

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß-  
und Kinderchirurgie

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

**Endovaskuläre Revaskularisationsmethoden des vaskulären Notfalls  
akute Extremitätenischämie im Vergleich zu der chirurgischen Therapie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Carina Roth  
aus Schöllkrippen

Würzburg, November 2020

Referent: Priv.- Doz. Dr. Richard Kellersmann

Koreferent: Univ.- Prof. Dr. Thomas Wurmb

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2020

Die Promoventin ist Ärztin

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition der akuten Extremitätenischämie .....	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Ätiologie .....	1
1.4	Symptome .....	2
1.5	Diagnosestellung.....	2
1.6	Klassifikation .....	3
1.7	Therapieentscheidung.....	4
1.8	Therapiemethoden .....	7
1.8.1	Konservative Therapie.....	7
1.8.2	Endovaskuläre Therapie.....	8
1.8.3	Chirurgische Therapie .....	10
1.9	Fragestellung .....	13
2	Material und Methoden .....	14
2.1	Datenerfassung.....	14
2.2	Ethikvotum .....	15
2.3	Klinische Einteilung der akuten Extremitätenischämie .....	15
2.4	Therapiemethoden und Therapieentscheidung.....	15
2.5	Definition der Endpunkte.....	16
2.6	Statistik.....	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Studienpopulation .....	18
3.2	Patientencharakteristika .....	18
3.3	Ätiologie .....	21
3.4	Rutherford-Klassifikation .....	22

3.5	Angewandte Therapiemethoden .....	23
3.6	Vergleich von Rutherford II a/b.....	26
3.6.1	Therapieerfolg.....	27
3.6.2	Fasziotomie .....	27
3.6.3	Mortalität, Reintervention und Amputation nach 30 Tagen .....	27
3.6.4	Mortalität, Amputation und Reintervention nach einem Jahr .....	28
3.6.5	Prädiktoren .....	32
4	Diskussion .....	33
4.1	Entwicklungen im Therapiemanagement der akuten Extremitätenischämie.....	33
4.2	Mortalitätsrate .....	34
4.3	Erfolgsrate, Reintervention und Amputation.....	38
4.4	Veränderungen der Mortalität und der Amputationsrate durch moderne Therapiemethoden in der Literatur .....	39
4.5	Ausblick auf Hybridverfahren .....	44
5	Zusammenfassung .....	45
6	Literaturverzeichnis.....	48

## **Abkürzungsverzeichnis**

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

EKG = Elektrokardiogramm

DSA = digitale Subtraktionsangiographie

CTA = computertomografische Angiographie

MRA = Magnetresonanzangiographie

PMT = perkutane mechanische Thrombektomie

PTA = perkutane transluminale Angioplastie

TEA= Thrombendarteriektomie

ITA = intraoperative transluminale Angioplastie

UKW = Universitätsklinikum Würzburg

ET = endovaskuläre Therapie

OT = operative Therapie

KT = konservative Therapie

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## **1 Einleitung**

### **1.1 Definition der akuten Extremitätenischämie**

Die akute Extremitätenischämie ist definiert als plötzlich verminderte oder aufgehobene arterielle Durchblutung der Extremität mit Gefährdung deren Lebensfähigkeit und Symptombeginn vor weniger als 14 Tagen.<sup>1</sup> Mit einer schnellen und technisch erfolgreichen reperfundierenden Therapie kann die akute Ischämie komplett reversibel sein, führt jedoch unter Umständen auch zu Extremitätenverlust oder zum Tod.<sup>1</sup>

### **1.2 Epidemiologie**

Eine exakte Aussage über die Inzidenz der akuten Extremitätenischämie zu treffen ist schwierig, da verschiedenste Ätiologien (siehe 1.3 Ätiologien) zugrunde liegen können, was die Festlegung einer klaren Diagnose „Akute Extremitätenischämie“ möglicherweise erschwert.<sup>2</sup> In früheren Studien wird die Inzidenz mit etwa 1- 1,5/10 000 Einwohner pro Jahr angegeben.<sup>3, 4</sup> Eine Studie von Baril et al. aus dem Jahr 2014 zeigt eine signifikant sinkende Inzidenz der akuten Extremitätenischämie in der „*United States Medicare population*“ zwischen den Jahren 1998 und 2009 ( $p < 0,001$ ) von 45,7 auf 26,0 pro 100 000 Einwohner.<sup>5</sup>

Aber eine Sache ist eindeutig, die 30-Tages-Mortalität ist mit 15-20% weiterhin hoch. Die Amputationsrate liegt bei bis zu 25%.<sup>6</sup>

### **1.3 Ätiologie**

Die häufigste Ätiologie der akuten Ischämie der unteren Extremität ist mit etwa 70% die arterielle Embolie. In ungefähr 30% der Fälle liegt der akuten Extremitätenischämie eine arterielle Thrombose zugrunde.<sup>7</sup> Die Ursache der arteriellen Embolie ist zu 80 - 90% eine Thrombusbildung im Herzen, welche in über 70% der Fälle durch absolute Arrhythmien bei Vorhofflimmern ausgelöst werden. <sup>8</sup> Weitere Emboliequellen sind Mitral – und Aortenvitien, künstliche

Herzklappen, Herzwandaneurysma, Vorhofmyxome, bakterielle Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie.<sup>8</sup> Zu den Gründen für nicht-kardiale Embolien zählen Aneurysmata der Aorta, der Iliakalgefäße, der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea, paradoxe Embolien bei offenem Foramen ovale, arteriosklerotische Plaques, iatrogene Schäden und Tumore, wie das Bronchialkarzinom. Durch die steigende Zahl an Patienten mit Arteriosklerose nimmt auch das Auftreten arterieller Thrombosen zu.<sup>8</sup> Weitere Auslöser einer akuten Ischämie sind ein thrombosierter Bypass, Stent oder Trauma und Dissektion der Gefäßwand.<sup>6</sup>

#### **1.4 Symptome**

Die Symptome der akuten Extremitätenischämie wurden erstmals im Jahre 1954 von G. H. Pratt zusammengefasst und publiziert. Sie stehen heute noch als die sechs „P´s“ in den Lehrbüchern.<sup>9</sup>

Die sechs „P´s“ nach Pratt sind „Pain“ (Schmerz), „Paleness“ (Blässe), „Pulselessness“ (Pulslosigkeit), „Paralysis“ (Bewegungsstörung), „Paresthesia“ (Sensibilitätsstörung) und „Prostration“ (Schock).<sup>10</sup>

Grundsätzlich ist die Ausprägung der Symptome abhängig von der Ätiologie der akuten Ischämie. Bei einer arteriellen Embolie sind die Symptome meist akuter und ausgeprägter, als bei einer arteriellen Thrombose auf dem Boden einer Arteriosklerose, da sich unter Umständen bereits Kollateralgefäße bilden konnten, was die Ischämie und somit die Symptomatik abschwächt.<sup>11</sup>

#### **1.5 Diagnosestellung**

Zu Beginn der Diagnosestellung wird eine Anamnese durchgeführt. Besonders wichtig ist die Abfrage der Art (siehe 1.4 Symptome), Dauer und Veränderung der Symptome im Laufe der Zeit. Außerdem müssen Vorerkrankungen wie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Herzerkrankungen wie Vorhofflimmern oder Klappenpathologien erfragt werden.<sup>6</sup> Somit können bereits differenzialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich Embolie oder Thrombose gestellt werden.

Als nächster Schritt folgt die körperliche Untersuchung, bei der besonders auf den Pulsstatus mit Hilfe der Doppler-Sonografie, die Hautfarbe, die Temperatur und die Motorik der unteren Extremität und auf neurologische Ausfälle geachtet werden sollte.<sup>1</sup> Mit Hilfe dieser Kriterien kann die Schwere der akuten Extremitätenischämie eingeteilt werden (siehe 1.6 Klassifikation), welche direkten Einfluss auf die Therapieentscheidung und die Dringlichkeit der Therapie hat.<sup>6</sup>

Zur weiteren Objektivierung des Gefäßverschlusses sollte eine farbkodierte Duplex-Sonografie der Beinarterien und wenn möglich auch der Iliakalgefäße und der Aorta durchgeführt werden.<sup>1</sup> Die Dringlichkeit der folgenden bildgebenden Diagnostik und der Therapie ist abhängig von der Klinik. Zur Therapieplanung wird eine Bildgebung in Form einer Computertomographie-Angiographie (CTA) oder Magnetresonanz-Angiographie (MRA) der Revaskularisierung vorgeschaltet.<sup>6, 12</sup>

Falls eine endovaskuläre Therapie erfolgsversprechend ist (siehe 1.7 Therapieentscheidung), wird diese mit Hilfe einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) in Interventionsbereitschaft durchgeführt.

Zur weiteren Ursachensuche bieten sich die Durchführungen eines Elektrokardiogramms (EKG) und einer Echokardiographie an.<sup>1</sup>

## **1.6 Klassifikation**

Nach Rutherford wird die akute Extremitätenischämie in vier Schweregrade eingeteilt, welche in Tabelle 1 aufgezeigt werden.<sup>13</sup> Zur Einteilung werden die Kriterien Pulsverlust, Sensibilitätsstörung und Muskelschwäche herangezogen.<sup>6</sup>

Kategorie I ist die nicht vital bedrohte Extremität. Klinisch ist in diesem Stadium die Sensibilität erhalten. Es liegt keine Muskelschwäche vor und der Puls ist mittels Doppler-Messung nachweisbar (Tabelle 1). Kategorie II wird in IIa und IIb unterteilt. IIa beschreibt die gering gefährdete, IIb die unmittelbar gefährdete Extremität. Der Unterschied liegt in der fortschreitenden Einschränkung der

Sensibilität und dem Auftreten von Muskelschwäche bei Kategorie IIb. Der arterielle Puls ist in beiden Kategorien meist nicht nachweisbar.

