aneurysma-Ausschaltung
Intraarterielle Lyse	Urokinase, Streptokinase, rtPA	Akute/subakute Embolien / Thrombosen
Sonstige	CT-Gesteuerte lumbale Sympathikolyse	pAVK ohne Rekonstruktionsmöglichkeit, Endangiitis
Operativ		
Desobliterationsverfahren, ggf. mit Patchplastik	Intraluminal: Embolektomie, Thrombektomie (direkt / indirekt)	Akute / subakute Verschlüsse
	Intramural: Thrombendarteriektomie (TEA, Ausschälplastik)	Chronische Verschlüsse
Gefäßersatz (autolog, homolog, heterolog, alloplastisch)	Interposition (Zwischenschaltung)	Aneurysmen, kurzstreckige Verschlüsse
	Umgehung (Bypass)	Langstreckige Verschlussprozesse
Sonstige	Wunddebridement, Minoramputationen	Lokale Wundbehandlung
	Majoramputationen	Ischämie/Infekt ohne Rekonstruktionsmöglichkeit
	Sympathikolyse (thorakal, lumbal)	pAVK der Arme/Beine ohne Rekonstruktionsmöglichkeit; Endangiitis

Tabelle 3: Zusammenfassung der interventionellen und operativen Behandlungsmethoden einer PAVK

2. Material und Methoden

2.1. Identifizierung der Patienten

Es sollten alle Patienten der gefäßchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums der Bayerischen Julius-Maximilian-Universität Würzburg erfasst werden, welche in dem Zeitraum vom 01.06.1993 bis zum 31.12.2007 eine intravenöse konservative Therapie der pAVK erhalten hatten. Da für die konservative Therapie der pAVK keine OPS Verschlüsselung vorgesehen ist, war es nicht möglich, die Fälle anhand der SAP Abrechnungsdatei zu ermitteln. Ein Teil der Patienten konnte mittels der bis zum 31.12.2003 von der Abteilung geführten dBase Datenbank identifiziert werden. Eine weitere Identifizierung erfolgte indirekt: Da die Medikamente über einen längeren Zeitraum gegeben werden, wurden alle Fälle analysiert, die eine stationäre Liegedauer von mehr als 10 Tagen aufwiesen, die keine weitere Rekonstruktion erhielten oder bei denen eine Majoramputation durchgeführt werden musste.

Diese Fälle wurden anhand der Krankenakten analysiert. Neben der ausführlichen Vorgeschichte wurde die Krankheitssituation zu Beginn der Therapie und der nachfolgende Verlauf betrachtet. Die erfassten Parameter werden nachfolgend erörtert.

2.2. Erhobene Parameter

2.2.1 Prätherapeutische Daten

- Demographische Daten (Alter, Geschlecht)
- Indikation (pAVK-Ausgangsstadium, betroffene Seite, Infektion)
- Operabilität (technisch / allgemein), Kontraindikationen
- Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten: Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholabusus, koronare Herzkrankheit (KHK),

Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, sonstige Nierenerkrankungen, Dialysepflicht, Zerebrovaskuläre Insuffizienz

Voroperationen: Sympathektomie, Amputation der Gegenseite, perkutane transluminale Angioplastie (PTA), ggf. mit Stentimplantation, Bypass (incl. Bypassmaterial), Thrombendarteriektomie (TEA)

2.2.2 Daten zur Therapie

Medikament (Ilomedin®, Prostavasin®, Dusodril®)

Behandlungsdauer, Therapiedosis, Nebenwirkungen, Therapieabbruch, stationäre Liegedauer während des konservativen Therapieversuchs

Nachfolgetherapie während des stationären Aufenthaltes (PTA, Operation, Amputation)

2.2.3. Posttherapeutische Daten / Follow-Up

Der weitere Krankheitsverlauf wurde anhand erneuter Krankenhausaufenthalte untersucht. Des Weiteren wurden die Hausärzte der nicht verstorbenen Patienten mittels einer Follow-Up Studie (Abbildung 5) befragt.

Den primären Endpunkt der Langzeituntersuchung stellte der Beinerhalt bzw. die Majoramputationsrate dar („Effektivität der Therapie“).

Als sekundäre Endpunkte wurden untersucht:

- Vergleich eines primär konservativen mit einem primär rekonstruktiven Vorgehen bei Patienten mit einer Rekonstruktionsmöglichkeit
- Überleben
- nachfolgende Interventionen: Hierbei werden unter dem Begriff „Folgetherapie“ alle weiteren Therapien zusammengefasst, die nach dem Entlassungstag der konservativen Therapie stattfanden. Sie beinhalten sowohl medikamentöse als auch perkutane Interventionen, Bypassimplantationen, Stents,

Thrombendarteriektomien und Minoramputationen.

Majoramputationen wurden hierbei nicht berücksichtigt, da sie den primären Endpunkt dieser Arbeit darstellen.

Veränderung des pAVK-Ausgangsstadiums

Kosten der Therapie („Effizienz“)

Die Therapiekosten wurden für Prostavasin® ermittelt, da dieses Medikament in einer Standarddosierung verabreicht wird. Dazu addiert wurden die stationären Tageskosten („Hotelkosten“). Diesen Gesamtkosten ist der Erlös gegenüberzustellen, welcher anhand des entsprechenden DRG-Prinzips (basierend auf dem Jahr 2004) berücksichtigt wurde.

Effektivität und Effizienz der Prostaglandin-Therapie bei der Behandlung der pAVK

Patient:

Datum der Prostavasin / Ilomedin-Therapie:

In der Folge **weitere Eingriffe wegen AVK** : ja nein

Wenn ja:

Art der Eingriffs	Rechts / links	Datum	Klinik
Beinerhaltende Maßnahmen (Bypass, PTA, TEA)			
Ober- oder Unterschenkelamputation			

Aktueller Befund:

AVK-Stadium: Claudicatio
 Ruheschmerzen
 Gangrän/Ulcus

Status: lebt:
 verstorben: ja nein

wenn ja: Sterbedatum:

Ggf. Todesursache:

Abbildung 5: Fragebogen der Follow-Up Studie

2.3. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2003 erfasst und mit Hilfe SPSS 17 statistisch analysiert. Generell wurde der α -Fehler einseitig mit $\alpha = 0,05$ festgesetzt.

Nominale Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests in Kreuztabellen analysiert. Bei ordinalen oder metrischen Daten wurde zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Bei Normalverteilung wurden die Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, die übrigen Daten dagegen mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test. Zusammenhänge zwischen Parametern wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho dargestellt.

Mit Kaplan-Meier-Schätzungen wurden die Überlebensraten, die Beinerhaltungsraten und der Verlauf der Folgetherapien dargestellt und beurteilt. Um Gruppen hierbei zu vergleichen, wurden Log-Rank-Tests nach Mantel-Cox angewendet.

3. Ergebnisse

3.1. Prätherapeutische Daten

Insgesamt wurden 94 Patienten in diese retrospektive Studie aufgenommen. Das Kollektiv setzt sich aus 56 (59,6 %) Männern und 38 (40,4 %) Frauen mit einem Durchschnittsalter von 72,5 Jahren (+/- 11 Jahren) zusammen. Die Altersspanne reicht von 38 bis 94 Jahren, der Median lag bei 75. Für beide Geschlechter zeigt sich der Gipfel in der Altersverteilung zwischen dem 70. und dem 79. Lebensjahr.

3.1.1. Therapieindikationen

In 14 Fällen lag zum Aufnahmezeitpunkt eine Claudicatio intermittens vor (14,9 %, 2 mal im Stadium 2a, 12 mal im Stadium 2b). Unter Ruheschmerzen litten 22 Patienten (23,4 %) und in 58 Fällen befanden sich die Patienten bereits Stadium 4 der pAVK (61,7 %) (Abbildung 6).

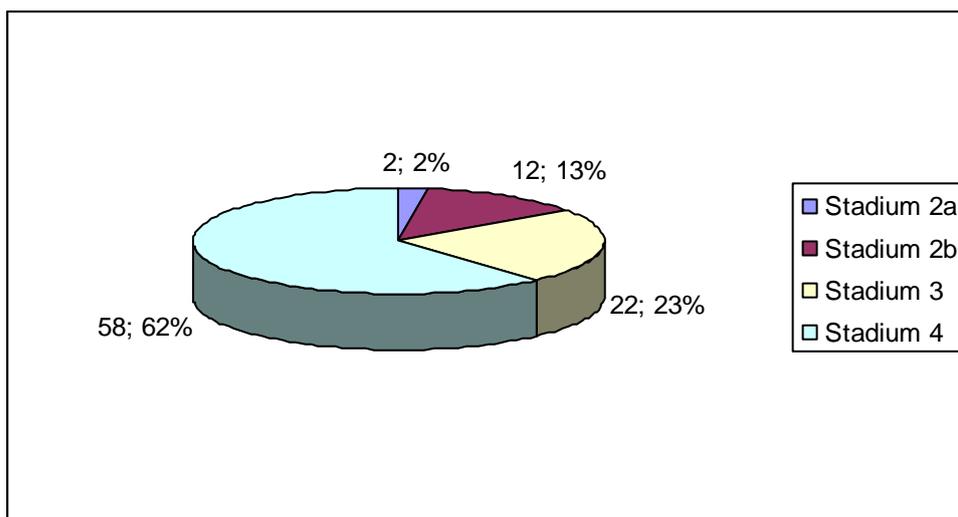


Abbildung 6: Häufigkeiten der pAVK Stadien

3.1.2. Operabilität

Bei 30 Patienten (31,9 %) war eine Revaskularisationsmöglichkeit gegeben, ein primärer konservativer Therapierversuch wurde jedoch vorgezogen¹.

Bei den übrigen 64 (68,1 %) wurde zu Beginn der konservativen Therapie keine Option zur Operation / Intervention gesehen (s.a. Abbildung 10, S. 25). Als Gründe wurde in 39 Fällen (60,9 %) eine fehlende technische Rekonstruktionsmöglichkeit angegeben. In 14 (21,9 %) Fällen lag zum Aufnahmezeitpunkt ein Gesundheitszustand vor, der aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes eine operative Intervention nicht zuließ und bei den weiteren 11 (17,2 %) Patienten war der Krankenakte nur zu entnehmen, dass ein „operativer Eingriff nicht möglich“ sei.

3.1.3. Risikofaktoren

Der häufigste Risikofaktor war die arterielle Hypertonie (n=65; 69,1 %). Weitere Risikofaktoren bzw. Nebendiagnosen sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Nebendiagnose bzw. Risikofaktor	Anzahl der Patienten / Prozentsatz
Arterielle Hypertonie	65 / 69,1 %
Herzerkrankungen insgesamt (KHK, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen)	42 / 44,7 %
KHK	27 / 28,7 %
Herzinsuffizienz	18 / 19,1 %
Herzrhythmusstörungen	16 / 17 %
Diabetes mellitus	41 / 43,6 %
Nikotinabusus	33 / 35,1 %
Alkoholabusus	32 / 34 %
Hyperlipidämie	24 / 25,5 %
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	23 / 24,5 %
Niereninsuffizienz	18 / 19,2 %

Tabelle 4: Darstellung der Risikofaktoren bzw. Nebendiagnosen

Im Mittel gab jeder Patient 3 Risikofaktoren bzw. Nebendiagnosen an, mit einem Minimum von einem (n=1; 1,1 %) und einem Maximum von sieben (n=7; 7,3 %) (Abbildung 7).

¹ Ein solches Vorgehen entspricht heute nicht mehr den offiziellen Anwendungsgebieten dieser Medikamente

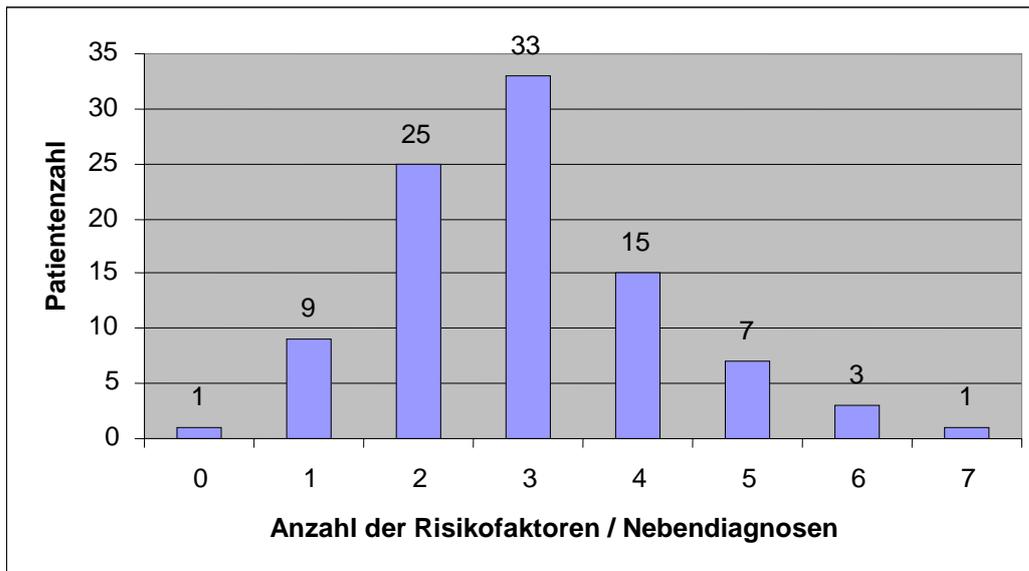


Abbildung 7: Anzahl der Risikofaktoren bzw. Nebendiagnosen pro Patient

3.1.4. Voroperationen

54 (57,5 %) Patienten hatten sich schon vor der konservativen Therapie einem oder mehreren gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen. Die Art und die entsprechende Verteilung der Voroperationen zeigt die folgende Tabelle (Tabelle 5).