Die Kategorie III beschreibt die irreversibel geschädigte Extremität. Dies zeigt sich mit vollkommener Anästhesie des Beines und paralytischer Muskulatur. Zusätzlich ist ab Kategorie III der venöse Puls nicht mehr nachweisbar.<sup>13</sup>

**Tabelle 1** Rutherford-Klassifikation der akuten Extremitätenischämie <sup>13</sup>

	<b>Gefährdung</b>	<b>Sensibilität</b>	<b>Motorik</b>	<b>Doppler-Signal</b>	
				<b>Arteriell</b>	<b>Venös</b>
<b>I</b>	Nicht vital bedroht	Normal	Normal	Hörbar	Hörbar
<b>IIa</b>	Gering gefährdet	Minimale Einschränkung	Normal	Oft nicht hörbar	Hörbar
<b>IIb</b>	Unmittelbar gefährdet	Deutliche Einschränkung Ruheschmerz	Geringe bis mäßige Einschränkung	Nicht hörbar	Hörbar
<b>III</b>	Irreversibel geschädigt	Anästhesie	Paralyse	Nicht hörbar	Nicht hörbar

Neben der Einteilung der Schwere der akuten Extremitätenischämie wird die Rutherford Klassifikation zur Therapieentscheidung herangezogen.<sup>1</sup>

### 1.7 Therapieentscheidung

Faktoren, die in die Therapieentscheidung mit einfließen sind die Schwere der akuten Extremitätenischämie (Tabelle 1), der klinische Status des Patienten und die radiologische Bildgebung. Grundsätzlich sollte die Entscheidung im interdisziplinären Team, bestehend aus Gefäßchirurgen und interventionellen Radiologen, getroffen werden und sind abhängig von dem zur Verfügung stehenden Equipment und der Expertise der Ärzte.<sup>14</sup> Die gewählte

Therapiemethode sollte die schnellste Reperfusion der Extremität und das geringste Risiko für den Patienten gewährleisten.<sup>14</sup>

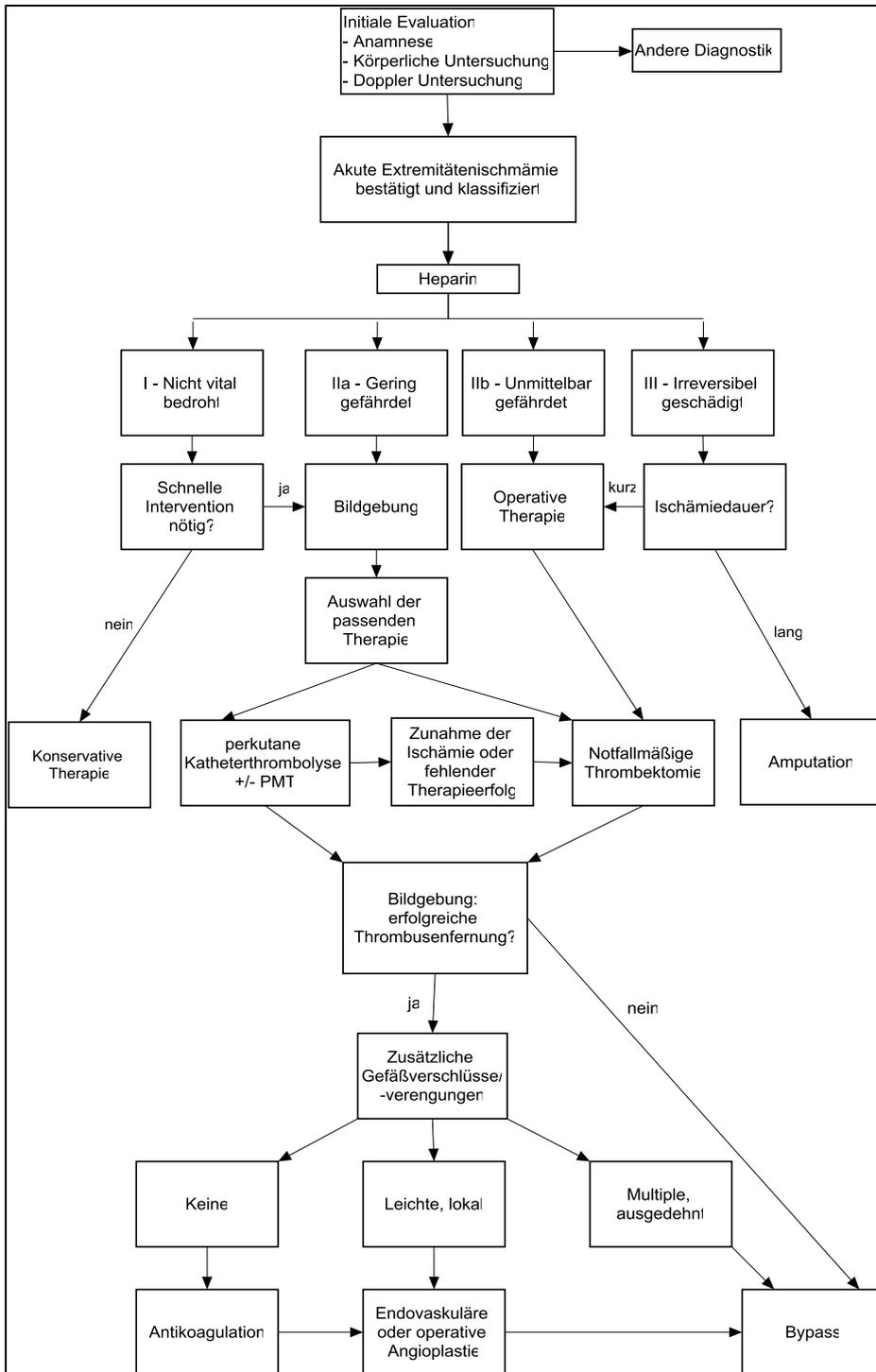
Primär muss geklärt werden, ob eine sofortige notfallmäßige Therapie eingeleitet werden sollte oder ob aufgeschobene Dringlichkeit besteht. Dies wird mittels der Rutherford-Klassifikation geklärt (Tabelle 1), wobei die Revaskularisierung im Stadium I bis zu 24 Stunden aufgeschoben werden kann, da das Bein im Stadium I nicht vital bedroht ist.<sup>14</sup> Ab Stadium IIa sollte jedoch so bald wie möglich behandelt werden, um die Extremität ohne bleibende Schäden erhalten zu können. Unmittelbar gefährdete Extremitäten (Stadium IIb) sollten notfallmäßig innerhalb sechs Stunden therapiert werden.<sup>14</sup> Im Stadium III kann entweder eine notfallmäßige Intervention erwogen werden oder es muss eine sofortige Amputation durchgeführt werden.<sup>13</sup>

Abbildung 1 zeigt den von Rutherford im Jahre 2009 veröffentlichte Therapiealgorithmus der akuten Extremitätenischämie.<sup>15</sup> In diesem wird bei einer als Stadium I und IIa klassifizierten Extremität eine endovaskuläre oder eine operative Revaskularisierung empfohlen.

Auch der klinische Status und der Aktivitätsgrad des Patienten spielen eine große Rolle in der Therapieentscheidung. Patienten mit akuter Extremitätenischämie der Kategorie I nach Rutherford, die außerdem viele schwerwiegende Komorbiditäten aufweisen, können genauso konservativ mittels Antikoagulation und Überwachung behandelt werden.<sup>15</sup>

Unmittelbar gefährdete Extremitäten (Kategorie IIb) sollten laut der Grafik von Rutherford (Abbildung 1) operativ behandelt werden.<sup>15</sup> Moderne Therapieansätze zeigen jedoch, dass auch bei Kategorie IIb der akuten Extremitätenischämie die Möglichkeit besteht eine endovaskuläre Therapie durchzuführen.<sup>6, 15</sup> Dieser Therapieansatz, der die endovaskuläre Therapie favorisiert, wird heutzutage zunehmend angewandt, ist jedoch von der Verfügbarkeit moderner Therapiemethoden und eines Angiographie-Teams abhängig.<sup>15, 16</sup>

Irreversibel geschädigte Extremitäten (Stadium III) sollten laut Rutherford abhängig von der Dauer der Ischämie operativ extremitätenerhaltend oder per Amputation therapiert werden.<sup>15</sup>



**Abbildung 1** Therapiealgorithmus in Anlehnung an „Clinical Staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method: how and when to intervene“<sup>15</sup>

Mit zunehmendem Altersdurchschnitt der Bevölkerung steigt auch die Anzahl und die Schwere der Komorbiditäten der Patienten und somit das Risiko einer Operation unter Vollnarkose.<sup>5</sup> Aus diesem Grund erhofft man sich durch die vermehrte Anwendung endovaskulärer Therapiemethoden eine schnellere Wiedererlangung der vorherigen Aktivität, kürzere Krankenhausaufenthalte und bestenfalls eine Abnahme der Mortalität der akuten Extremitätenischämie.<sup>5</sup> Auf Grund anatomischer Gegebenheiten kann die endovaskuläre Therapie jedoch an ihre Grenzen geraten. Suprainguinale oder proximal des Leistenbandes liegende Verschlüsse werden normalerweise per operativer Therapie behandelt, da sie durch endovaskuläre Techniken nicht ausreichend rekanalisiert werden können.<sup>6</sup> Dies kann mit der großen Menge des zu entfernenden Thrombusmaterials in den großen Arterien proximal des Leistenbandes begründet werden, welches mit endovaskulären Techniken bisher nur schwer zu bergen ist.<sup>17</sup> Andererseits sind die endovaskulären Techniken durch verschiedene Kathetergrößen geradezu prädestiniert auch die kleinsten Gefäße bis in den Fußbereich zu erreichen und diese vom verschließendem Thrombembolus zu befreien.<sup>17</sup>

## **1.8 Therapiemethoden**

Zur Behandlung einer akuten Extremitätenischämie stehen zahlreiche Therapiemethoden zur Verfügung, die in den folgenden Unterkapiteln vorgestellt werden. Unabhängig von der gewählten Therapiemethode, sollte jeder Patient mit akuter Extremitätenischämie sofort mit 5000 I.E. Heparin als intravenöser Bolus antikoaguliert werden, um die Zunahme des Gefäßverschlusses zu verhindern.<sup>15</sup>

### **1.8.1 Konservative Therapie**

Die konservative Therapie der akuten Extremitätenischämie besteht aus Antikoagulation, Überwachung des Patienten, Warmhalten der Extremität mittels eines Watteverbands und Tieflagerung der Extremität. Zusätzlich können intravenös Prostaglandine gegeben werden.<sup>18</sup>

## 1.8.2 Endovaskuläre Therapie

Das Grundprinzip der endovaskulären Therapie der akuten Extremitätenischämie ist das Erreichen des Gefäßverschlusses über einen Katheter, der beispielsweise über die Arteria femoralis eingeführt wird. Am Ort des Verschlusses können die unten aufgeführten Techniken angewandt werden, um das Gefäß zu rekanalisieren. Durchgeführt werden diese Techniken meist durch den interventionell tätigen Radiologen unter lokaler Anästhesie.