Art der Voroperation	Anzahl der Patienten / Prozentsatz
Bypass	32 / 59,3 %
PTA	19 / 35,2 %
Sympathektomie	15 / 27,8 %
Amputation der Gegenseite	12 / 22,2 %

Tabelle 5: Art und Häufigkeiten der Voroperationen

3.2. Daten zur Therapie

Von den 94 Patienten erhielten je 40 Prostavasin® (42,5 %) und Ilomedin® (42,5 %), die übrigen 14 Patienten (15,0 %) das Medikament Dusodril®.

Die Verteilung der angewendeten Medikamente auf die verschiedenen Stadien der pAVK wird in Tabelle 6 dargestellt (Tabelle 6).

Stadium/Medikament	Prostavasin®	Ilomedin®	Dusodril®	Gesamt
pAVK 2	5 (12,5 %)	6 (15 %)	3 (21,4 %)	14
pAVK 3	11 (27,5 %)	5 (12,5 %)	6 (42,9 %)	22
pAVK 4	24 (60,0 %)	29 (72,5 %)	5 (35,7 %)	58
Gesamt	40	40	14	94

Tabelle 6: Verteilung der Medikamente auf die pAVK-Stadien (Fallzahlen / Prozentangaben)

Bei den Dusodril®-Patienten lag die durchschnittliche tägliche Therapiedosis bei 5,2 µg (+/- 1,4 µg) mit einem Minimum von 3,0 und einem Maximum von 7,3 µg. Bei 9 der 14 Patienten wurde das Medikament hochtitriert (64,3%)

Die mittlere Tagesdosis der Ilomedin®-Therapie waren 26,6 µg (+/- 10,5; 20,0 - 60,0 µg), die der Prostavasin®-Therapie 3,4 Ampullen (+/- 0,8; 2 – 6 Ampullen). Bei den Patienten, die sich einer Ilomedin®-Therapie unterzogen, wurde diese in 35,0 % hochtitriert.

Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten während des konservativen Therapieversuchs betrug 15,8 Tage +/- 13,7 Tage (2 – 111, Median 13,0). Für die Therapiedauer wurde eine mittlere Behandlungszeit von 9,1 +/- 3,9 Tagen ermittelt (3 – 19 Tage, Median 10). In 9,6 % der Fälle (n=9) wurde über Nebenwirkungen berichtet. In der Prostavasin®-Gruppe waren 10 % (n=4), in der Ilomedin®-Gruppe 12,5 % der Patienten (n=5) betroffen. 18,1 % der Patienten (n=17) mussten die Therapie vorzeitig beenden; dies betraf 20 % der Prostavasin®-Gruppe (n=8), 15 % der Ilomedin®-Gruppe (n=6) und 21,4 % der Dusodril®-Gruppe (n=3). Gründe hierfür waren in den Krankenakten größtenteils nicht dokumentiert.

Bei 4 (4,3 %) der 94 Patienten wurde während des stationären Aufenthalts ein weiterer Eingriff notwendig. Es wurden 2 Majoramputationen und jeweils eine PTA bzw. Bypass-Implantation durchgeführt. Einer der Patienten verstarb während des Krankenhausaufenthaltes (n=1, Letalität = 1,6 %). Nach

Therapieende konnten demnach 91 Patienten entlassen werden, ohne dass eine Majoramputation durchgeführt werden musste.

3.3. Posttherapeutische Daten / Follow-Up

Die Rücklaufquote der Follow-Up Studie betrug 74,2 % (n=69), wobei vielen Rückantworten nur Teilinformationen bzw. keine verwertbaren Informationen entnommen werden konnten. Es ergab sich eine mittlere Nachuntersuchungszeit von 3,1 (+/- 2,9) Jahren mit einem Maximum von 13,7 Jahren.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ende der konservativen Therapie verstarben 12 Patienten (12,8 %) (30-Tage-Letalität).

3.3.1. Extremitätenerhalt / Majoramputationen

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes mussten insgesamt 18 Major- (19,1 %) und 18 Minoramputationen (19,1 %) vorgenommen werden.

Von den 18 Patienten, die sich einer Majoramputation unterziehen mussten, befand sich jeweils ein Patient im Stadium 2 (5,6 %) und 3 (5,6 %), die übrigen 16 Patienten (88,8 %) befanden sich zu Beginn der konservativen Therapie im Stadium 4 der pAVK. Zwei Majoramputationen wurden noch während des stationären Aufenthaltes der medikamentösen Therapie durchgeführt. Bei 12 der verbleibenden 16 Patienten wurden die Amputationen vorgenommen, ohne dass nach dem medikamentösen Therapieversuch eine weitere Therapie der pAVK erfolgt war. Die mittlere Zeit zwischen dem Ende des konservativen Therapieversuchs und den Majoramputationen lag bei 6,12 Monaten (+/- 11,16 Monate).

Laut Kaplan-Meier-Analyse lag der Extremitätenerhalt 6 Monate nach Therapieende bei 82,8 %, nach einem Jahr bei 81,3 % und nach 5 Jahren bei 77,6 % (Abbildung 8). 2,3 Jahre nach Ende der Therapie wurde keine Majoramputation mehr durchgeführt.

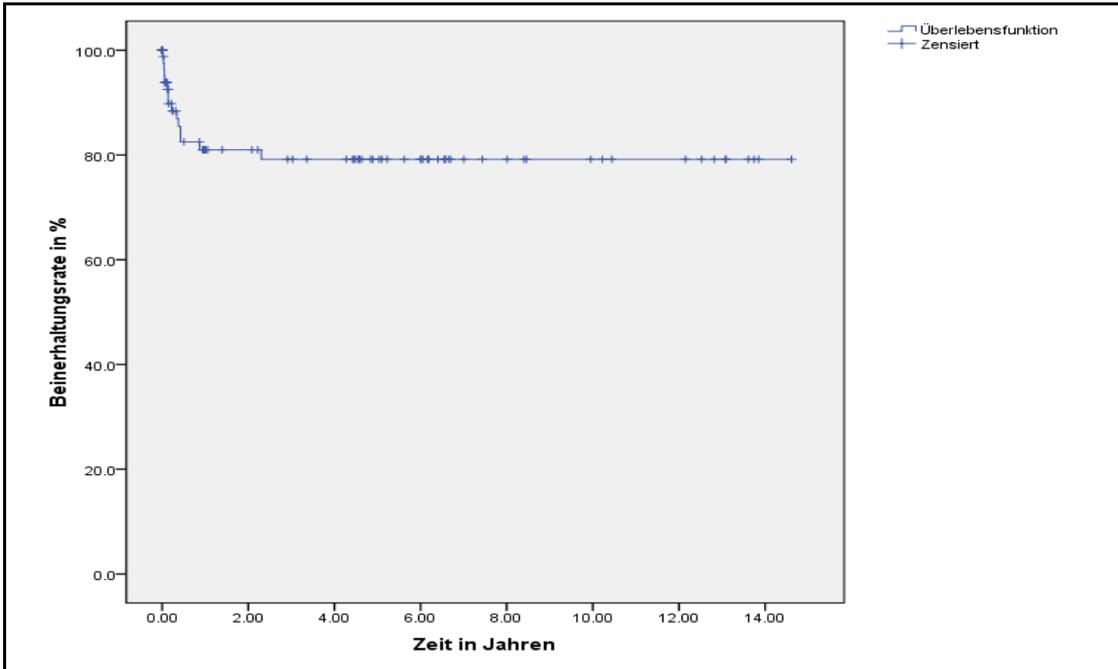


Abbildung 8: Beinerhaltungsrate des Gesamtkollektivs

3.3.1.1. Einfluss verschiedener Parameter auf den Beinerhalt

Das pAVK-Stadium zu Therapiebeginn

Der Beinerhalt wurde auch hinsichtlich des pAVK-Stadiums zu Therapiebeginn untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten in den Stadien 2 und 3 eine vergleichbare Beinerhaltungsrate aufwiesen, im Stadium 4 jedoch signifikant häufiger amputiert werden musste ($p = 0,024$ im Log Rank Test, Abbildung 9).

Hinsichtlich des 6-Monats-Beinerhalts ergab sich für die Patienten mit einer kritischen Ischämie ein Wert von 72 %, der 1-Jahres-Wert betrug 68 %, der 5-Jahres-Wert 66 %.

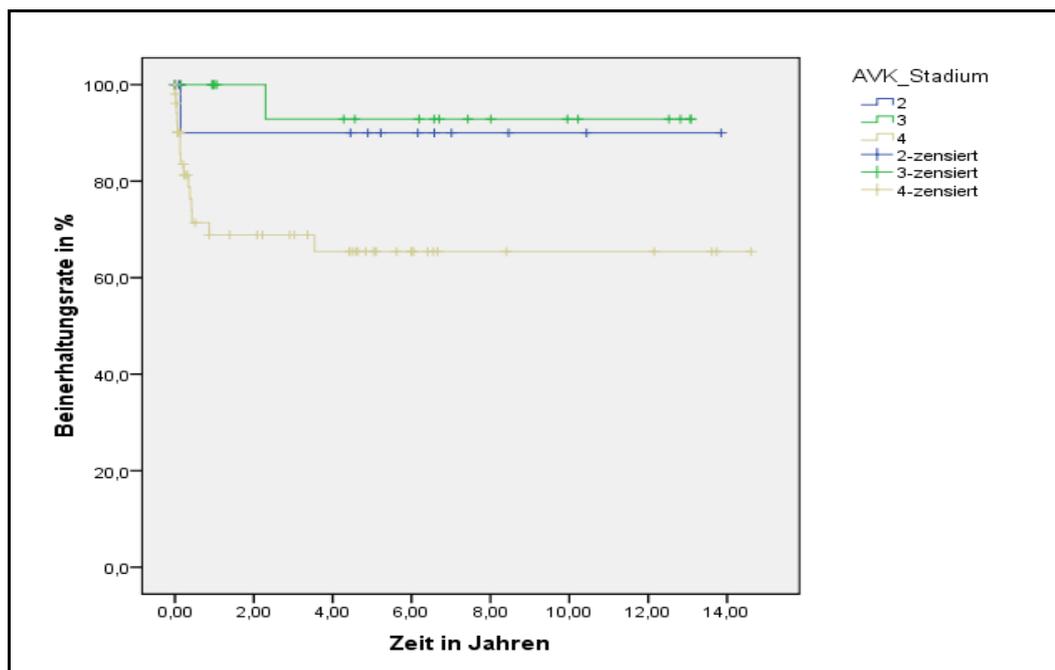


Abbildung 9: Beinerhaltungsrate der pAVK-Stadien. Patienten mit einer pAVK im Stadium 4 mussten signifikant häufiger amputiert werden ($p = 0,024$ im Log Rank Test)

Revaskularisationsmöglichkeit

Insgesamt mussten 3 der Patienten mit technischer Rekonstruktionsmöglichkeit amputiert werden (10 %) (Abbildung 10). Von den insgesamt 30 Patienten mit primärer Rekonstruktionsmöglichkeit wurden 30 % ($n=9$) während eines erneuten stationären Aufenthalts revaskularisiert. Diese Eingriffe fanden im Schnitt 3,33 Jahre nach dem konservativen Therapieversuch statt (0,03 – 12,82, \pm 3,96 Jahre). Von diesen mussten sich 2 Patienten (22,2 %) später einer Majoramputation unterziehen. Von den übrigen 70 %, die nicht revaskularisiert wurden, musste bei einem Patient (4,8 %) amputiert werden. Die Amputationsrate für die Patienten ohne primäre Revaskularisationsmöglichkeit lag insgesamt bei 23,4 % (15/64). 5 Patienten (7,8 %) wurden revaskularisiert, von ihnen verloren 2 (40 %) ihr Bein. Die anderen 59 Patienten erhielten keine Revaskularisation, 13 von ihnen (22 %) mussten sich einer Amputation unterziehen. Die Abbildung 10 veranschaulicht die besprochenen Zusammenhänge. Für

diese Abbildung wurden zusätzlich Kaplan-Meier-Diagramme erstellt und auf Signifikanz getestet. Der Vergleich der Patienten mit Revaskularisationsmöglichkeit in Bezug auf Majoramputationen ergab einen 5-Jahres-Beinerhalt von 70 % für die Patienten dieser Untergruppe mit einer Bypass-Implantation und von 94% für die Patienten ohne eine solche Intervention (Abbildung 11). Trotz dieses Unterschieds ergab sich im Log Rank Test keine Signifikanz ($p = 0,157$). Für die Patienten ohne Revaskularisationsmöglichkeit ergab sich für die Untergruppe der Patienten mit Bypassimplantation ein 5-Jahres-Beinerhalt ein Wert von 60 %, für diese ohne ein Wert von 75 %. Auch hier zeigte sich im Log Rank Test kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,375$).