### 1.8.2.1 Aspirationstherombektomie

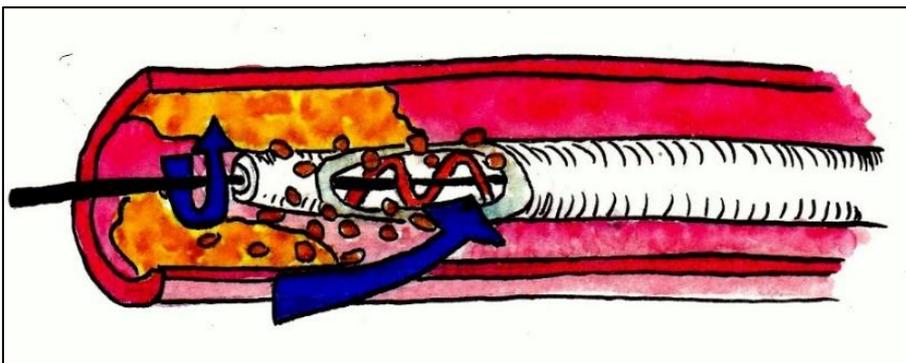
Die Aspirationstherombektomie ist eine endovaskuläre Technik zur Revaskularisierung eines verschlossenen Gefäßes. Sie nutzt einen dünnwandigen Katheter mit großem Lumen, der mit einer 50 ml Spritze verbunden ist (Abbildung 2).<sup>6, 19</sup> Durch Aspiration wird der Thrombembolus in den Katheter gesaugt und kann im hämostatischen Ventil abgestreift werden.<sup>1, 20</sup> Die Technik wird als alleinige Therapiemethode oder in Verbindung mit anderen endovaskulären Techniken angewandt.<sup>1</sup>



**Abbildung 2** Material Aspirationstherombektomie: Schleuse mit abnehmbarem hämostatischem Ventil, Aspirationskatheter und 50-ml-Spritze

### 1.8.2.2 Rotationsthrombektomie

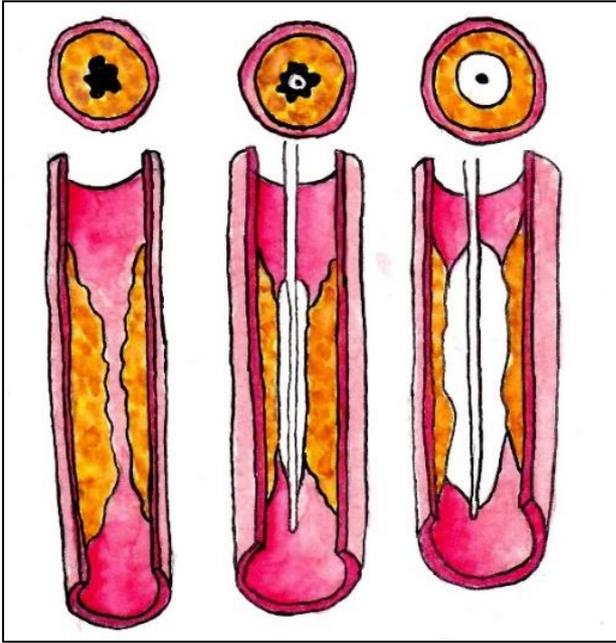
Die Rotationsthrombektomie gehört zu der Gruppe der perkutanen mechanischen Thrombektomie (PMT). Bei dieser Technik wird der Thrombembolus durch einen rotierenden Katheterkopf zerkleinert und gleichzeitig in den Katheter gesaugt (Abbildung 3). Diese Technik kann ebenso als alleinige Methode zur Revaskularisierung oder in Kombination mit anderen endovaskulären Techniken genutzt werden.<sup>21</sup>



**Abbildung 3** Mechanismus Rotationsthrombektomie  
(eigene Grafik in Anlehnung an Lichtenberg et al<sup>22</sup>)

### 1.8.2.3 Perkutane transluminale Angiographie (PTA)

Bei der PTA wird ein verengtes Blutgefäß mittels eines Ballon-Katheters aufgedehnt (Abbildung 4). Der Ballon wird dazu mit 6-20 bar intraarteriell aufgeblasen, wobei die Ablagerungen in die Gefäßwand gedrückt werden und das zuvor verengte Gefäß erweitert wird.<sup>23, 24</sup> Zusätzlich kann ein Stent eingesetzt werden, der das Gefäß offen halten soll.



**Abbildung 4** PTA (eigene Grafik in Anlehnung an Johannes Frömke<sup>25</sup>)

#### 1.8.2.4 Perkutane Katheterthrombolysierung

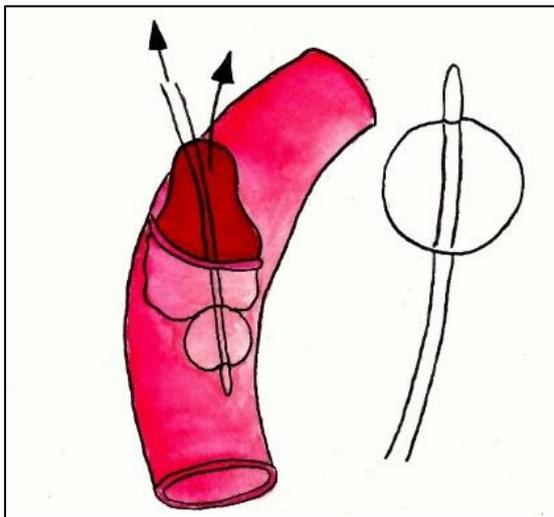
Die perkutane Katheterthrombolysierung ist eine gängige Technik um Gefäßverschlüsse aufzulösen, indem Fibrinolytika, wie Alteplase (rt-PA) oder Urokinase, mittels eines Katheters direkt in den Thrombus gespritzt werden.<sup>26</sup> Durch die lokale Gabe soll im Vergleich zur systemischen Thrombolysierung das Blutungsrisiko reduziert werden.

#### 1.8.3 Chirurgische Therapie

Die akute Extremitätenischämie kann außerdem mittels chirurgischer Therapie behandelt werden. Auf die verschiedenen Operationstechniken wird in den folgenden Unterkapiteln eingegangen. Alle chirurgischen Techniken werden in der Regel unter Vollnarkose durchgeführt.

### 1.8.3.1 Thrombembolektomie

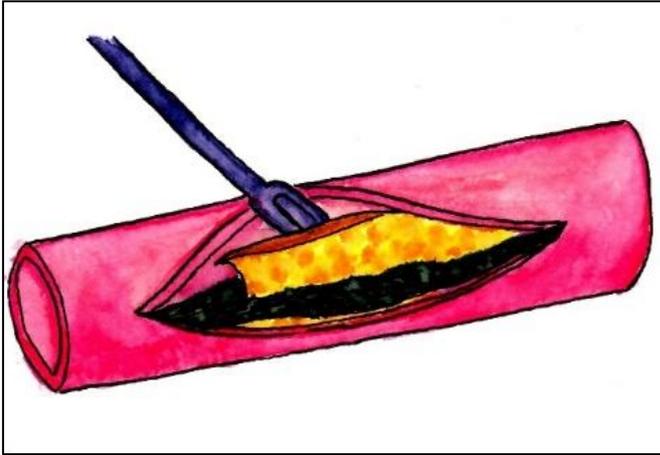
Bei der chirurgischen Thrombembolektomie wird ein sogenannter Fogarty-Katheter verwendet (Abbildung 5). Dieser Katheter hat an der Spitze einen aufblasbaren Ballon. Mittels eines Quer- oder Längsschnitts wird das verschlossene Gefäß eröffnet und der Katheter wird durch die Öffnung bis zum Thrombembolus vorgeschoben. Nachdem der Thrombembolus mit dem Katheter passiert wurde, wird der Ballon entweder aufgeblasen oder mit NaCl-Lösung gefüllt. Durch Zurückziehen des Katheters mit gefülltem Ballon wird der Thrombus aus dem Gefäß gezogen. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden.<sup>25 27</sup>



**Abbildung 5** Thrombembolektomie mittels Fogarty-Katheter  
(Eigene Grafik in Anlehnung an Roche Lexikon Medizin <sup>28</sup>)

### 1.8.3.2 Thrombendarteriektomie (TEA)

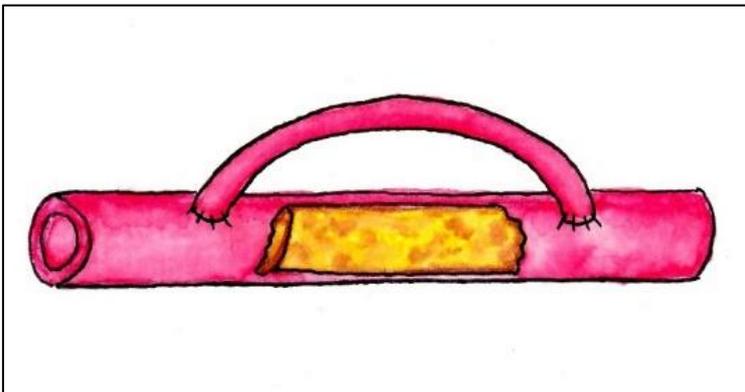
Bei der TEA wird das Gefäß mittels eines Längsschnitts eröffnet. Der Gefäßabschnitt wird mit einem Dissektionsspatel ausgeschält und der Thrombembolus mitsamt des Gefäßendothels entfernt (Abbildung 6).<sup>25, 29</sup>



**Abbildung 6** Chirurgische Technik TEA  
(eigene Grafik in Anlehnung an JohannesFrömke<sup>25</sup>)

### 1.8.3.3 Bypass-Implantation

Mit Hilfe einer Bypass-Neuanlage kann ein verschlossener Gefäßabschnitt überbrückt werden (Abbildung 7). Zur Überbrückung wird entweder ein körpereigenes, meist die Vena saphena magna, oder ein künstliches Gefäß genutzt.<sup>25</sup>



**Abbildung 7** Bypass-Versorgung eines verschlossenen Gefäßabschnittes  
(eigene Grafik in Anlehnung an Johannes Frömke<sup>25</sup>)

### 1.8.3.4 Intraoperative transluminale Angioplastie (ITA)

Die Technik der ITA entspricht der PTA. Der Unterschied besteht darin, dass die ITA während einer gefäßchirurgischen Operation durchgeführt wird und meist mit

weiteren chirurgischen Revaskularisierungstechniken in Form einer sogenannten Hybrid-Operation kombiniert wird.<sup>30</sup>

## **1.9 Fragestellung**

Durch die Weiterentwicklung von gering invasiven Therapiemethoden, werden endovaskuläre Interventionen vermehrt in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie angewandt.<sup>6</sup> Bisher wurden jedoch noch keine prospektiven randomisierten Studien durchgeführt, die moderne endovaskuläre Therapiemethoden mit der traditionellen operativen Therapie der akuten Extremitätenischämie vergleichen. Somit kann bisher keine klare Aussage gestellt werden, inwieweit die endovaskuläre Therapie mit der operativen Therapie gleichzusetzen ist.

In dieser Studie wurde ein Therapiemanagement angewandt, welches, wann immer im Bezug auf die Gefäßpathologie sinnvoll, die endovaskuläre Therapie gegenüber der traditionellen operativen Therapie favorisierte. Es wird demnach die Effektivität der modernen endovaskulären Therapie mit der traditionellen operativen Therapie verglichen.

Folgende Fragestellungen werden in dieser Arbeit untersucht:

1. Der große Vorteil der endovaskulären Therapie ist die geringe Invasivität im Vergleich zur operativen Therapie.<sup>1</sup>  
Führt die Anwendung endovaskulärer Therapiemethoden in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie zu einer Abnahme der Mortalitätsrate?
2. Die operative Therapie wird weiterhin oft als die Standard-Therapiemethode in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie angewandt, was unter anderem auf die sehr gute technische und klinische Erfolgsrate zurückzuführen ist.<sup>6</sup>  
Wird durch die endovaskuläre Therapie eine ähnlich gute technisch und klinische Erfolgsraten erzielt?

3. Amputations- und Reinterventionsrate sind weitere wichtige Parameter, die den langfristigen Erfolg der Therapie der akuten Extremitätenischämie bestimmen.<sup>31</sup>

Wie verhält sich das Risiko für Amputation und Reintervention in der jeweiligen Therapiegruppe?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerfassung**

Die Studie wurde über drei Jahre, von 2012 bis 2014, durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen 2012 und 2014 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) aufgrund einer akuten Extremitätenischämie behandelt wurden. Ausschlusskriterium sind Symptombdauer über 14 Tage und akute Ischämie durch Aortendissektion oder Trauma. Die Patienten wurden retrospektiv anhand ihrer Erstintervention innerhalb des oben angegebenen Studienzeitraumes in die jeweiligen Therapiegruppen (endovaskuläre (ET), operative (OT) und konservative Therapiegruppe (KT)) eingeteilt.

Die Patientendaten wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems retrospektiv erfasst und anonymisiert dokumentiert. Die Information bezüglich Mortalität, Reintervention und Amputation nach einem Jahr wurde telefonisch bei den Patienten abgefragt.

Konservativ behandelte Patienten wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit auf dem Vergleich zwischen endovaskulärer und operativer Therapie der akuten Extremitätenischämie liegt. Die Anzahl der konservativ behandelten Patienten werden jedoch auf Grund der Vollständigkeit aller Fälle, die wegen akuter Extremitätenischämie zwischen 2012 und 2014 am UKW behandelt wurden, aufgeführt.

## **2.2 Ethikvotum**

Ein Kurzantrag für retrospektive Datenauswertungen wurde bei der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg eingereicht. Die Stellungnahme der Ethikkommission wird in Anhang 1 aufgeführt.

## **2.3 Klinische Einteilung der akuten Extremitätenischämie**

Die klinische Einteilung der akuten Extremitätenischämie wurde für jeden Fall durch den jeweiligen Gefäßchirurgen in der Notaufnahme anhand der Rutherford Klassifikation vorgenommen (siehe 1.6 Klassifikation). Abhängig von der Schwere der akuten Extremitätenischämie wurden weitere Diagnostikmethoden wie Duplex-Sonografie, CTA und MRA durchgeführt.

## **2.4 Therapiemethoden und Therapieentscheidung**

Der in dieser Studie angewandte Therapiealgorithmus basiert auf einer 24-Stunden besetzten Angiographie-Abteilung, sodass, insofern der Status des Patienten und die Gefäßpathologie es zuließen und anhand der Gefäßdiagnostik (MRA, CTA, DSA) ein erfolgsversprechendes Interventionsziel zu erkennen war, immer eine endovaskuläre Revaskularisierung favorisiert wurde. Die Entscheidungsfindung war somit unabhängig von logistischen Problemen, wie eine nicht besetzte Angiographie-Abteilung in der Nacht.

Die Therapieentscheidung wurde interdisziplinär durch den Gefäßchirurgen und den interventionell tätigen Radiologen gemäß dem klinischen Status des Patienten und dem Ergebnis der Bildgebung getroffen.

Der klinische Status des Patienten und die Einteilung der akuten Extremitätenischämie nach Rutherford bestimmten den Zeitpunkt der Revaskularisierung. Als Rutherford I klassifizierte Ischämien wurden mit aufgeschobener Dringlichkeit behandelt, wohingegen Patienten mit Rutherford Klassifikation IIb und III notfallmäßig behandelt wurden.

Die in dieser Studie angewandten endovaskulären und operativen Therapiemethoden sind in Tabelle 2 aufgeführt. Innerhalb beider Therapiegruppen wurden die genannten Therapiemethoden in Kombination oder allein angewandt.

**Tabelle 2** Endovaskuläre und operative Therapiemethoden

<b>Endovaskuläre Therapiemethoden</b>	<b>Operative Therapiemethoden</b>
Aspirationsthrombektomie	Thrombembolektomie
Rotationsthrombektomie	TEA
PTA +/- Stent-Implantation	Bypass-Implantation
Perkutane Katheterthrombolysse	ITA
	Major Amputation

**PTA** = perkutane transluminale Angioplastie; **TEA** = Thrombendarteriektomie; **ITA** = intraoperative transluminale Angioplastie

Die endovaskulären Interventionen wurden unter lokaler Anästhesie und die offenen Operationen unter Allgemeinanästhesie durchgeführt.

## 2.5 Definition der Endpunkte

Als primäre Endpunkte dieser Studie werden die 30-Tages-Mortalität und die 1-Jahres-Mortalität verwendet. Die 30-Tages-Mortalität ist definiert als das Überleben der ersten 30 Tage nach initialer Intervention.<sup>31</sup> Die 1-Jahres-Mortalität ist dementsprechend als Überleben der ersten 12 Monate nach initialer Intervention definiert.<sup>31</sup> Der technische und klinische Erfolg, die 30-Tages- und 1-Jahres-Amputationsrate, die 30-Tages- und 1-Jahres-Reinterventionsrate und die Notwendigkeit einer Fasziotomie werden als sekundäre Endpunkte genutzt. Technischer Erfolg wird dabei definiert als die komplette oder nahezu komplette Entfernung des Thrombus mit Wiederherstellung der Durchlässigkeit des

Gefäßes.<sup>31</sup> Klinischer Erfolg ist definiert als signifikante Besserung oder Freiheit von akuten ischämischen Symptomen nach Intervention, sodass die vorherige Mobilität des Patienten wieder hergestellt werden kann.<sup>31</sup> Beides wurde durch den operierenden Gefäßchirurgen, den intervenierenden Radiologen und den Stationsarzt für jeden Patienten eingeschätzt und dokumentiert. In die Berechnung der Amputationsrate nach 30 Tagen bzw. nach einem Jahr gehen alle Fälle einer Major-Amputation innerhalb der ersten 30 Tage bzw. des ersten Jahres nach initialer Intervention ein. Major-Amputation ist definiert als alle Amputationen oberhalb des Knöchels.<sup>6</sup> Die Reinterventionsrate nach 30 Tagen bzw. nach einem Jahr beschreibt alle Fälle mit Notwendigkeit einer erneuten endovaskulären oder operativen Revaskularisierung der gleichen Extremität innerhalb von 30 Tagen bzw. einem Jahr nach initialer Intervention. Außerdem wurden Prädiktoren für Reintervention und Mortalität ein Jahr nach initialer Intervention berechnet.

## **2.6 Statistik**

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm „IBM SPSS Statistics“ (Version 23) erstellt. Ein p-Wert < 0,05 gilt als signifikant. Das Alter, das Geschlecht, die Rutherford-Klassifikation, die Ätiologie und der Therapieerfolg wurden mit Hilfe des chi<sup>2</sup>-Tests für nominalskalierte Daten und des t-Tests für intervallskalierte Daten bezüglich der beiden Therapiegruppen verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei nicht normalverteilten Daten angewandt. Um die Mortalität, das Reinterventions-freie - und das Amputations-freie-Intervall nach 30 Tagen und nach einem Jahr darzustellen und zu vergleichen, wurden Kaplan-Meier-Kurven und der Log-Rank-Test verwendet. Die Prädiktoren für Mortalität und Reintervention nach einem Jahr wurden mit der Cox Regression berechnet.

### 3 Ergebnisse

Bis auf die Auswertung der Mortalität, werden die Ergebnisse im weiteren Verlauf auf Extremitäten-Ebene dargestellt und jede Extremität als Fall bezeichnet. Die Mortalität nach 30 Tagen und nach einem Jahr wird auf Patienten-Ebene ausgewertet.

#### 3.1 Studienpopulation

Die retrospektive Studie umfasst 235 Patienten (254 Extremitäten), die in dem Zeitraum von 01/2012 bis 12/2014 am UKW auf Grund akuter Extremitätenischämie behandelt wurden. Von den 235 eingeschlossenen Patienten, wurden 92 Patienten (94 Extremitäten) endovaskulär, 128 Patienten (145 Extremitäten) operativ und 15 Patienten (15 Extremitäten) konservativ behandelt (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Studienpopulation

	<b>ET Gruppe</b>	<b>OT Gruppe</b>	<b>KT Gruppe</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	92	128	15	235
<b>Anzahl Extremitäten</b>	94	145	15	254

ET: endovaskuläre Therapie; OT: operative Therapie; KT: konservative Therapie

#### 3.2 Patientencharakteristika

In Tabelle 4 werden die Geschlechter-, Altersverteilung und die Komorbiditäten der Patienten aufgeführt. Das Geschlecht ist mit 47,9% männlichen Patienten in der endovaskulären Gruppe und 42,8% in der operativen Gruppe ausgeglichen. Die weiblichen Patienten sind, mit einem Altersmedian von 84,0 Jahren in der endovaskulären Gruppe und 85,0 Jahren in der operativen Gruppe, signifikant älter als die männlichen Patienten (ET Gruppe 70,0 Jahre, OT Gruppe 68,0 Jahre). Dieser signifikante Unterschied der Altersverteilung wird im Vergleich des

Altersmedians weiblicher und männlicher Patienten innerhalb der gesamten Studienpopulation deutlich ( $p < 0,001$ ).