Der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Rekonstruktionsmöglichkeit in Bezug auf die Majoramputationsrate war insgesamt demnach nicht signifikant ($p = 0,166$). Der 6-Monats-Beinerhalt nach Kaplan-Meier ergab für Patienten ohne Rekonstruktionsmöglichkeit einen Wert von 79 %, der 1-Jahres-Wert betrug 77 %, der 5-Jahres-Wert 74 %. Der 5-Jahres-Beinerhalt bei Patienten mit einer Revaskularisationsmöglichkeit betrug im Vergleich dazu 87 %.

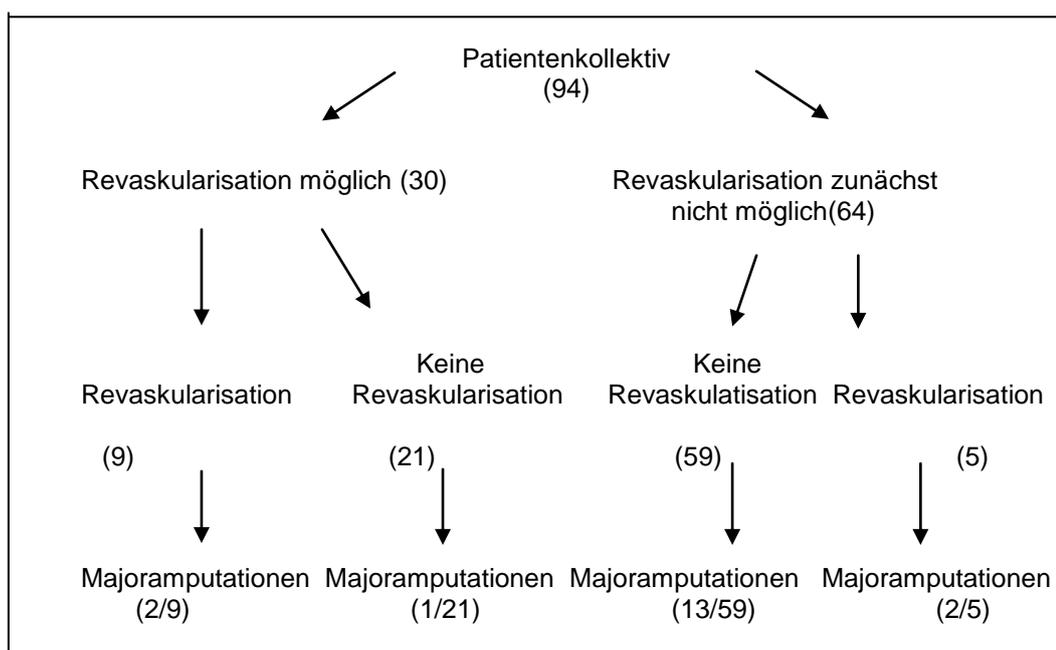


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Darstellung des Krankheitsverlaufs (Fallzahlen)

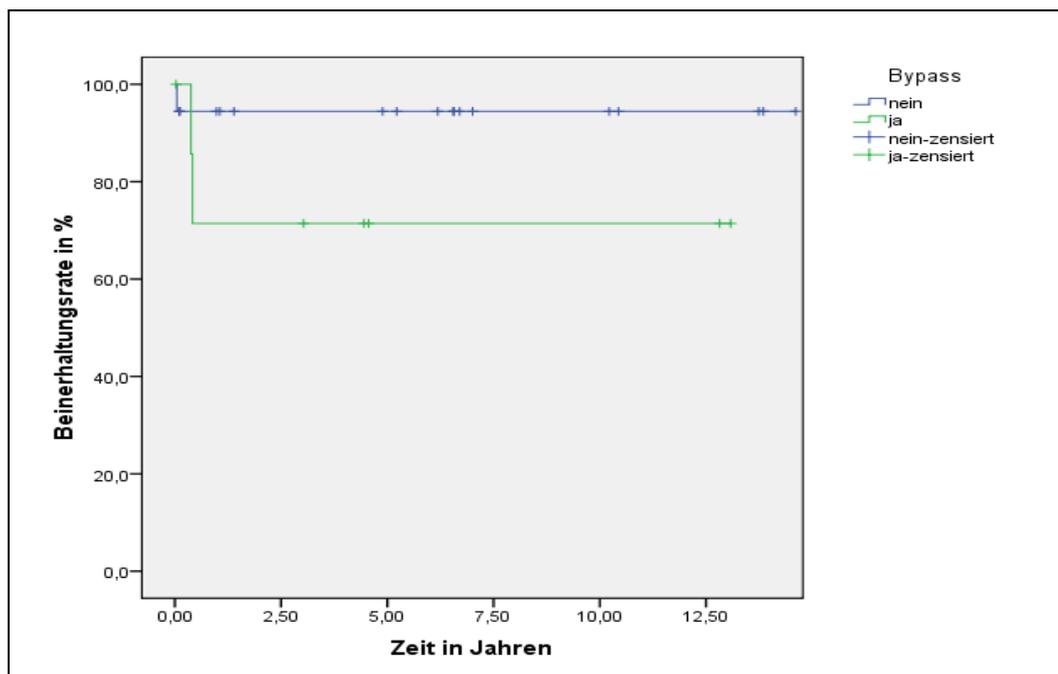


Abbildung 11: Betrachtung des Beinerhalts mit und ohne Bypass-Implantation bei Patienten mit Revaskularisationsmöglichkeit ($p = 0,157$ im Log Rank Test)

Pharmaka

Auch hinsichtlich der verschiedenen Medikamente ergaben sich keine Auffälligkeiten in Bezug auf den Extremitätenerhalt.

In der Gruppe der Dusodril®-Patienten ($n=14$) musste sich eine Person (7,1 %) einer Majoramputation unterziehen. In der Gruppe der Ilomedin®-Patienten ($n=40$) waren es neun Personen (22,5 %) und bei den Prostavasin®-Patienten ($n=40$) musste in acht Fällen (20 %) eine Majoramputation vorgenommen werden.

In der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich ein tendenziell günstigerer Beinerhalt für die Dusodril®-Gruppe, welcher statistisch allerdings nicht signifikant war ($p = 0,587$, Abbildung 12). Hierbei muss allerdings der hohe Anteil der Patienten im Stadium 2 dieser Gruppe berücksichtigt werden.

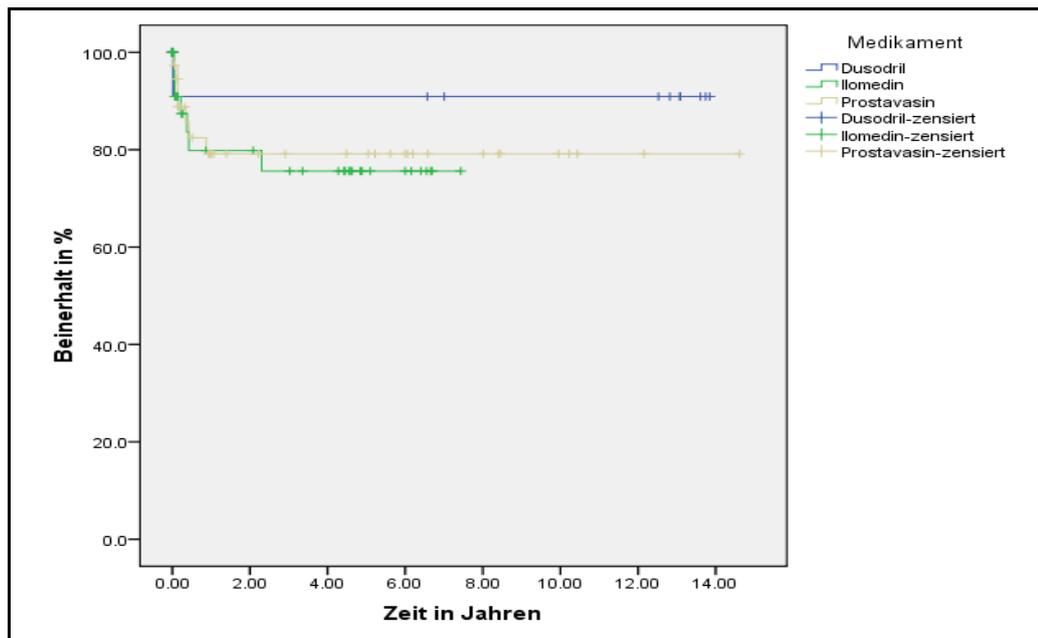


Abbildung 12: Vergleich der Medikamente hinsichtlich der Majoramputationsrate ($p = 0,587$ im Log Rank Test).

Nebendiagnosen

Von den untersuchten Parametern konnte nur für die Herzinsuffizienz ein signifikanter Einfluss auf den Beinerhalt festgestellt werden ($p = 0,036$ im Log Rank Test). Patienten ohne Herzinsuffizienz verloren demnach häufiger ihr Bein als die Patienten mit dieser Erkrankung.

Da eine Herzinsuffizienz einen signifikant Einfluss auf den Beinerhalt hatte, wurde zudem untersucht, wie sich diese Patienten ($n=18$) im weiteren Verlauf entwickelten. In 66,7 % der Fälle konnte keine Verbesserung des pAVK-Ausgangsstadiums dokumentiert werden. Für alle weiteren Faktoren fand sich kein statistischer Zusammenhang. Weder Therapiedauer ($p = 0,68$), vorhergehende Therapien ($p = 0,522$) oder fehlende Rekonstruktionsmöglichkeit ($p = 0,166$) gingen mit einer statistisch signifikant erhöhten Amputationsrate einher.

3.3.2. Überleben

45 Patienten waren bis zum Ende der Datenerfassung verstorben (47,9 %). Von dieser verstarb ein Patient während des stationären Aufenthaltes des konservativen Therapieversuchs (1,6 %), insgesamt 12 Patienten (12,8 %) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach Ende der konservativen Therapie (30-Tage-Letalität). Das mittlere Überleben nach Ende der Therapie lag bei 3,5 Jahren. 29,8 % (n=28) der Personen waren am Ende der Datenerfassung (2008) am Leben. Laut Kaplan-Meier-Analyse betrug das 6-Monats-Überleben 83 %, das 1-Jahres-Überleben 78 % und das 5-Jahres-Überleben 45 % (Abbildung 13).

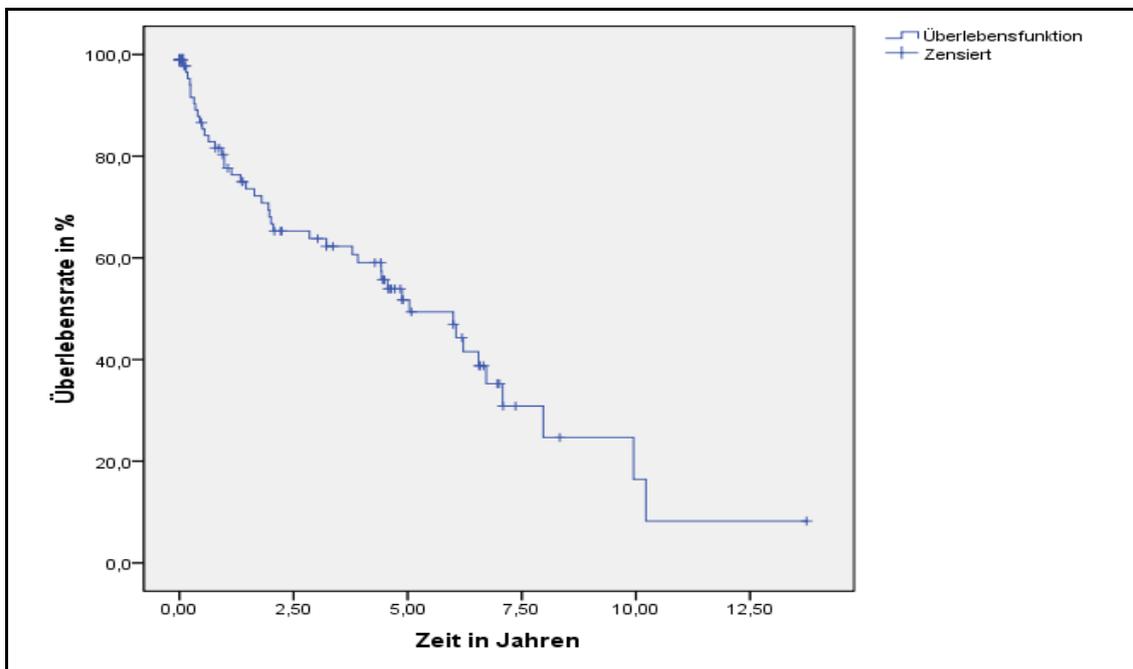


Abbildung 13: Überlebensrate nach Therapieende für das Gesamtkollektiv

3.3.2.1. Einfluss verschiedenen Faktoren auf das Überleben

Das pAVK-Stadium zu Therapiebeginn

Zwischen den Patienten im Stadium 2 und denen im Stadium 3 und 4 (kritische Ischämie) der pAVK konnte bezüglich des Überlebens nach Ende der konservativen Therapie kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,987$ im Log Rank Test, Abbildung 14).

Für das 6-Monats-Überleben der Patienten mit einer kritischen Ischämie wurde ein Wert von 80 % ermittelt (1-Jahres-Wert 73 %, 5-Jahres-Wert 45 %) (Abbildung 14).

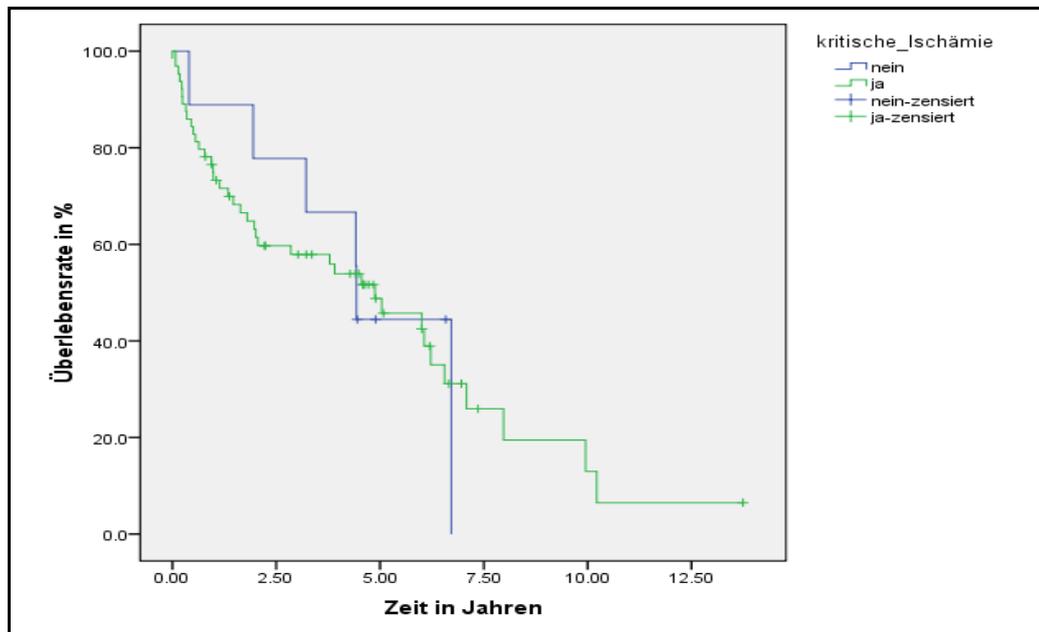


Abbildung 14: Vergleich der pAVK-Stadien ($p = 0,987$ im Log Rank Test)

Pharmaka

Bei sieben (15,5 %) Verstorbenen handelte es sich um Patienten, die mit dem Medikament Dusodril® ($n=14$) behandelt wurden. Von der Ilomedin®-Gruppe ($n=40$) verstarben zwölf (26,7 %), von der Prostavasin®-Gruppe ($n=40$) 26 (57,8 %) Patienten.

Die verschiedenen Medikamente wurden hinsichtlich des Überlebens nach Therapieende verglichen ($p = 0,102$ im Log Rank Test)(Abbildung 15), wobei das Ergebnis nicht statistisch signifikant war.

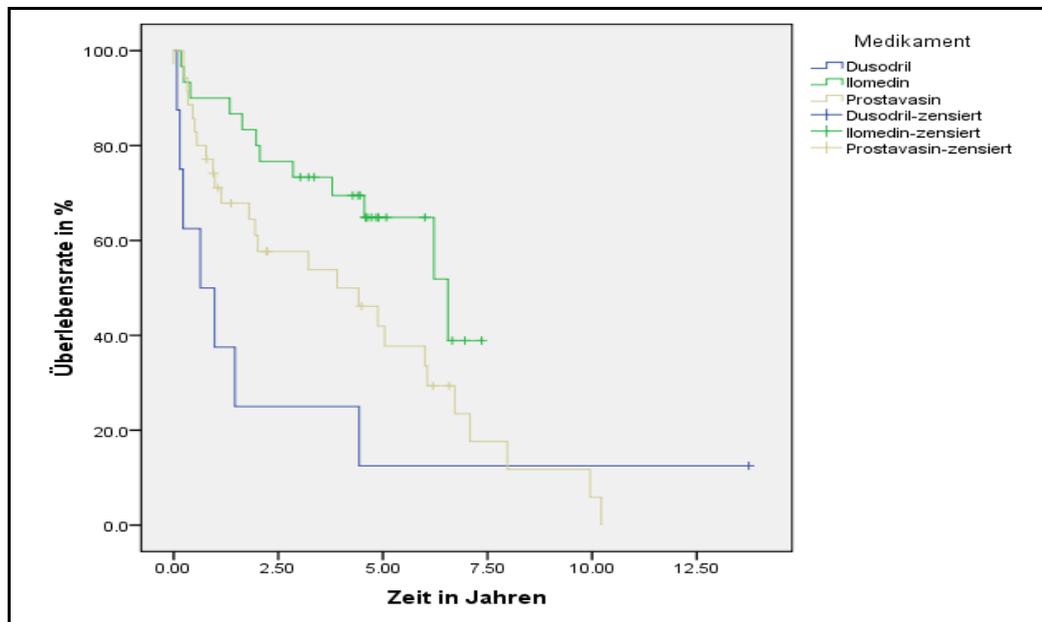


Abbildung 15: Vergleich der Medikamente ($p = 0,102$ im Log Rank Test)

Nebendiagnosen

Von den untersuchten Parametern hatten sowohl das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz ($p = 0,004$ im Log Rank Test) als auch das einer koronaren Herzkrankheit ($p = 0,008$ im Log Rank Test) einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben. Tendenziell zeigte sich ein Einfluss einer Niereninsuffizienz, welcher aber nicht statistisch signifikant war ($p = 0,081$ im Log Rank Test). Auch allen weiteren getesteten Faktoren konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

3.3.3. Folgetherapie

32 (34 %) Patienten erhielten nach Abschluss des konservativen Therapieversuchs eine Folgetherapie zur Behandlung der pAVK (Tabelle 7, Abbildung 16), welche mit einem erneuten stationären Aufenthalt einhergingen. Von diesen 32 Patienten verstarben im weiteren Verlauf 20 (62,5 %).

Art der primären Folgetherapie	Inhalte der Therapie
Konservative Therapie (n=10)	Dusodril® (n=3) Ilomedin® (n=1) Prostvasin® (n=6)
Invasive Therapie (n=21)	Minoramputationen (n=9) TEA (n=1), PTA (n=1) Bypass (n=10)
Interventionelle Therapie (n=1)	Stent-Implantation (n=1)

Tabelle 7: Übersicht über die Folgetherapien (n=32)

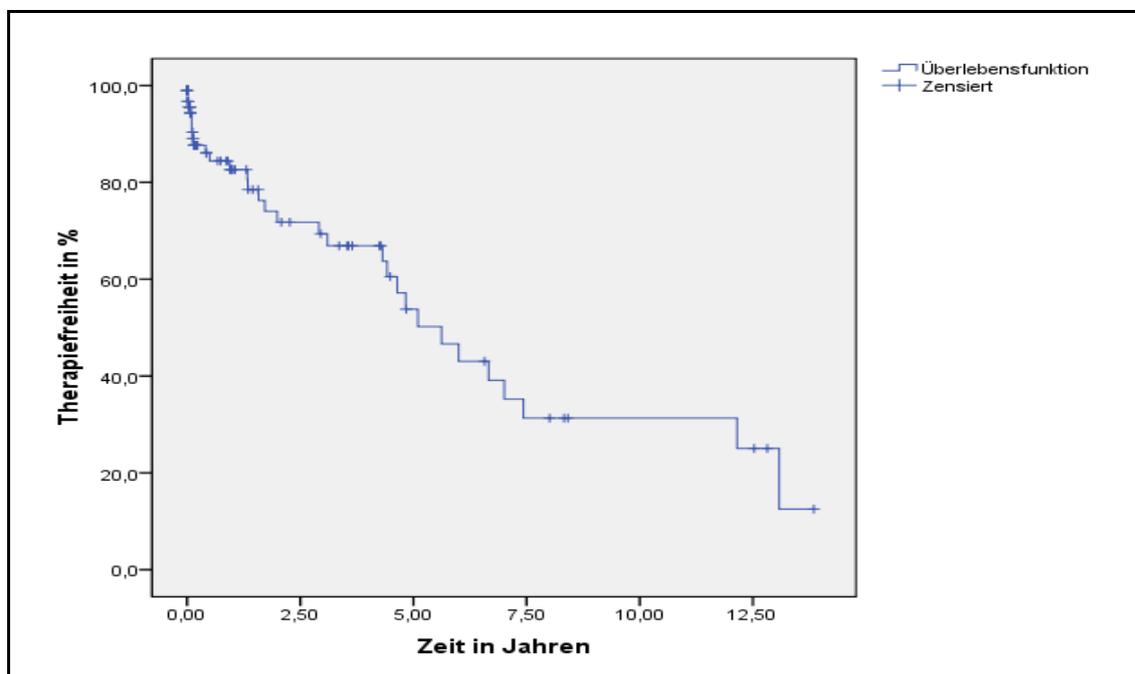


Abbildung 16: Darstellung zur Therapiefreiheit nach Ende der konservativen Therapie

Die mittlere Zeitdauer zwischen dem Ende der konservativen Therapie und der Folgetherapie betrug dabei 3,8 Jahre +/- 3,49 (0,01 – 13,8 Jahre).

Laut der Kaplan-Meier-Analyse hatten 6 Monaten nach Therapieende 15 %, nach einem Jahr 17 % und nach 5 Jahren 46 % der Patienten eine Folgetherapie erhalten (Abbildung 16).

3.3.3.1. Einfluss verschiedener Faktoren auf eine mögliche Folgetherapie:

Revaskularisationsmöglichkeit

Im Log Rank Test ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne Revaskularisationsmöglichkeit hinsichtlich einer Folgetherapie feststellen ($p = 0,351$).

Nebendiagnosen

Der einzige signifikant getestete Parameter war der „Nikotinabusus“, welchem ein negativer Einfluss zuzuschreiben war ($p = 0,01$ im Log Rank Test).

3.3.4. Veränderung der Ausgangssituation und Ulkusabheilung

Leider waren dem Großteil der Fragebögen keine Aussagen über das aktuelle Krankheitsstadium zu entnehmen (80,7 %). In diesen Fällen wurde der Status bei Entlassung bzw. ein Rückschluss aus der Folgetherapie oder das letzte bekannte pAVK-Stadium zur Beurteilung herangezogen.

Bei der Betrachtung des gesamten Kollektivs ($n = 94$) konnte in 28,7 % ($n = 27$) der Fälle eine Verbesserung des pAVK-Ausgangsstadiums festgestellt werden. In 31 (33 %) Fällen blieb das Stadium konstant, während es in 36 (38,3 %)

Fällen zu einer eher nachteiligen Entwicklung kam. Eine Ulkusabheilung konnte in 43,1 % (n = 25) der ausgewerteten Fälle dokumentiert werden.

3.3.4.1. Parameter mit Einfluss auf die Verbesserung der Ausgangssituation

Das pAVK-Stadium zu Therapiebeginn

Patienten im Stadium 2 entwickelten sich günstiger als jene im Stadium 3 der pAVK. Eine pAVK im Stadium 4 wirkte sich noch einmal deutlich ungünstiger auf die Veränderung des Ausgangsstadiums aus ($p = 0,016$ im Log Rank Test).