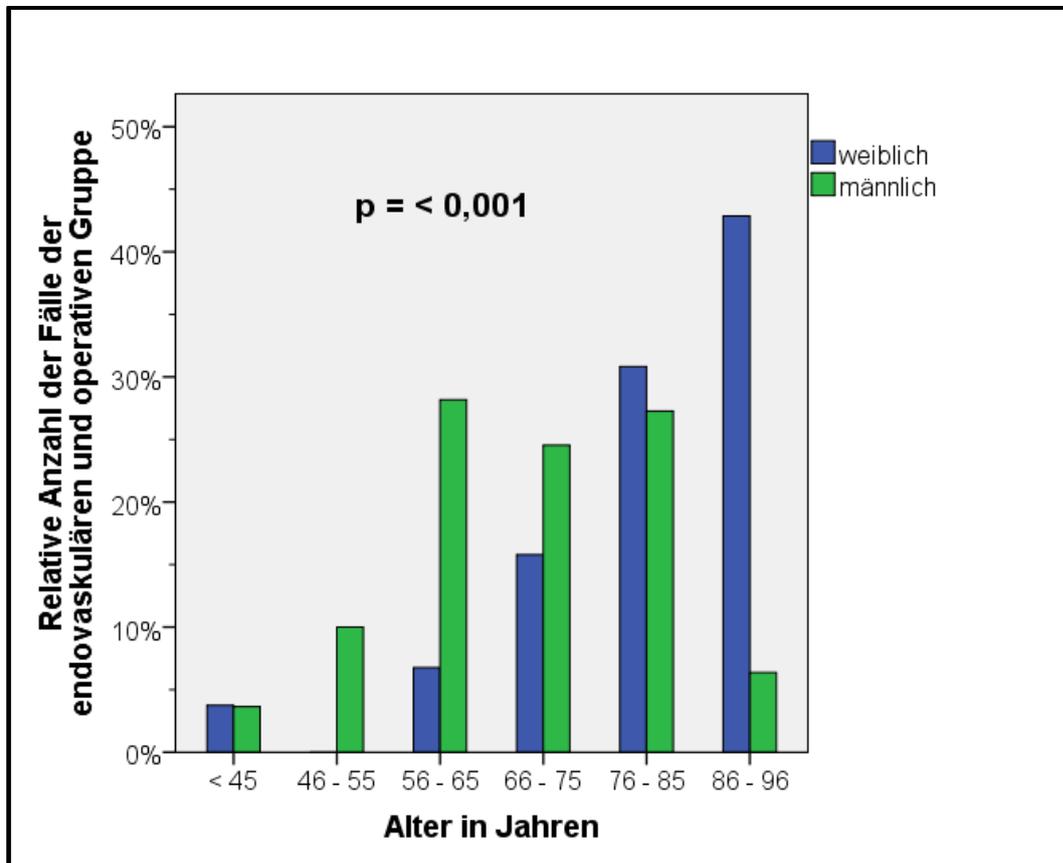
**Tabelle 4:** Patientencharakteristika auf Extremitäten-Ebene

<b>Patientencharakteristika</b>		<b>ET Gruppe</b> (N=94) No. (%)	<b>OT Gruppe</b> (N=145) No (%)	<b>p-Wert</b>
Geschlecht	weiblich	49 (52,1)	83 (57,2)	0,437
	männlich	45 (47,9)	62 (42,8)	
Alter – Median (Jahre)		79,5	78,0	0,95 <sup>a</sup>
Alter – weiblich (Median)		84,0	85,0	<0,001 <sup>b</sup>
Alter – männlich (Median)		70,0	68,0	
<b>Komorbiditäten</b>				
Arrhythmia absoluta		35 (37,2)	80 (55,2)	0,007
pAVK		49 (52,1)	76 (52,4)	0,965
Arterielle Hypertonie		62 (66,0)	101 (69,7)	0,549
COPD		7 (7,4)	17 (11,7)	0,283
Niereninsuffizienz <sup>c</sup>		40 (42,6)	69 (47,6)	0,445
Herzinsuffizienz		9 (9,6)	36 (24,8)	0,003
KHK		16 (17,0)	36 (24,8)	0,153
Diabetes mellitus		23 (24,5)	39 (26,9)	0,676
Z.n. akuter Ischämie		7 (7,4)	10 (6,9)	0,872

**pAVK:** periphere arterielle Verschlusskrankheit; **COPD:** chronisch obstruktive Lungenerkrankung; **KHK:** koronare Herzkrankheit, **a:** Mann-Whitney Test; **b:** Mann-Whitney Test Vergleich der Altersmediane weiblich/männlich der gesamten Studienpopulation (siehe Abbildung 1); **c:** Niereninsuffizienz Grad 3 und höher nach glomerulärer Filtrationsrate

In Abbildung 8 wird die Altersverteilung der operativen und endovaskulären Therapiegruppe zusammengefasst, wobei die Balken nach dem Geschlecht gruppiert sind. Dabei ist zu erkennen, dass 42,9% der weiblichen Patienten in der

ältesten Altersgruppe 86 – 96 Jahre sind. Von den männlichen Patienten sind 6,4% in der Altersgruppe 86 – 96 Jahre. Die weiblichen Patienten sind signifikant älter als die männlichen ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 8** Altersverteilung in Prozent der endovaskulären und operativen Therapiegruppe gruppiert nach Geschlecht

Bei 35 (37,2%) Fällen der ET Gruppe wurde eine Arrhythmia absoluta diagnostiziert, in der OT Gruppe sind es 80 Fälle (55,2%). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,007 signifikant. Eine Herzinsuffizienz trat mit 36 Fällen (24,8%) häufiger in der operativen Gruppe (ET 9 (9,6%)) auf, auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

Alle weiteren in Tabelle 3 aufgeführten Komorbiditäten wie pAVK, arterielle Hypertension, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus zeigen keinen signifikanten Unterschied.

### 3.3 Ätiologie

Die Ätiologie der akuten Extremitätenischämie wurde eingeteilt in Embolie, arterielle Thrombose, thrombosierter Bypass, thrombosierter Stent und thrombosiertes Aneurysma (Tabelle 5).

**Tabelle 5** Ätiologie

	<b>ET Gruppe</b>	<b>OT Gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
	N=94	N=145	
	No. (%)	No. (%)	
<b>Embolie</b>	39 (41,5)	68 (46,9)	0,412
<b>Arterielle Thrombose</b>	37 (39,4)	20(13,8)	<0,001
<b>Thrombosierter Bypass</b>	6 (6,4)	20 (13,8)	0,072
<b>Thrombosierter Stent</b>	3 (3,2)	3 (2,1)	0,682 <sup>a</sup>
<b>Thrombosiertes Aneurysma</b>	2 (2,1)	13 (9,0)	0,053 <sup>a</sup>
<b>Unbekannt</b>	7 (7,4)	22 (15,2)	0,074

a: Exakter Test nach Fischer wegen Häufigkeit kleiner als 5

In der ET Gruppe war in 41,5% der Fälle eine Embolie der Auslöser der Ischämie, in der OT Gruppe waren es 46,9% (Tabelle 4). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,412 nicht signifikant.

Anders ist es bei Patienten mit akuter Extremitätenischämie auf Grund einer arteriellen Thrombose. Signifikant mehr Patienten mit arterieller Thrombose wurden endovaskulär behandelt (ET Gruppe 39,4%, OT Gruppe 13,8%;  $p < 0,001$ ). Ein thrombosierter Bypass hingegen wurde tendenziell häufiger operativ versorgt (ET Gruppe 6,4%, OT Gruppe 13,8%;  $p = 0,072$ ). Thrombosierte

Aneurysmata wurden in 9,0% operativ und in 2,1% der Fälle endovaskulär behandelt. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,033 signifikant. Thrombosierte Stents zeigten keinen signifikanten Unterschied (ET 3,2% vs. OT 2,1%; p=0,588). Außerdem gab es insgesamt 29 Fälle, die nicht eindeutig einer Ätiologie zugeordnet werden konnten.

### 3.4 Rutherford-Klassifikation

In beiden Therapiegruppen hat die Mehrheit der Fälle ein Rutherford–Stadium II(a/b). In der ET Gruppe wurden 86,2% der Fälle als Rutherford II eingestuft, in der OT Gruppe sind es 90,3% der Fälle (Tabelle 6).

**Tabelle 6** Rutherford – Klassifikation

	<b>ET Gruppe</b> N=94 No. (%)	<b>OT Gruppe</b> N=145 No. (%)	<b>p-Wert</b>
<b>Rutherford I</b>	10 (10,6)	4 (2,8)	0,011
<b>Rutherford IIa</b>	67 (71,3)	55 (37,9)	< 0,001
<b>Rutherford IIb</b>	14 (14,9)	76 (52,4)	< 0,001
<b>Rutherford III</b>	0	6 (4,1)	0,046
<b>unbekannt</b>	3 (3,2)	4 (2,8)	0,846

Innerhalb der Rutherford Kategorie II, die in Rutherford IIa und IIb unterteilt wird, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. 71,3% der Fälle in der ET Gruppe sind als Rutherford IIa klassifiziert, im Vergleich dazu 37,9% in der OT Gruppe (p<0,001). Bezüglich der Rutherford Klassifikation IIb ist die Verteilung entsprechend gegensätzlich. 52,4% der operativen Fälle

sind als Rutherford IIb eingeteilt, in der ET Gruppe sind es 14,9% ( $p < 0,001$ ). In der ET Gruppe haben 10,6% der Fälle eine akute Ischämie des Schweregrades Rutherford I, 2,8% in der OT Gruppe ( $p = 0,011$ ). Irreversible Ischämien (Rutherford III) kamen in der ET Gruppe nicht vor, alle sechs Fälle (4,1%) in der Kategorie Rutherford III wurden operativ versorgt.

### 3.5 Angewandte Therapiemethoden

In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Aspirations- (57,45%) oder eine Rotationsthrombektomie (45,74%) durchgeführt, dies jedoch zum Teil auch in Kombination mit anderen Methoden (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Absolute Zahl der endovaskulären Therapiemethoden

<b>Methode</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Aspirationsthrombektomie	54 (57,45)
Rotationsthrombektomie	43 (45,74)
PTA +/- Stent	55 (58,51)
Perkutane Katheterthrombolyse	8 (8,51)
Gesamt	160 (170,21) <sup>a</sup>

**PTA:** perkutane transluminale Angiographie; **a:** Kombinationen möglich

Die Aspirationstherombektomie wurde in 22,3% der Fälle ohne zusätzliche Verfahren verwendet (Tabelle 8).

**Tabelle 8** Kombinationen der endovaskulären Therapiemethoden

<b>Kombinationen</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Aspirationstherombektomie allein	21 (22,3)
Aspirationstherombektomie + PTA +/- Stent	12 (12,8)
Aspirations- + Rotationstherombektomie	9 (9,6)
Aspirations- + Rotationstherombektomie + PTA +/- Stent	9 (9,6)
Aspirationstherombektomie + perkutane Katheterthrombolyse	2 (2,1)
Aspirationstherombektomie + perkutane Katheterthrombolyse + PTA +/- Stent	1 (1,1)
Rotationstherombektomie alleine	4 (4,3)
Rotationstherombektomie + PTA +/- Stent	21 (22,3)
Perkutane Katheterthrombolyse alleine	3 (3,2)
Perkutane Katheterthrombolyse + PTA	2 (2,1)
PTA +/- Stent	10 (10,6)
<b>Gesamt</b>	<b>94 (100)</b>

**PTA:** perkutane transluminale Angioplastie

Die restlichen 35,15% stellen Kombinationen von Aspirationsthrombektomie mit PTA +/- Stent, Rotationsthrombektomie und perkutane Katheterthrombolysen dar. Die Rotationsthrombektomie wurde in 4,3% als alleinige Therapiemethode verwendet. In 22,3% wurde die Rotationsthrombektomie mit PTA +/- Stent kombiniert. In 8,51% wurde lokale Lyse angewandt, diese wurde in 2,1% mit PTA kombiniert und in 3,2% als alleinige Therapiemethode verwendet. PTA +/- Stent als alleinige Therapiemethode wurde in 10,6% der Fälle angewandt.