Revaskularisationsmöglichkeit

Im Vergleich der Patienten mit und ohne Revaskularisationsmöglichkeit bezüglich der Veränderung des pAVK-Ausgangsstadiums ergaben sich folgende Werte (Tabelle 8): Sowohl der Unterschied in Bezug auf die Verbesserung als auch der hinsichtlich einer Verschlechterung nach Therapieende stellte sich im Log Rank Test als nicht signifikant dar ($p = 0,180$ bzw. $p = 0,305$ im Log Rank Test).

Gruppen / Veränderung der Ausgangssituation	Verbesserung ($p = 0,180$)	Konstanz	Verschlechterung ($p = 0,305$)
Patienten mit Revaskularisationsmöglichkeit (n=30)	6 / 20 %	15 / 50 %	9 / 30 %
Patienten ohne Revaskularisationsmöglichkeit (n=64)	21 / 32,8 %	16 / 25 %	27 / 42,2 %

Tabelle 8: Verhalten der Ausgangssituation im Nachbeobachtungszeitraum (Fallzahlen/Prozentangaben); $p = 0,180$ bzw. $p = 0,305$ im Log Rank Test)

Pharmaka

Es stellte sich zudem heraus, dass sich das pAVK-Ausgangsstadium bei Patienten, die mit Dusodril® behandelt wurden, günstiger entwickelte als bei den Patienten der Prostavasin®- bzw. Ilomedin®-Gruppe. Letzteres schloss in diesem Zusammenhang als ungünstigste Probe ab (Abbildung 17, Tabelle 6 S.21). Dieses Ergebnis wies allerdings keine statistische Signifikanz auf ($p = 0,196$ im Log Rank Test). Bei den Patienten die mit Dusodril® behandelt wurden konnte in 5 Fällen (35,7 %) eine Verbesserung erreicht werden, bei den Prostavasin®-Patienten in 8 (20,0 %) und bei den Ilomedin®-Patienten ($n=40$) in 14 Fällen.

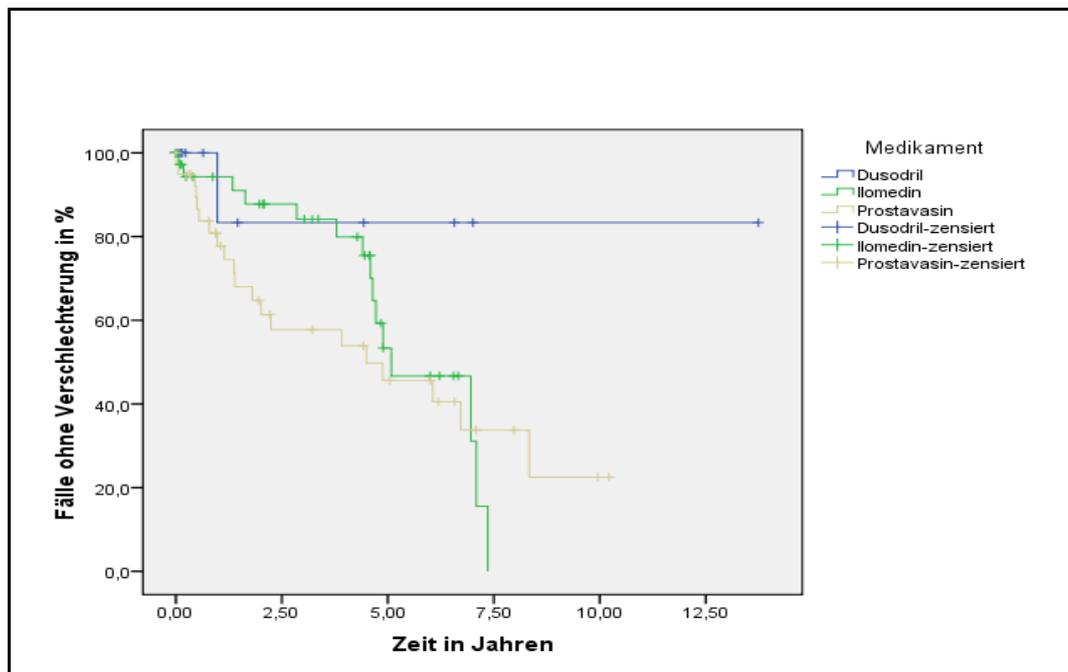


Abbildung 17: Medikamentenvergleich zur Veränderung der Ausgangssituation ($p = 0,196$ im Log Rank Test)

Nebendiagnosen

Nur zwischen dem Parameter „Folgetherapie“ und der Veränderung der Ausgangssituation ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang ($p = 0,003$ im Log Rank Test).

3.3.5. Analyse zur Kosten- und Erlössituation

Die Standard-Dosis einer Prostavasin®-Therapie beträgt 2 x 2 Ampullen à 20 µg. Laut „Roter Liste“ liegt der Preis für dieses Medikament bei 1507,10 € (N3)², so dass sich pro Tag Medikamentenkosten von 100,48 € ergeben. Die stationären Tageskosten („Hotelkosten“) lagen zum Zeitpunkt der Analyse bei 238,46 €³. Wie bereits erwähnt, betrug die durchschnittliche Liegedauer pro Patient 15,8 Tage, die durchschnittliche Therapiedauer (pro Patient) 9,1 Tage (S.21). Mit diesen Daten wurden die folgenden Kostenkalkulationen aufgestellt (Tabelle 9).

Die in unserer Studie ermittelten Kosten der pAVK-Stadien 2, 3 und 4 lagen alle deutlich über dem dafür ermittelten Erlös des DRG-Systems (F65A, F65C, F65D)(Tabelle 9). Bei durchschnittlichen Gesamtkosten von 4588,90 € pro Patient stellte sich heraus, dass die reinen Therapiekosten bei Patienten im Stadium 3 (F65C) der pAVK höher waren, als bei Patienten im Stadium 2 und 4. Dagegen scheint der stationäre Aufenthalt bei Patienten im Stadium 4, bei kürzerer Therapiedauer, länger zu sein als in den anderen Stadien. Zudem ließ sich feststellen, dass, je ungünstiger das pAVK-Ausgangsstadium war, desto kostenintensiver wurde die Behandlung (Tabelle 9). Es ist des Weiteren ersichtlich, dass die Kosten des stationären Aufenthalts den Großteil der Gesamtkosten verursachen (im Schnitt 80,7 %).

Gruppen/ Kosten pro Patient	„Hotelkosten“	Therapie kosten	Gesamt	DRG-Erlös
Alle (n=94)	3772,23	816,67	4588,90	
pAVK-Stadium 4	4164,95	776,12	4940,95	PCCL4 F65A: 3862,00 € PCCL3 F65B: 2935,00 €
pAVK-Stadium 3	3329,78	963,96	4193,74	F65C: 2360,00 €
pAVK-Stadium 2	2997,78	753,60	3751,38	F65D:1532,00 €

Tabelle 9: Kostenzusammensetzung nach Patientengruppen

² Rote Liste 2004

³ Holler, D., Gesundheitsökonomische Aspekte der Versorgung chronisch Kranker am Beispiel der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2004, Karlsruhe Hannoveraner Reihe Versicherungswissenschaften. Versicherungswirtschaft

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Wirksamkeit der konservativen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im chirurgischen Krankengut. Besonderes Interesse galt hierbei dem Extremitätenerhalt. Auch Überleben, Folgetherapien, Therapiekosten und Änderung des pAVK-Ausgangsstadiums (Grundleiden) sollten analysiert werden. Als Besonderheit ist die Betrachtung der Untergruppe von Patienten mit potentieller Rekonstruktionsmöglichkeit zu sehen, da hier eine Alternative zur konservativen Therapie bestanden hätte. In diesen Fällen stellt die konservative Therapie mit einem Prostaglandin eine heute nicht mehr offiziell zugelassene Behandlungsform dar, da Ilomedin®⁴ und Prostavasin®⁵ nur im Falle einer fehlenden lumeneröffnenden Option angewendet werden dürfen.

Patientenkollektiv

Bei unserem Gesamtkollektiv handelte es sich um ein selektioniertes Patientengut einer chirurgischen Universitätsklinik. Die epidemiologischen Daten und das Profil der pAVK-Risikofaktoren stimmen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein [2, 7, 43, 59]. So war das männliche Geschlecht mit 59,6 % bevorzugt betroffen und auch die hier beschriebene Altersverteilung, mit einem Durchschnittsalter von 72,5 Jahren, findet in der Vergleichsliteratur Bestätigung. Zudem treten die arterielle Hypertonie (69,1 %), Herzerkrankungen (44,7 %) und Diabetes mellitus (43,6 %) in dieser wie auch in anderen Publikationen als häufige Nebendiagnosen auf [35, 51, 60]. Unterschiede finden sich hinsichtlich der Häufigkeit von Voroperationen. So waren in unserer Gruppe bereits 57,5 % der Patienten vorbehandelt, im Vergleich dazu aber nur 44 % der U.K. Study Group [61]. Diese relativ hohe

⁴ <http://www.pharmazie.com/graphic/A/54/1-19454.pdf>; 13.130.2010

⁵ <http://www.prostavasin.de/>, 13.10.2010

Zahl ist ein Indikator für das bereits weit fortgeschrittene pAVK-Leiden unserer Patienten, welches sich auch in der Vielzahl der Patienten mit einer chronisch-kritischer Ischämie sowie in der Anzahl an Nebendiagnosen bzw. Risikofaktoren widerspiegelt (Abbildung 7, S.20).

Die mittlere Behandlungsdauer unserer Studie von 9,1 Tagen erschwert den Vergleich mit anderen Publikationen allerdings, da diese Therapiedauern von 14-28 Tagen angeben [16, 26, 35, 38, 39, 42, 61, 62]. Dabei scheint die klinische Relevanz fraglich zu sein, denn trotz der deutlich kürzeren Behandlungsdauer bzw. geringer Gesamtdosis sind die Ergebnisse hinsichtlich der Amputationsrate vergleichbar (Tabelle 10).

	Follow-Up	n	Amputationen (Beinerhalt) in %	Sterberate (Überleben) %	Therapiezeitraum (Tage)	Ulkusabheilung
Norgren, L, Alwmark, A. [38]	6 Monate	46	32,3 (67,7 %)	23 %	21-28	
U.K. SLI Study Group [61]	6 Monate	151	31 (69 %)	9,2 %	14-28	31 %
TASC II [35]	6 Monate		40 (60 %)		21-28	
	1 Jahr			25 %		
	5 Jahre			30 %		
Altstaedt et al. [39]	6 Monate	267	13,1 (86,9 %)	8,6 %	21-28	
Bruch [63]	1 Jahr			12 %		
Trübestein [16]	3 Wochen	27			21	16,7 %
Creutzig et al. [62]	6 Monate	254		8,8 %		47,8 %
Norgren: Scandinavian Study Group [25]		103			21-28	43,1 %
Norgren: German Study Group [25, 38]		101			21-28	61,5 %
Lawall et al. [64]						47,8 %
Scheffler [44]	342 Tage	277			20-21	
Balzer et al. [26]	1 Monat	267			28	10,7 %
Eigene Ergebnisse	6 Monate	94 SLI	17,2, (82,8 %) 28 (72 %)	17 (83 %)	5,2-13	
	1 Jahr	94	18,7 (81,3 %)	22 (78 %)		
	5 Jahre	94	22,4 (77,6 %)	46 (54 %)		

Tabelle 10: Literaturvergleich: Übersicht über Studien mit konservativer Therapie der pAVK

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen zeigte sich in unserer Untersuchung ein zu vernachlässigender Unterschied zwischen den Medikamenten Ilomedin® und Prostavasin® (12,5 % und 10 %) und auch hinsichtlich der Therapieabbrüche waren die Ergebnisse dieser Medikamente ähnlich (15 % vs. 20 %). Altstaedt et al. [39] beschreiben in ihrer Studie ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen in der Ilomedin®-Gruppe und geben einen Wert von 73,9 % an, welcher sich deutlich von unseren Ergebnissen unterscheidet. Die Werte in Bezug auf die Therapieabbrüche während Ilomedin®-Infusion allerdings bestätigen unser Ergebnis (Tabelle 11).

	Nebenwirkungen Ilomedin®	Nebenwirkung Prostavasin®	Therapieabbrüche Ilomedin®	Therapieabbrüche Prostavasin®
Altstaedt et al. [39]	73,6 %	31 %	16,7 %	3,1 %
Würzburger Studie	12,5 %	10 %	15 %	20 %

Tabelle 11: Vergleich der Therapieabbrüche / Nebenwirkungen (in %)

Die Ursache der großen Differenzen in den meisten Vergleichspunkten (Tabelle 11) könnte auf die wesentlich längere Therapiedauer und der somit höheren Gesamtdosis bei Altstaedt et al. [39] zurückzuführen sein. Zudem können hier auch verschiedenen Definitionen eines „Therapieabbruchs“ zum Tragen kommen, da die Therapieabbrüche in der Studie von Altstaedt et al. [39] auf eine Unverträglichkeit zurückzuführen sind, während in unserer Studie meist das Fortschreiten der pAVK dazu führte.