In 87,58% aller Fälle der operativen Therapiegruppe wurde Thrombemboliekтомie/TEA angewandt (Tabelle 9). Diese Therapiemethoden wurden in 77,9% der Fälle ohne Kombination weiterer Therapiemethoden verwendet (Tabelle 10).

**Tabelle 9:** Absolute Zahl der Operative Therapiemethoden

<b>Methode</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Thrombemboliekтомie/TEA	127 (87,58)
Neuer Bypass	24 (16,55)
Primäre Major Amputation	6 (4,14)
Gesamt	161 (111,03) <sup>a</sup>

**TEA:** Thrombendarteriekтомie; **ITA:** intraoperative transluminale Angioplastie; **a:** Kombinationen möglich

**Tabelle 10** Kombinationen der operativen Therapiemethoden

<b>Kombinationen</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Thrombembolektomie/TEA allein	113 (77,9)
Neuer Bypass allein	10 (6,9)
Primäre Major Amputation allein	6 (4,1)
Thrombembolektomie/TEA + Bypass	12 (8,3)
Thrombembolektomie/TEA + ITA + Stent	2 (1,4)
Bypass + ITA + Stent	2 (1,4)
<b>Gesamt</b>	<b>145 (100)</b>

**TEA:** Thrombendarteriektomie; **ITA:** intraoperative transluminale Angioplastie

In 8,3% der Fälle wurde die Thrombembolektomie/TEA mit der Implantation eines Bypasses kombiniert. Außerdem wurde die Thrombembolektomie/TEA zweimal (1,4%) in Kombination mit ITA angewandt. Die Neuanlage eines Bypasses war insgesamt in 16,55% aller Fälle notwendig. Zweimal (1,4%) wurde der Einsatz eines neuen Bypasses mit einer ITA kombiniert. In 4,14% der Fälle musste eine primäre Major-Amputation durchgeführt werden.

### **3.6 Vergleich von Rutherford II a/b**

Zur besseren Vergleichbarkeit bezieht sich die Auswertung der Daten im Folgenden nur auf Fälle, die als Rutherford II a/b klassifiziert wurden.

### 3.6.1 Therapieerfolg

Der technische Erfolg der nach Rutherford II a & b klassifizierten Fälle lag in der ET Gruppe bei 90,1%. In der OT Gruppe kann der technische Erfolg mit 94,7% angegeben werden ( $p=0,211$ ). Klinisch erfolgreich waren in der ET Gruppe 87,8% der Interventionen und in der OT Gruppe 90,1% ( $p=0,602$ ) (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Technischer und klinischer Therapieerfolg

<b>Therapieerfolg</b>	<b>ET Gruppe</b> N=81 (%)	<b>OT Gruppe</b> N=131 (%)	<b>p-Wert</b>
Technischer Erfolg	73 (90,1)	124 (94,7)	0,211
Klinischer Erfolg	73 (90,1)	115 (87,8)	0,602

a: Exakter Test nach Fischer wegen Häufigkeit kleiner als 5

### 3.6.2 Fasziotomie

Bei 16 Fällen (12,2%) der OT Gruppe trat nach der Therapie der Extremitätenischämie ein Kompartmentsyndrom auf, welches eine Fasziotomie notwendig machte. In der ET Gruppe hingegen benötigten 4 Fälle (4,9%) eine Fasziotomie. Der p-Wert liegt hier bei 0,078 und ist somit nicht signifikant.

### 3.6.3 Mortalität, Reintervention und Amputation nach 30 Tagen

Die Mortalitätsrate nach 30 Tagen wurde auf Patienten-Ebene berechnet. Hier zeigt sich ein deutlicher signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ). 24,1% der operativ behandelten Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tagen nach Intervention. Im Vergleich dazu verstarben 6,3% der ET Gruppe (Tabelle 12).

Die Amputationsrate nach 30 Tagen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen (ET 5,1% vs. OT 2,5%;  $p=0,453$ ).

Die Reinterventionsrate nach 30 Tagen war in der ET Gruppe mit 20,3% signifikant höher als in der OT Gruppe (9,1%;  $p=0,045$ ).

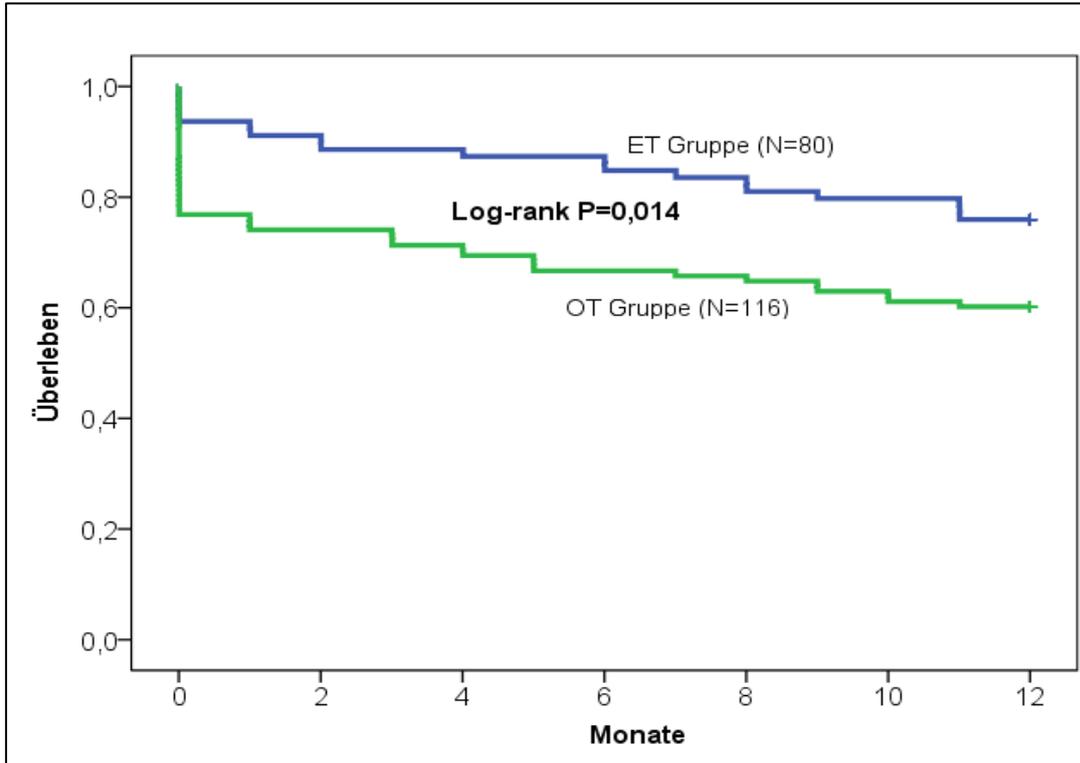
**Tabelle 12** Mortalität, Reintervention und Amputation nach 30 Tagen

	<b>ET Gruppe</b> (N=81) No. (%)	<b>OT Gruppe</b> (N=131) No. (%)	<b>p-Wert</b>
<b>Reintervention</b>	16 (20,3)	11 (9,1)	0,045 <sup>a</sup>
<b>Major Amputation</b>	4 (5,1)	3 (2,5)	0,453 <sup>a</sup>
	<b>N=80<sup>b</sup></b> No. (%)	<b>N=116<sup>b</sup></b> No. (%)	
<b>Mortalität</b>	5 (6,3)	26 (24,1)	0,001 <sup>a</sup>

a: Log-Rank-Test; b: Patienten-Ebene

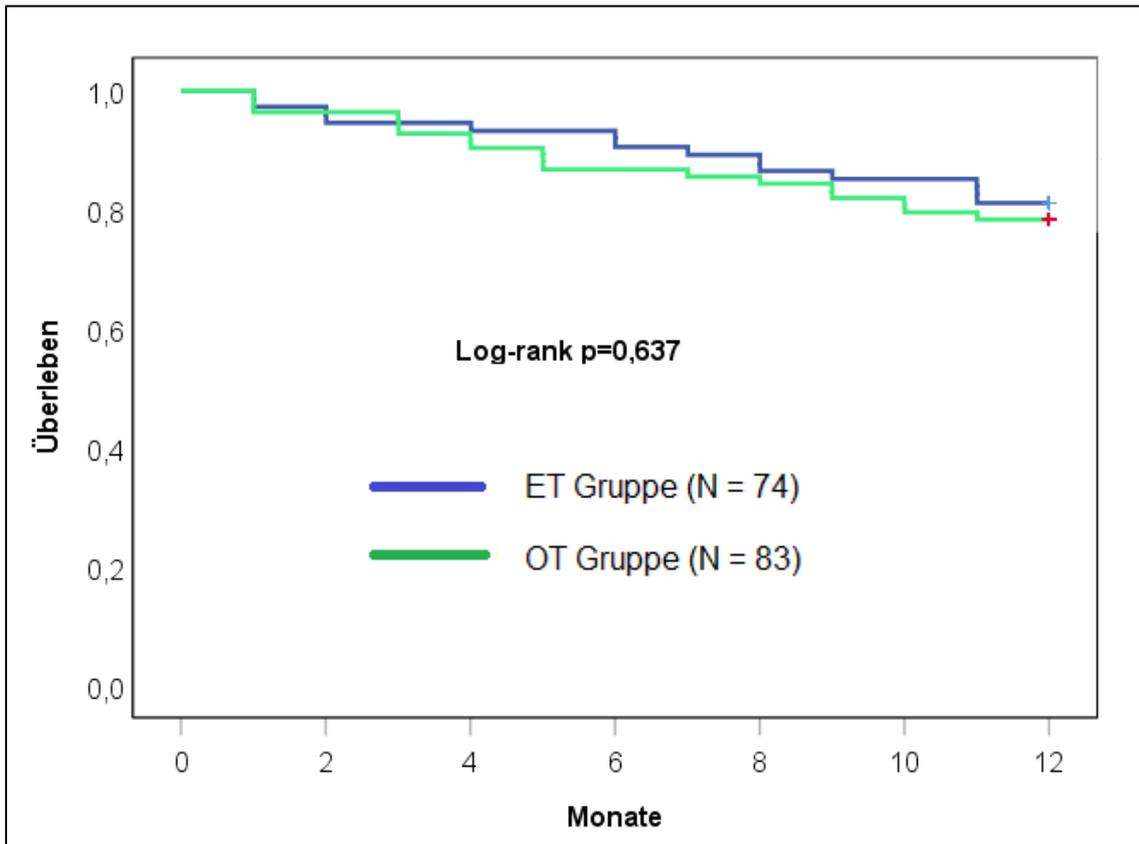
### 3.6.4 Mortalität, Amputation und Reintervention nach einem Jahr

Die Mortalitätsrate nach einem Jahr ist in der OT Gruppe mit 39,8% signifikant höher als in der ET Gruppe (24,1%;  $p=0,014$ ) (Tabelle 13, Abbildung 9).