Extremitätenerhalt / Majoramputationen

Die Majoramputationsrate unserer Studie lag 6 Monate nach Therapieende bei 17,2 %. Dieses Ergebnis ist als relativ günstig zu bezeichnen. So gibt eine der größten Feldstudien zu diesem Themengebiet (TASC II) eine Amputationsrate von 40 % (6-Monats-Wert) [35] an. Die Ergebnisse der Vergleichsliteratur weisen allerdings eine große Variabilität auf (13,1- 40 %) (Tabelle 10). Die besten Werte wurden diesbezüglich von Altstaedt et al. [39] publiziert. Im

Vergleich zu unserer retrospektiven Analyse stellt sich dieses Kollektiv in Bezug auf das pAVK-Ausgangsstadium, die Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren sowie die Therapiedauer allerdings deutlich homogener dar.

Im speziellen Vergleich der Beinerhaltungsraten von Patienten mit einer kritischen Ischämie (72 %) (Tabelle 10) werden unsere Ergebnisse von der U.K. Study Group [61] und Norgren et al. [38] bestätigt und platzieren sich im Gesamtvergleich im Mittelfeld (60 % - 86,9 %).

Ein interessanter Aspekt unserer Studie war, dass 2,3 Jahre nach Abschluss der konservativen Therapie keine weiteren Majoramputationen mehr durchgeführt werden mussten. Dies lässt vermuten, dass die Lage der pAVK-Patienten auf längere Sicht stabil blieb bzw. sich verbesserte und führt zu der Annahme, dass die konservative Therapie einen präventiven, amputationsverhindernden und anhaltenden Effekt zu haben scheint.

Eine Erklärung für den kurzen Zeitraum (2,3 Jahre) zwischen Therapieende und den Majoramputationen könnte weiterhin sein, dass das Krankheitsstadium in diesen Fällen bereits irreversibel fortgeschritten war, da sich 88,8 % dieser Patienten bereits vor Therapiebeginn im Stadium 4 der pAVK befanden.

Für Patienten im Stadium 4 wurde ein signifikant schlechterer Extremitätenerhalt ermittelt als für Patienten in den Stadien 2 und 3 ($p = 0,024$ im Log Rank Test), zwischen denen wiederum wir keinen Unterschied diesbezüglich erkennen konnten (Abbildung 9, S. 24). Diese ungünstigere Prognose für Patienten im Stadium 4 der pAVK ist allgemein bekannt [1, 8, 10]. Interessanterweise wird in Vergleichsarbeiten für das Stadium 3 ein ähnlich ungünstiger Beinerhalt beschreiben wie für Patienten im Stadium 4, was unsere Ergebnisse nicht bestätigen. Hinsichtlich des relativ geringen Amputationsrisikos für Patienten im Stadium 2 der pAVK stimmen unsere Ergebnisse mit den Vergleichsstudien überein und attestieren diesem „keine akute Gefährdung der Extremität“ [8, 9].

Das eigentliche Anwendungsgebiet der Prostaglandine ist das Stadium 4 der pAVK, bei fehlender lumeneröffnender Option, in welchem eine Amputation die

einzigste Alternative darstellt. In unserem Patientengut ergab sich für diese Gruppe (n=64, s.a. Abbildung 10, S. 25) eine Extremitätenerhaltungsrate von 79 % (S. 25, 6-Monats-Wert), was als sehr positiv zu betrachten ist (Tabelle 10). Auch zahlreiche andere nationale und internationale Arbeitsgruppen kommen zu dem Schluss, dass die Prostaglandintherapie, in Fällen ohne primäre Revaskularisationsmöglichkeit, eine sinnvolle Option darstellt und Majoramputationen verhindert werden können [35, 61, 64].

Die Wirksamkeit der konservativen Therapie muss des Weiteren auch mit derjenigen der invasiven Behandlungsoptionen verglichen werden, insbesondere vor dem Hintergrund der fehlenden Zulassung der Prostaglandine in dieser Situation. Zwar sind die Studien nicht direkt vergleichbar, dennoch fällt auf, dass die Beinerhaltungsrate unserer Patienten mit einer Rekonstruktionsmöglichkeit und dem konservativen Therapieansatz (87 %) die in der Literatur dokumentierten Werte bezüglich des Beinerhalts nach einer Bypass-Therapie übertrifft [65-67] (Tabelle 12).

	Stadium der pAVK	Beinerhalt	
Vilaca et al. [65]	SLI	71,1 %	
Domenig et al. [67]	SLI	80,0 %	
Rhodes et al. [66]	SLI	78,0 %	
Würzburger Studie	Stadien 2-4		
Patienten mit Revaskularisationsmöglichkeit insgesamt			
- die einen Bypass bekamen			87 %
- die keinen Bypass bekamen			70 %
Patienten ohne Revaskularisationsmöglichkeit			94 %
- die einen Bypass bekamen			74 %
- die keinen Bypass bekamen	60 %		
		75 %	

Tabelle 12: Vergleich des 5-Jahres-Beinerhalts nach Bypass- bzw. konservativer Therapie

Für Patienten mit Revaskularisationsmöglichkeit scheint die konservative Therapie eine gute Alternative zu einer Bypass-Operation darzustellen, da sich der Beinerhalt für diese Gruppe (94 %) im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien nach Bypass-Implantation (78 % bzw. 71,1 %) als überlegen darstellt (Tabelle 11). Die generelle Empfehlung, bei gegebener

Revaskularisationsmöglichkeit keine Prostaglandintherapie vorzunehmen, kann anhand unser Daten allerdings nicht ausgesprochen werden.

Auch ein studieninterner Vergleich der Ergebnisse unterstützt diese Schlussfolgerung, da der 5-Jahres-Beinerhalt in der Gruppe ohne Bypass-Implantation, sowohl bei den Patienten mit (94 %) als auch bei den Patienten ohne Revaskularisationsmöglichkeit (75 %) höher war als in den entsprechenden Gruppen mit Bypass-Implantation (70 % bzw. 60 %) (Abbildung 11, S. 26). Die Tatsache, dass keines dieser Ergebnisse im Log Rank Test eine Signifikanz aufwies, könnte auf die deutlich unterschiedlichen Gruppengrößen der Vergleichsgruppen zurückzuführen sein (Abbildung 10, S. 25). Die eben gezogenen Schlüsse finden allerdings nicht überall Geltung: Bei der gleichen Fragestellung kommen Lawall und Diehm in ihrer Studie zu der Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit Prostaglandinen, bei gegebener Rekonstruktionsmöglichkeit, nicht dazu führen sollte, eine „notwendige Operation oder Intervention zu verschieben oder gar zu vermeiden“ [64].

Es zeigte sich, dass nach einer Dusodril® -Therapie weniger Extremitäten amputiert werden mussten (7,1 %) als nach Prostavasin®- oder Ilomedin®-Infusionen (20 % bzw. 22,5 %). Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte in dem Krankheitsstadium der betreffenden Patienten zu finden sein (s.a. Tabelle 6, S.21), da Dusodril® hauptsächlich in den Stadien 2 und 3 verabreicht wurde (insgesamt 64,3 %), Prostavasin® und Ilomedin® dagegen größtenteils im Stadium 4 der pAVK (60 % und 72,5 %), in welchem sich die Vorschädigung dementsprechend schon wesentlich gravierender darstellte. Unter Ilomedin®, welches am häufigsten zur Therapie des Stadiums 4 eingesetzt wurde, mussten demnach auch die häufigsten Amputationen vorgenommen werden. Allerdings war der Unterschied der Medikamente statistisch nicht signifikant ($p=0,587$), was auf die unterschiedlichen Größen der Vergleichsgruppen zurückzuführen sein könnte.

Im Laufe der Auswertungen ergab sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Herzinsuffizienz und dem

Extremitätenerhalt ($p = 0,036$ im Log Rank Test). Allerdings wurden in diesem Fall nicht, wie erwartet, häufiger Amputationen durchgeführt, sondern seltener. Bei genauerer Analyse wurde sichtbar, dass es bei 66,7 % dieser Fälle nicht zu einer Verbesserung des Ausgangsstadiums kam. Die Kombination dieser Fakten legt den Schluss nahe, dass man hier den Ulkus am Fuß toleriert, da eine Amputation bzw. Operation, auf Grund der starken Vorbelastung des Herzens, ein zu hohes Risiko quod vitam bedeuten würde.

Das relativ ungünstige Ergebnis hinsichtlich der Ulkusabheilung unserer Studie (43,1 %) unterstützt die eben genannte Schlussfolgerung. Man kann eine schwerwiegende pAVK durch eine Prostaglandintherapie also zumindest in ein stabiles Stadium überführen, so dass die Extremität, auch bei fehlender Abheilung, gebrauchsfähig erhalten werden kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Untersuchung der U.K. SLI Study Group [61].

Überleben

Die 6-Monats-Überlebensrate unserer Studie ist mit 83 % relativ niedrig, wobei die TASC II Studie [35] vergleichbare Zahlen liefert. Bei Altstaedt et al. [39], der U.K. SLI Study Group [61] sowie der Studie von Creuzig et al. [62] finden sich diesbezüglich allerdings deutlich günstigere Werte.

Ein Jahr nach Therapieende ist das Überleben unseres Kollektivs mit nur 78 % ebenfalls eher verhalten zu beurteilen. Die mittlere Lebenserwartung von 3,5 Jahren liegt deutlich unter der der altersadjustierten Normalbevölkerung: Für 72-jährige beträgt diese 12,73 Jahre im Bundesdurchschnitt [61]. Dieses Ergebnis demonstriert die Multimorbidität der betroffenen Patienten und wird durch die Daten der Studie von Criqui et al. [4] bestätigt, in denen ein 4-7-fach erhöhtes Sterberisiko für Patienten mit einer pAVK beschrieben wird.

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der Zahlen, wobei Vergleiche aufgrund der Unterschiede im jeweils selektionierten Patientengut nur bedingt zulässig sind. Für unsere Patienten ergab sich des Weiteren ein 5-Jahres-Überleben von nur 45 %. In der oben angeführten Studie von Criqui et al. [4] verstarben im

Vergleich dazu, in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren, 47,8 % der an einer pAVK erkrankten Patienten und nur 14 % des gesunden Vergleichskollektivs. Dies verdeutlicht erneut die ungünstige Prognose unseres Kollektivs und die Schwere dieser Erkrankung. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass das durchschnittliche Alter in der Studie von Criqui et al. [4] bei 66 Jahren lag, so dass unsere Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im Mittel bereits 6 Jahre älter waren.

Bezüglich des Überlebens konnten wir in unserer Studie keinen Unterschied zwischen Patienten im Stadium 2 und denen mit einer kritischen Ischämie feststellen ($p = 0,987$, Abbildung 14, S.29). Dieses Ergebnis kann auch in der Studie von Criqui et al. gefunden werden, in der die Überlebenskurven der verschiedenen pAVK Stadien kaum voneinander abweichen (5-Jahres-Wert) [4]. Zudem konnte in neueren Studien dargelegt werden, dass eine pAVK im Stadium 2 und sogar die asymptomatische pAVK (Stadium 1) als Surrogatparameter für eine reduzierte Lebenserwartung gelten [68], was unsere Ergebnisse unterstützt. Im Gegensatz hierzu wurde in der TASC Studie den Patienten mit einem Stadium 2 ein Überlebensvorteil von bis zu 30 % (Follow-Up 5 Jahre) gegenüber den Patienten mit chronisch-kritischer Ischämie zugeschrieben [35].

Bei der Betrachtung der Nebendiagnosen bzw. Risikofaktoren stellte sich heraus, dass sich das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz und / oder einer KHK negativ auf das Überleben nach Therapieende auswirkte.

Dies spiegelt das erhöhte Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei entsprechend vorbelasteten Patienten wider und findet in der Literatur Unterstützung [4, 35].

Folgetherapie

Wichtig war auch zu erfahren, ob und wann im weiteren Verlauf der Krankengeschichte eine Folgetherapie durchgeführt wurde. Von den Patienten,

die zum Ende der Datenerfassung nicht verstorben waren, mussten sich 24 einer Folgetherapie unterziehen (49 %). Dies zeigt, dass der Effekt der konservativen Therapie zwar lange, nicht aber unbegrenzt anhält. Insgesamt musste sich nur ein Drittel aller Patienten (n=32, 34 %) musste sich einer, zu einem Großteil invasiven (65,6 %), Folgetherapie unterziehen, wobei 62,5 % dieser Patienten im weiteren Verlauf verstarben. Da die Todesursache in den meisten Fällen nicht zu eruieren war, kann man aus diesen Ergebnissen nur den Schluss ziehen, dass eine amputationsvermeidende Wirkung zu existieren scheint, die den betroffenen Patienten erlaubt, ihre Extremitäten für längerer Zeit funktionstüchtig zu erhalten (s.a. S. 41), die Lebenserwartung dieser Patienten aber trotzdem deutlich reduziert ist. Da sich innerhalb des ersten Jahres nur wenige Patienten (17 %) (s.a. Abbildung 16, S. 31) einer Folgetherapie unterziehen mussten, bescheinigt dies der konservative Therapie eine, über den Verabreichungszeitraum hinaus anhaltende, nachhaltige Wirkung.