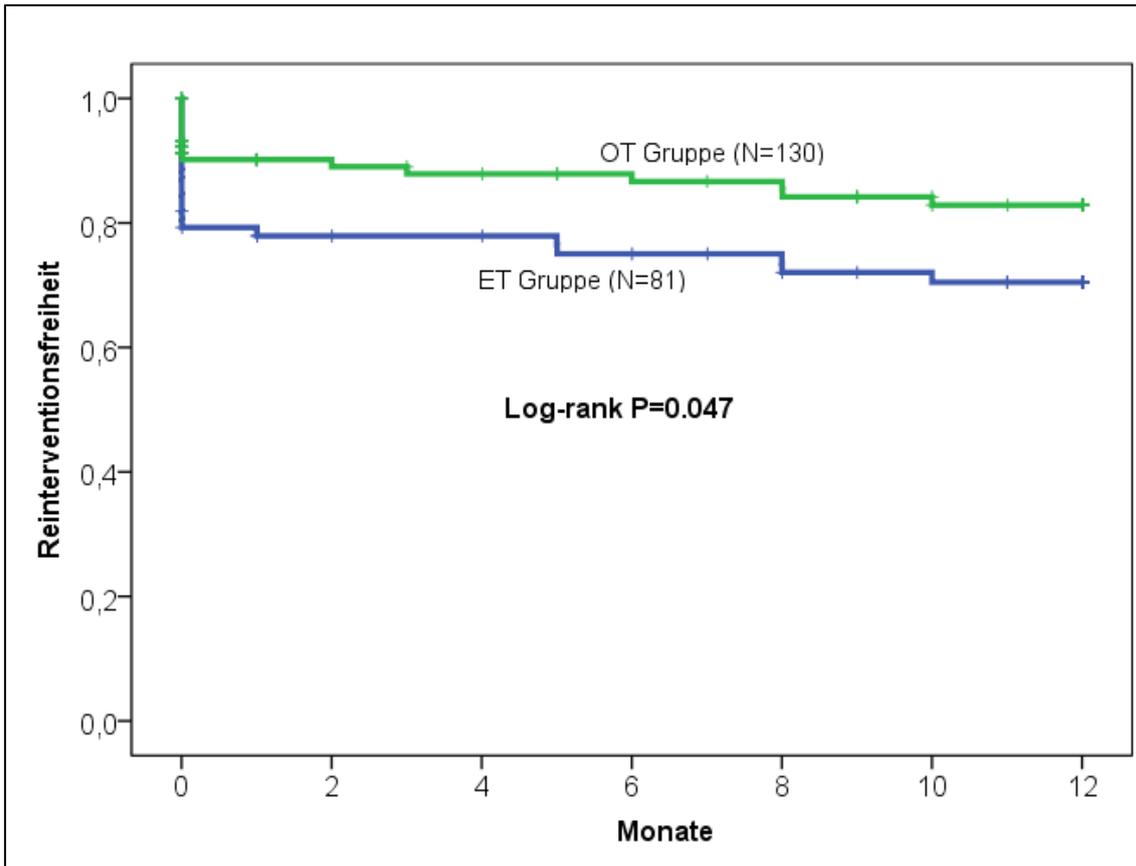
**Abbildung 9** Kaplan Meier Kurve Mortalität nach einem Jahr auf Patienten-Ebene

Ohne die Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach Reintervention ist die Mortalitätsrate der ET und OT Gruppe mit einem p-Wert von 0,637 im Log-Rank-Test nicht signifikant (Abbildung 10).



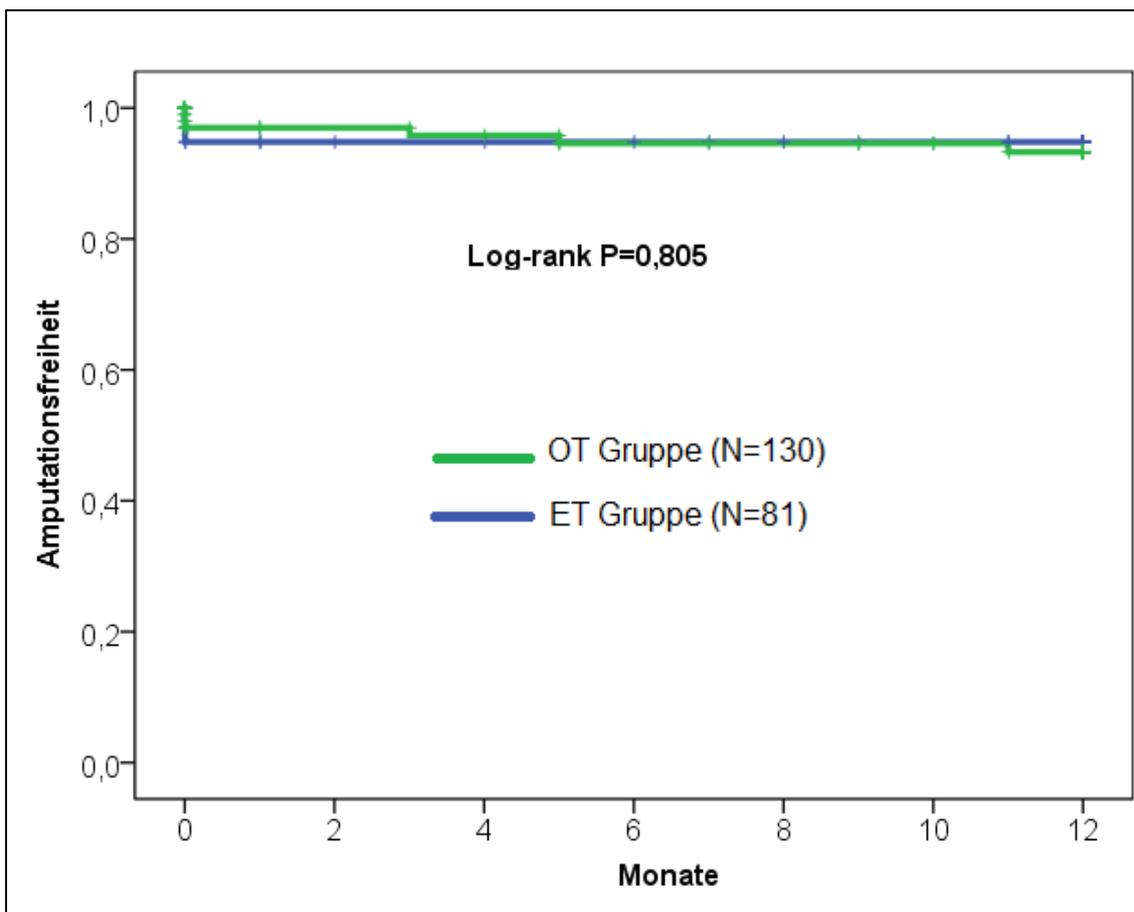
**Abbildung 10** Kaplan Meier Kurve Mortalität nach einem Jahr ohne 30-Tages-Mortalität

Die Reinterventionenrate nach einem Jahr beträgt in der ET Gruppe 27,8%, in der OT Gruppe 14,0 %. Es ist ein signifikanter Unterschied ( $p=0,047$ ) mit mehr Reinterventionen in der ET Gruppe zu erkennen (Abbildung 11, Tabelle 13).



**Abbildung 11** Kaplan Meier Kurve reinterventionsfreies Überleben auf Extremitäten-Ebene

Die Major-Amputationsrate nach einem Jahr ist in beiden Therapiegruppen mit 5,1% in der OT Gruppe und 5,0% in der ET Gruppe nahezu gleich ( $p=0,805$ ) (Abbildung 12, Tabelle 13).



**Abbildung 12** Kaplan Meier Kurve amputationsfreies Überleben nach einem Jahr auf Extremitäten-Ebene

**Tabelle 13** Mortalität, Amputation und Reintervention nach einem Jahr

	<b>ET Gruppe</b> (N=81) No. (%)	<b>OT Gruppe</b> (N=131) No. (%)	p-Wert
<b>Reintervention</b>	22 (27,8)	17 (14,0)	0,047 <sup>a</sup>
<b>Major Amputation</b>	4 (5,1)	6 (5,0)	0,805 <sup>a</sup>
	<b>N=80<sup>b</sup></b> No. (%)	<b>N=116<sup>b</sup></b> No. (%)	
<b>Mortalität</b>	19 (24,1)	43 (39,8)	0.014 <sup>a</sup>

a: Log-Rank-Test; b: Patienten-Ebene

### 3.6.5 Prädiktoren

#### 3.6.5.1 Prädiktor für Mortalität innerhalb eines Jahres

Patienten mit bilateraler Ischämie haben mit einer Hazard ratio von 3,973 ein erhöhtes Risiko innerhalb eines Jahres nach Erst-Intervention zu versterben (Tabelle 14). Das gleiche gilt für die Rutherford-Klassifikation IIb (HR 9,275; 95% CI 1,530 – 56,234). Außerdem stellt in dieser Studie das weibliche Geschlecht, im Vergleich zum männlichen, einen Prädiktor für Mortalität nach einem Jahr dar. Die operative Therapiegruppe konnte nicht als signifikanter Prädiktor in Bezug auf die Mortalität nach einem Jahr berechnet werden.

**Tabelle 14** Prädiktoren für Mortalität nach einem Jahr

	p-Wert	HR	95% CI
<b>Bilaterale Ischämie</b>	< 0.001	3.973	2,137 – 7,385
<b>Weiblich</b>	0.036	1.761	1.037 – 2,990
<b>Rutherford IIb</b>	0.006	2,033	1,228 – 3,365
<b>OT Gruppe</b>	0,595	1,179	0,642 – 2,167

HR=Hazard ratio; CI=Confidence interval

#### 3.6.5.2 Prädiktor für Reintervention innerhalb eines Jahres

Mit einem Hazard ratio von 4,940 und einem 95% Konfidenzintervall von 2,127 – 11,472 wird deutlich, dass eine Fasziotomie das Risiko für eine spätere Reintervention innerhalb des ersten Jahres erhöht (Tabelle 15).