Die Tatsache, dass es keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Revaskularisationsmöglichkeit hinsichtlich der Folgetherapien gab, zeigt, dass diese beiden Gruppen in gleichem Maße von einer Prostaglandin-Therapie profitieren, was besonders für Letztere einen großen Erfolg darstellt, da in diesem Fall eine Amputation vermieden und die pAVK in eine stabile Situation überführt werden konnte. Somit kann die Extremität, wie bereits oben dargestellt (S. 41), länger gebrauchsfähig erhalten werden. Auch die Studien von Lawall et al. [64] und der U.K. Study Group [61] kommen zu diesem Ergebnis.

Raucher scheinen sich häufiger einer Folgetherapie der pAVK unterziehen zu müssen ($p = 0,01$ im Log Rank Test), wobei sich hinsichtlich des Beinerhalts für diese Untergruppe kein signifikant ungünstigeres Ergebnis ermitteln ließ. Dies zeigt, dass der zuvor beschriebene amputationsvermeidende Effekt der konservativen Therapie zwar vorhanden ist, die langfristige präventive Wirkung bei Nichtrauchern allerdings ausgeprägter zu sein scheint.

Der Literaturvergleich zu diesem Thema ist sehr schwer zu führen, da das Rauchen zwar als Hauptrisikofaktor der pAVK bekannt ist [1, 2, 35, 60], sich aber keine Vergleichsstudien zu diesem Themenkomplex finden ließen. Nikotin scheint den positiven Effekt der konservativen Therapie demnach zu relativieren, sodass der Verlauf der Krankheit nur zeitlich verzögert bzw. verlangsamt, nicht aber gänzlich aufgehalten werden kann. Eine Nikotinkarenz sollte demnach unbedingt angestrebt werden.

Veränderung der Ausgangssituation und Ulkusabheilung

In 28,7 % der Fälle konnte eine Verbesserung des pAVK-Ausgangsstadiums während des Follow-Up Zeitraumes (3,1 Jahre) dokumentiert werden (n=94). Vergleichswerte zu diesem Themenkomplex sind in der Literatur selten und von großer Variabilität. Während sich in einigen Arbeiten vergleichbare Ergebnisse finden lassen [26], konnten andere Arbeitsgruppen deutlich bessere Resultate dokumentieren, wie z.B. die Studie von Scheffler (56,4 %) (Tabelle 13) [44]. Die geringe Rücklaufquote unserer Follow-Up Studie (74,2 %) könnte zu den großen Differenzen beigetragen haben, da bei einem Großteil der Antworten zudem keine Angaben bezüglich des letzten pAVK-Stadiums enthalten waren. In diesen Fällen wurden Informationen über das letzten bekannten Krankheitsstadium, Folgetherapien oder dem pAVK-Stadium bei Entlassung genommen und daraus Rückschlüsse auf die Veränderung der Ausgangsstadiums gezogen, so dass für alle Patienten ein pAVK-Stadium nach Therapieende ermittelt werden konnte.

	n	Verbesserung der Ausgangssituation
Altstaedt et al. [39]	228	57,9 %
Scheffler [44]	277	56,4 %
Balzer et al. [26]	267	24,6 %
Universität Würzburg	94	28,7 %

Tabelle 13: Vergleich zur Verbesserung nach Therapieende

Auch die unterschiedlich selektionierten Patientenkollektive könnten für die große Spannbreite der Ergebnisse ursächlich sein, da beispielsweise in der Studie von Scheffler [44] das untersuchte Kollektiv wesentlich größer und die Therapiedauer deutlich länger angesetzt ist (Tabelle 13). Zudem ist die Verbesserung des pAVK-Ausgangsstadiums selten als Endpunkt der Untersuchungen zu finden, da sich der Großteil der Publikationen mit den Endpunkten Majoramputation, Überleben, Verlängerung der Gehstrecke sowie der Ulkusabheilung befasst.

Weitere Auswertungen zeigten, dass bei Patienten im Stadium 2 der pAVK häufiger ein positiver Einfluss der konservativen Therapie, im Sinne einer Verbesserung des pAVK-Stadiums, zu verzeichnen war als bei Patienten im Stadium 4 ($p = 0,016$), was hinsichtlich der unterschiedlich vorgeschädigten Gefäße nicht verwunderlich ist.

Bezüglich der Ausgangssituation der Krankheit zeigte sich zudem, dass Patienten mit und ohne Revaskularisationsmöglichkeit in gleichem Maße von einer konservativen Behandlung zu profitieren scheinen ($p = 0,180$ im Log Rank Test), was, wie bereits erwähnt, vor allem für Patienten ohne diese Option bedeutend ist, da hier eine Amputation vermieden werden kann.

Dusodril® schien den positivsten Einfluss auf die Veränderung der Ausgangssituation zu haben (Abbildung 17, S.34), wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass es hauptsächlich im Stadium 2 und 3 der pAVK eingesetzt wurde.

Zwischen der „Veränderung der Ausgangssituation“ und einer „Folgetherapie“ stellte sich ein signifikanter Zusammenhang heraus ($p = 0,003$), welcher zu dem Schluss führt, dass eine Folgetherapie zu einer Verbesserung der Ausgangssituation führte.

Bezüglich der Ulkusabheilung lässt sich in der Literatur eine große Bandbreite an Ergebnissen finden, welche von 10,7 % in der Studie von Balzer [26] bis hin zu 61,5 % in der Studie von Norgren et al. [25] reichen. Unser Ergebnis (43,1 %) ist in diesem Vergleich als eher ungünstig zu betrachten.

Als Ursache für die große Varianz der Werte kommen unterschiedliche Gruppengrößen, die unterschiedlichen Gruppenzusammensetzung hinsichtlich der pAVK-Ausgangsstadien oder auch die deutlich kürzere Therapiedauer in der eigenen Studie in Frage (Tabelle 10). Zudem könnte die geringe Rücklaufquote unserer Follow-Up Studie (74,2 %) unser Ergebnis beeinflussen, da, wie bereits erwähnt, bei einem Großteil der Patienten keine genauen Angaben zum weiteren Verlauf der pAVK angegeben waren und in diesen Fällen Rückschlüsse aus den Folgetherapien bzw. dem Status bei Entlassung oder dem letzten bekannten pAVK-Stadium herangezogen wurden. Die Ergebnissen von Norgren et al.[25], Creuzig et al.[62] und Lawall [64] unterstützen unsere Werte. Wie bereits weiter oben erläutert (s.a. S.42) zeigen sie, dass man einen Ulkus in den Fällen akzeptiert, in denen eine Operation auf Grund des schlechten Allgemeinzustands der Patienten keine Option darstellt, bzw. bei geringer Schmerz- bzw. Infektionsproblematik nicht akut indiziert ist.

Effizienz der konservativen Therapiemethode

Wesentliches Kriterium für die Zurückhaltung bei der Prostaglandintherapie sind die Therapiekosten, da eine i.v.-Therapie als OPS-Code nicht abgebildet ist und zudem auch die Erlössituation nach dem DRG-Prinzip in die Betrachtungen integriert werden muss.

Für Patienten im Stadium 4 sieht das DRG-System im maximalen Fall eine Summe von 3862 € pro Patient vor (F65A), was bei den durchschnittlich errechneten Kosten für diese Patienten von 4940,95 € (pro Patient) bereits zu einer Unterdeckung führt. Weitaus dramatischer stellt sich die Lage aber für Patienten im Stadium 2 dar. Hier sind die anfallenden Kosten fast doppelt so hoch wie der Erlös (F65D) (3751,38 € vs. 1532,00 €) (s.a. Tabelle 8, S.36). Der Großteil dieser Kosten wird durch die „Hotelkosten“ des stationären Aufenthalts (80,7 %) verursacht (s.a. Tabelle 9, S. 35). Besonders ausgeprägt ist diese Verteilung bei Patienten im Stadium 4 der pAVK.

Demnach kann ein stationärer Aufenthalt während des gesamten Therapiezeitraums, besonders im Stadium 2 der pAVK, nicht empfohlen werden.

Dies zeigt, dass sich die Vorgehensweise, zunächst konservativ zu behandeln, um dann nach einer längeren Liegezeit einen operativen Eingriff vorzunehmen, nicht rechnet.

Diese Tatsachen führen zu dem Schluss, dass die konservative Therapie auf Grund ihres amputationsvermeidenden Effektes zwar als sehr effektiv, nicht aber als effizient anzusehen ist (Kosten-Erlös-Situation). Eine Alternative könnte die ambulante Therapie mit Prostaglandinen darstellen, wobei sich hier allerdings Schwierigkeiten hinsichtlich der Vergütung ergeben.

Ein zweizeitiges Vorgehen, bei welchem der Patient zunächst konservativ behandelt wird und später, während eines erneuten stationären Aufenthalts, eine Bypass-Therapie erhält, ist nur dann zu empfehlen, wenn sich die Liegedauer der konservativen Therapie nicht über den gesamten Therapiezeitraum erstreckt.

Zudem wird, wie bereits weiter oben beschrieben (S. 38), deutlich, dass auch der Off-Label-Use, mit einer deutlich geringeren Gesamtdosis bzw. Therapiedauer (9,1 Tage) als in den Empfehlungen beschrieben (14-21 Tage), einen positiven Effekt auf den Extremitätenerhalt besitzt. Setzt man die konservative Therapie auf neun stationäre Therapietage an (mittlere Therapiedauer dieser Studie), so errechnet sich eine Gesamtsumme von 3050,46 € pro Patient. Dies würde, zumindest im Stadium 4 der pAVK (F65A) (s.a. Tabelle 9, S.35), zu einer ausgewogenen finanziellen Situation führen. Hauptsächlich ist in diesem Fall die Reduktion der Kosten des stationären Aufenthalts, wie auch weiter oben beschrieben, um fast 50 % ausschlaggebend (von 4164,95 € auf 2146,14 €).

5. Zusammenfassung

Einleitung: Zur Behandlung der pAVK existieren verschiedene Therapieansätze. Neben operativen und interventionellen Verfahren stellt die intravenöse medikamentöse Therapie eine etablierte Behandlungsstrategie dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Auswertung der konservativen Therapie in einem chirurgischen Krankengut.

Material und Methoden: Anhand einer Datenbank und der Stationsbücher, sowie der SAP-Abrechnungsdatei wurden die entsprechenden Patienten identifiziert. Erfasst wurden patientenbezogenen Daten, der Therapieverlauf sowie folgende stationäre Behandlungen. Des Weiteren wurde eine Follow-Up-Studie durchgeführt, in deren Rahmen die Hausärzte befragt wurden. Endpunkte der Studie waren: der Extremitätenerhalt, das Überleben und der Vergleich zur Bypass-Therapie sowie das Kosten-Erlös-Verhältnis. Grundlage für diese Berechnung stellte eine Schätzung der Therapiekosten anhand des Basis-Tagessatzes zuzüglich der Medikamentenkosten gegenüber den DRG-Erlösen dar.

Ergebnisse: Zwischen den Jahren 1993 und 2007 konnten insgesamt 94 Patienten identifiziert werden, die aufgrund einer pAVK medikamentös (i.v.) mit den Medikamenten Ilomedin® (n=40), Prostavasin® (n=40) oder Dusodril® (n=14) behandelt wurden. 80 Patienten litten an einer chronisch-kritischen Ischämie, 14 unter einer limitierenden Claudiacatio. Die Therapiedauer lag im Mittel bei 9,1 Tagen, die Nachuntersuchungszeit bei 3,1 Jahren. Während des stationären Aufenthalts der konservativen Therapie verstarb ein Patient (1,6 %), bei 2 Patienten musste in diesem Zeitraum eine Majoramputation durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf mussten 16 Beine amputiert werden. Die Amputationen wurden im Mittel 6,1 Monate nach Beendigung der konservativen Therapie durchgeführt. 2,3 Jahren nach Abschluss der Behandlung mussten keine Amputationen mehr vorgenommen werden. Der 5-Jahres-Extremitätenerhalt lag

bei 77,6 %, wobei sich eine pAVK im Stadium 4 zum Aufnahmezeitpunkt als prognostisch ungünstig darstellte ($p=0,024$).

Die mittlere Lebenserwartung des Gesamtkollektivs betrug 3,5 Jahre. Bereits im Verlauf des ersten Jahres verstarben 22 % der Patienten. Als prognostische Parameter stellten sich eine Herzinsuffizienz ($p=0,004$) und eine KHK ($p=0,008$) heraus. Das pAVK-Stadium hatte keinen Einfluss auf die Sterblichkeit.

30 der 94 Patienten hätten alternativ zur medikamentösen Therapie revaskularisiert werden können (Gruppe A). Bei den verbleibenden 64 Patienten bestand diese Möglichkeit auf Grund der vaskuläre Situation oder des Allgemeinzustands nicht (Gruppe B). In Gruppe A lag die Amputationsrate (5-Jahres-Wert) nach einer rein konservativen Therapie bei 6 %, nach sekundärer Bypassimplantation bei 30 %. Die Ergebnisse in Gruppe B waren ähnlich (25 % bzw. 40 %).

Im Vergleich des Kosten-Erlös-Verhältnisses der einzelnen pAVK-Stadien zeigt die Analyse eine Unterdeckung für allen Stadien, welche sich im Stadium 2 als besonders gravierend darstellte (3751,38 € Kosten pro Patient vs. 1532 € (F65D) Erlös nach dem DRG-Prinzip) und zu einem Großteil durch die Kosten des stationären Aufenthalts verursacht wurde (80,7 %).

Diskussion: Mit Hilfe der konservativen Therapie konnte eine 5-Jahres-Beinerhaltungsrate von 77,6 % erreicht werden, welche sich im Literaturvergleich als günstig darstellt. Für Patienten ohne Rekonstruktionsmöglichkeit lag dieser Wert bei 74 %. Gerade für diese Patienten ist die konservative Therapie somit eine ernstzunehmende Option. Interessanterweise wurde nur die Minderheit der Patienten mit einer Revaskularisationsmöglichkeit im weiteren Verlauf operiert. Klinisch stellt die konservative Therapieform demnach auch in diesen Fällen eine Alternative dar. Als problematisch erweist sich allerdings das DRG Abrechnungssystem, welches diese Therapieform nicht ausreichend abbildet. Die hier erhobenen Daten belegen des Weiteren die starke kardiovaskuläre Vorbelastung der betroffenen Patienten und die dadurch stark reduzierte Lebenserwartung, wovon Patienten in allen Stadien der pAVK gleichermaßen betroffen waren.

6. Literaturverzeichnis

1. Ärzteschaft, A.d.d., pAVK - Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2004(3).
2. Kannel, W.B. and T. Gordon, Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. Bull N Y Acad Med, 1978. 54(6): p. 573-91.
3. Deutschland, S.B. Aktuelle Sterbetafeln für Deutschland 2004 / 2006. 2008 [cited 2008; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content100/SterbetafelDeutschland,templateId=renderPrint.psml>].
4. Criqui, M.H., et al., Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med, 1992. 326(6): p. 381-6.
5. Hirsch, A.T., et al., Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA, 2001. 286(11): p. 1317-24.
6. Mohler, E., 3rd and J. Giri, Management of peripheral arterial disease patients: comparing the ACC/AHA and TASC-II guidelines. Curr Med Res Opin, 2008. 24(9): p. 2509-22.
7. Tateson, J.E., S. Moncada, and J.R. Vane, Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets. Prostaglandins, 1977. 13(3): p. 389-97.
8. Dohmen, A., Die konservative Therapie im Stadium II der pAVK. Vasomed, 2007. 19(6): p. 264 - 251.
9. [Critical ischemia of the limbs. Consensus meeting of the European Working Group "Critical Limb Ischaemia". 9-11 March 1989]. Klin Wochenschr, 1989. 67 Suppl 14: p. 1-16.
10. Gröchenig, E., Periphere arterielle Durchblutungsstörung, in Iloprost - Klinische Anwendung von Prostazyklin. 1999, Blackwell Wissenschafts-Verlag. p. 12-45.

11. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 1994. 308(6921): p. 81-106.
12. Girolami, B., et al., Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Thromb Haemost*, 1999. 81(5): p. 715-22.
13. Roth, F.J., B. Sommer, and W. Krings, Invasive lumereröffnende Therapie, in *Klinische Angiologie*, H. Rieger and W. Schoop, Editors. 1998, Springer: Berlin. p. 346ff.
14. Cannon, C.P., Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol*, 2002. 90(7): p. 760-2.
15. Schrör, K. and T. Hohlfeld, Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*, 2004. 33(3): p. 119-24.
16. Trübestein, G., et al., Prostaglandin E1 in chronic arterial disease--a multicenter study. *Vasa Suppl*, 1987. 17: p. 39-43.
17. Bergstrom, S. and B. Samuelsson, Prostaglandins. *Annu Rev Biochem*, 1965. 34: p. 101-8.
18. Gröchenig, E., Einleitung, Grundlagen, in *Iloprost - klinische Anwendung von Prostazyklin*. 1999, Blackwell Wissenschafts-Verlag. p. 1-8.
19. Bergstrom, S. and B. Samuelsson, Isolation of prostaglandin E1 from human seminal plasma. *Prostaglandins and related factors*. 11. *J Biol Chem*, 1962. 237: p. 3005-6.
20. Schrör, K., *Prostaglandine und verwandte Verbindungen*. 1984, Stuttgart: Thieme-Verlag. 210.
21. Carlson, L.A. and I. Eriksson, Femoral-artery infusion of prostaglandin E 1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet*, 1973. 1(7795): p. 155-6.
22. Kirtland, S.J., Prostaglandin E1: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1988. 32(3): p. 165-74.

23. Raithel, D., Gefäßrekonstruktion unter Benutzung von Gefäßtransplantaten, in Klinische Angiologie, H. Rieger and W. Schoop, Editors. 1998, Springer: Berlin.
24. Verheggen, R. and K. Schror, [Inhibition of the spasmogenic effect of exogenous and endogenous serotonin on isolated blood vessels by naftidrofuryl]. *Vasa Suppl*, 1988. 24: p. 5-10.
25. Norgren, L., Non-surgical treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg*, 1990. 4(5): p. 449-54.
26. Balzer, K., W. Rogatti, and K. Ruttgerodt, Efficacy and tolerability of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. *Vasa Suppl*, 1989. 28: p. 31-8.
27. Sinzinger, H., I. Virgolini, and P. Fitscha, Pathomechanisms of atherosclerosis beneficially affected by prostaglandin E1 (PGE1)--an update. *Vasa Suppl*, 1989. 28: p. 6-13.
28. Schart, M., Gessler, M., von Eckardstein, A., Biochemie und Molekularbiologie des Menschen. 1 ed. 2009, München: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag.
29. Robless, P., D.P. Mikhailidis, and G. Stansby, Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*, 2001. 88(6): p. 787-800.
30. Smith, F.B., A.W. Bradbury, and F.G. Fowkes, Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD002070.
31. Gorman, R.R., S. Bunting, and O.V. Miller, Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins*, 1977. 13(3): p. 377-88.
32. Tendera, M. and W. Wojakowski, Role of antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular events. *Thromb Res*, 2003. 110(5-6): p. 355-9.
33. Weiss, T., [Mechanisms of action of prostaglandin E1 in therapy of peripheral arterial occlusive diseases]. *Vasa*, 2003. 32(4): p. 187-92.

34. Diehm, C., et al., Clinical effects of intravenously administered prostaglandin E1 in patients with rest pain due to peripheral obliterative arterial disease (POAD)--a preliminary report on a placebo-controlled double-blind study. *Vasa Suppl*, 1987. 17: p. 52-6.
35. Norgren, L., et al., Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007. 33 Suppl 1: p. S1-75.
36. Blume, J., H. Kiewewetter, and U. Ruhlmann, Clinical and haemorrhological efficacy of i.a. PGE1 infusions in intermittent claudication. *Vasa Suppl*, 1987. 17: p. 32-5.
37. Creutzig, A., L. Caspary, and K. Alexander, Intermittent intra-arterial prostaglandin E1 therapy of severe claudication. *Vasa Suppl*, 1987. 17: p. 44-6.
38. Norgren, L., et al., A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg*, 1990. 4(5): p. 463-7.
39. Altstaedt, H.O., et al., Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993. 49(2): p. 573-8.
40. Epoprostenol - Compound Summary 2009 [cited 2009; Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5280427>
41. MR 256 - Compound Summary 2009 [cited 2009; Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5280723&loc=ec_rcs.
42. Scheffler, P., D. de la Hamette, and G. Leipnitz, Therapeutic efficacy of intravenously applied prostaglandin E1. *Vasa Suppl*, 1989. 28: p. 19-25.
43. Vane, J.R. and R.M. Botting, Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol*, 1995. 75(3): p. 3A-10A.

44. Scheffler, P., et al., Multizentrische Erhebung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wiederholter Prostavasin(R)-Behandlungen bei Patienten mit AVK-Stadium III/IV. *Vasa Suppl*, 1999. 54: p. 30-36.
45. Ludwig, M., *Angiologie in Klinik und Praxis*. 1998: Thieme-Verlag.
46. Bayer. 2007 [cited; Available from:
<http://www.ilomedin.de/html/index.html>.
47. Simmons, D.L., R.M. Botting, and T. Hla, Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*, 2004. 56(3): p. 387-437.
48. Schleinitz, M.D., J.P. Weiss, and D.K. Owens, Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*, 2004. 116(12): p. 797-806.
49. GmbH, S.P.D. Prostavasin (R). 2009 [cited 2009; Available from:
http://www.prostavasin.de/pro_pro_ein_in.htm.
50. Meru, A.V., et al., Intermittent claudication: an overview. *Atherosclerosis*, 2006. 187(2): p. 221-37.
51. De Buyzere, M.L. and D.L. Clement, Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008. 50(4): p. 238-63.
52. Kiewewetter, H. and F. Jung, [Effects of naftidrofuryl on macro-, microcirculation, tissue oxygen consumption and blood flow]. *Vasa Suppl*, 1988. 24: p. 21-6.
53. Kieffer, E., et al., A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol*, 2001. 20(1): p. 58-65.
54. Nafronyl - Compound Summary. 2009 [cited 2009; Available from:
http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4417&loc=c_rcs.
55. Le Meur, Y., et al., Potential nephrotoxicity of intravenous infusions of naftidrofuryl oxalate. *Nephrol Dial Transplant*, 1995. 10(9): p. 1751-5.
56. Brandsma, J.W., et al., The effect of exercises on walking distance of patients with intermittent claudication: a study of randomized clinical trials. *Phys Ther*, 1998. 78(3): p. 278-86; discussion 286-8.

57. Robeer, G.G., et al., Exercise therapy for intermittent claudication: a review of the quality of randomised clinical trials and evaluation of predictive factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1998. 15(1): p. 36-43.
58. Stiegler, H., et al., Multizentrische Studie zur Lebensqualität nach i.v. Prostavasin(R)-Therapie im Stadium IV der AVK. *Vasa Suppl*, 1999. 54: p. 20-26.
59. Criqui, M.H., et al., The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, 1985. 71(3): p. 510-5.
60. Criqui, M.H., et al., Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*, 2005. 112(17): p. 2703-7.
61. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. *Eur J Vasc Surg*, 1991. 5(5): p. 511-6.
62. Creutzig, A., W. Lehmacher, and M. Elze, Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa*, 2004. 33(3): p. 137-44.
63. Bruch, H.P., M. Horl, and G. Schindler, PGE1 in arterial occlusive disease stage III and IV. *Vasa Suppl*, 1987. 17: p. 26-31.
64. Lawall, H. and C. Diehm, [Angiology]. *Med Klin (Munich)*, 2008. 103(4): p. 198-209.
65. Vilaca, I., et al., [Femoro-distal revascularization surgery: 5-years retrospective analysis of results]. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 2008. 15(3): p. 151-5.
66. Rhodes, J.M., et al., The benefits of secondary interventions in patients with failing or failed pedal bypass grafts. *Am J Surg*, 1999. 178(2): p. 151-5.
67. Domenig, C.M., et al., Timing of pedal bypass failure and its impact on the need for amputation. *Ann Vasc Surg*, 2005. 19(1): p. 56-62.
68. Diehm, C., et al., Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*, 2009. 120(21): p. 2053-61.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Larena-Avellaneda für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung, zahlreiche Anregungen, sowie ein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. C.-T. Germer für die freundliche Übernahme des Korreferats, sowie Herrn Prof. Dr. W. Kenn für die Übernahme der mündlichen Prüfung.

Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Kellersmann danke ich für die freundliche Überlassung der Daten aus seiner Abteilung.

Mein Dank gilt auch meiner Familie für die große Unterstützung und das geduldige Korrekturlesen. Mit ihrer Hilfe kam ich "mit Freuden hindurch".

Auch bei meinen Freunden möchte ich mich bedanken, die immer ein offenes Ohr hatten und mich während der gesamten Zeit unterstützt und motiviert haben. Besonderer Dank geht an Friederike Sach für Rat und Tat zu allen Zeiten.