**Tabelle 15** Prädiktoren für Reintervention nach einem Jahr

	p-Wert	HR	95% CI
<b>Fasziotomie</b>	< 0.001	4,940	2.127 – 11,472
<b>ET Gruppe</b>	0.010	2.431	1.239 – 4,768

HR=Hazard ratio; CI=Confidence interval

Außerdem bestätigt die Berechnung der Prädiktoren das zuvor gewonnene Ergebnis, dass nach endovaskulärer Therapie ein höheres Risiko für eine Reintervention innerhalb eines Jahres besteht (HR 2,431; 95% CI 1,239 – 4,768)

## **4 Diskussion**

### **4.1 Entwicklungen im Therapiemanagement der akuten Extremitätenischämie**

Die aktuelle Entwicklung des Therapiemanagements der akuten Extremitätenischämie durch Anwendung moderner endovaskulärer Therapiemethoden wird in der Studie von Baril et al.<sup>5</sup> aufgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Inzidenz der akuten Ischämie zwischen 1989 und 2009 um 43,1% gesunken ist. Der Einsatz von endovaskulären Therapiemethoden nahm bis 2009 um 18,1% ( $p < 0,001$ ) zu, wohingegen die operativen Methoden um 5,5% abnahmen. Baril et al.<sup>5</sup> führen die steigende Anwendung endovaskulärer Methoden in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie auf die Zunahme des Alters und der Anzahl von Komorbiditäten der Patienten zurück. Dadurch müssen die oft multimorbiden Patienten keinem Risiko einer offenen Operation unter Vollnarkose ausgesetzt werden.

Norgren et al.<sup>6</sup> beschreiben in ihrer Arbeit, dass bis vor Kurzem die operative Revaskularisierung meist auf Grund der oft notwendigen notfallmäßigen Behandlung der akuten Extremitätenischämie die Therapie der Wahl darstellte. Dieser Gedanke wird laut Norgren et al.<sup>6</sup> jedoch zunehmend hinfällig, da durch moderne endovaskuläre Therapiemethoden und die Bereitstellung eines rund um die Uhr einsatzfähigen Angiographie-Teams eine ebenso schnelle und erfolgreiche Rekanalisierung einer verschlossenen Beinarterie erzielt werden kann.

Es stellt sich jedoch weiterhin die Frage, welche Rolle die endovaskulären Methoden im Therapiemanagement der akuten Extremitätenischämie spielen sollte, ohne, im Vergleich zur etablierten operativen Therapie, signifikante

Einbußen in der Erfolgsrate, der Reinterventions- und Amputationsrate in Kauf nehmen zu müssen.

#### **4.2 Mortalitätsrate**

In dieser Studie ist die Mortalitätsrate nach 30 Tagen (ET 6,3% vs. OT 24,1%  $p=0,001$ ) und nach einem Jahr (ET 24,1% vs. OT 39,8%,  $p=0,014$ ) in der OT Gruppe signifikant höher als in der ET Gruppe. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die eingangs aufgestellte Hypothese - endovaskuläre Therapiemethoden gehen, im Vergleich zu operativer Therapie, mit einer Abnahme der Sterblichkeit einher – vorerst bestätigt werden kann.

Mit Hilfe der Cox Regression als multivariable Analyse wurde die Mortalitätsrate nach einem Jahr hinsichtlich der Therapiegruppe, bilateralen Ischämie, Rutherford IIb und Geschlecht adjustiert. Das Ergebnis der Berechnung zeigt, dass die Schwere der akuten Extremitätenischämie, welche in diesem Fall durch bilaterale Ischämie ( $p<0,001$ ; HR 3,973; 95% CI 2,137 – 7,385) und Rutherford IIb ( $p= 0,006$ ; HR 2,033; 95% CI 1,228 – 3,365) gekennzeichnet ist, einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate der jeweiligen Therapiegruppe hat.

Außerdem stellt in dieser Studie das weibliche Geschlecht einen weiteren Risikofaktor dar, nach Behandlung einer akuten Extremitätenischämie innerhalb eines Jahres zu versterben ( $p=0,036$ ; HR 1,761; 95% CI 1,037 – 2,990).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass Frauen ein erhöhtes Risiko haben im Zuge der operativen Revaskularisierung von Gefäßverschlüssen zu versterben.<sup>32, 33</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Arterien der Frauen einen geringeren Durchmesser haben, was zu schlechteren Therapieergebnissen nach Revaskularisation führen kann.<sup>34, 35</sup> In diesem Zusammenhang ist jedoch auch darauf hinzuweisen, dass die weiblichen Patienten dieser Studie signifikant älter sind als die männlichen Patienten (Median Alter weiblich: ET 84,0; OT 85,0; männlich: ET 70,0; OT 68,0;  $p<0,001$ ), was ebenso zu erhöhten Mortalitätsraten führen kann.

Die Zugehörigkeit zu der OT Gruppe zeigte keinen signifikanten Überlebensnachteil ( $p=0,595$ ; HR 1,179; 95% CI 0,642 – 2,167). Laut den Berechnungen der Cox Regression beeinflusst in dieser Studie nicht die gewählte Therapiemethode, sondern die Schwere der Ischämie und das weibliche Geschlecht bzw. das Alter der Patienten das Mortalitätsrisiko nach Intervention. Die anfangs mutmaßlich bestätigte Hypothese, dass durch die Therapiemethode - endovaskuläre Therapie - die Mortalität gesenkt werden kann, wird zwar durch die Kaplan-Meier-Analysen bestätigt, kann jedoch durch die Berechnungen der Cox Regression nicht aufrecht gehalten werden.

Ein Grund für die zunächst geringere Sterblichkeit der Patienten in der ET Gruppe, dargestellt in der Kaplan Meier Kurve, kann folglich sein, dass in dieser Studie besonders Patienten mit weniger ausgeprägten Formen der Extremitätenischämie endovaskulär behandelt wurden. Dies lässt sich mit Hilfe der Fallzahlen der Rutherford-Klassifikation der jeweiligen Therapiegruppe klären. Es wurden signifikant weniger Patienten mit unmittelbar gefährdeter Extremität (Rutherford IIb) endovaskulär behandelt als operativ (Rutherford IIb ET 14,9% vs. OT 5,4%;  $p<0,001$ ). Dementsprechend wurden mehr Patienten mit marginal gefährdeten Extremitäten (Rutherford IIa) per endovaskulärer Intervention therapiert (Rutherford IIa ET 71,3% vs. OT 37,9%;  $p<0,001$ ). Außerdem wurden in der OT Gruppe 17 Patienten mit bilateralen Ischämien behandelt (vs. ET 2 Patienten), was häufig eine akutere Form der Ischämie impliziert. Es liegt somit ein Bias hinsichtlich der Schwere der akuten Ischämie und der Mortalität nach Intervention vor. Dies zeigt, dass die operative Therapie auch in dieser Studie weiterhin die bevorzugte Methode der Wahl bei unmittelbar gefährdeter Extremität (Rutherford IIb) ist. Dieses Problem des Selektionsbias in einer retrospektiven Studie und die bevorzugte chirurgische Behandlung von Patienten mit höheren Rutherford-Stadien (IIb und III) wurde auch in vorherigen Studien beschrieben.<sup>36-38</sup> Gelöst werden kann dieses Bias vermutlich nur durch eine groß angelegte prospektive randomisierte Studie, welche es bisher unter Einbeziehung der modernen endovaskulären Therapiemethoden noch nicht gibt.<sup>39</sup>

Es fällt außerdem auf, dass 73,69% aller Verstorbenen der ET Gruppe im Intervall 30 Tage bis ein Jahr nach Primär-Intervention versterben. In der OT Gruppe versterben hingegen 60,40% aller Verstorbenen bereits in den ersten 30 Tagen nach Intervention. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass die Patienten der OT Gruppe an den direkten Folgen der akuten Ischämie bzw. der Operation versterben. Weiterhin konnte anhand der Kaplan-Meier-Kurve und des Log Rank Tests gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied ( $p=0,637$ ) der Ein-Jahres-Mortalität zwischen den beiden Therapiegruppen mehr besteht, wenn man die Todesfälle der ersten 30 Tage bei der Berechnung herausnimmt. Dies zeigt, dass die beschriebene signifikant höhere Ein-Jahres-Mortalitätsrate der OT Gruppe in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem p-Wert von 0,014 im Log-Rank-Test ausschließlich auf die hohe peri-interventionelle Mortalität der Patienten der OT Gruppe in den ersten 30 Tagen von 60,40% zurückzuführen ist.

In früheren, ebenso retrospektiven Studien, die moderne endovaskuläre Therapiemethoden und die chirurgische Therapie der akuten Extremitätenischämie untersuchen, finden sich 30-Tage-Mortalitätsraten nach endovaskulärer Therapie von 4,3% bis 7,85%<sup>36, 37, 40-42</sup> und 1-Jahres-Mortalitätsraten von 9% bis 16%<sup>36, 37, 40, 43</sup>. Nach operativer Revaskularisierung lag die Mortalitätsrate in vorherigen Studien nach 30 Tagen bei 11,51% bis 18,0%<sup>36, 37, 42, 44</sup> und nach einem Jahr bei 39,0%<sup>36</sup> und 33,8%<sup>37</sup>. Im Vergleich zu dieser Studie fällt auf, dass besonders die Mortalität nach einem Jahr nach endovaskulärer Therapie mit 24,1% deutlich über den Mortalitätsraten aus der Literatur liegt. Ein Grund dafür kann das höhere Lebensalter der Patienten dieser Studie (Median Alter ET 79,5 Jahre; OT 78,0 Jahre) im Vergleich zu den zitierten Studien (Patientenalter 63,7 – 68,15 Jahre<sup>36, 37, 40, 41</sup>) sein. Außerdem sollte bedacht werden, dass zwar darauf geachtet wurde, Studien zu zitieren, die ähnliche endovaskuläre Therapiemethoden anwandten, es jedoch eine große Bandbreite an modernen endovaskulären Verfahren gibt, sodass die Gegenüberstellung verschiedener Studien immer eine gewisse Limitation in der direkten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse darstellt.

In der Studie von Taha et al.<sup>37</sup>, in der ähnlich wie in dieser Arbeit, Behandlungsergebnisse von endovaskulär und chirurgisch therapierten

Patienten untersucht wurden, wird gezeigt, dass die ET Gruppe in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Überlebensvorteil bzw. -nachteil nach sich zieht (endovaskuläre Intervention HR 0,687; 95% CI 0,447 – 1,055; p=0,086). Außerdem konnten als Prädiktoren innerhalb eines Jahres nach Intervention zu versterben, genauso wie in dieser Studie, unter anderem die Rutherford Stadien IIb (HR 7,995; 95% CI 1,030 – 62,078; p=0,047) und III (HR 38,675; 95% CI 4,617 – 323,971; p=0,001) bestimmt werden.<sup>37</sup>

Auch Genovese et al.<sup>36</sup> kommen zu dem Schluss, dass mit einer höheren Rutherford Klassifikation das Mortalitätsrisiko steigt (Rutherford IIb HR 4,80; 95% CI 1,30 – 17,87; p=0,019). Genovese et al.<sup>36</sup> konnte außerdem in einer multivariablen Berechnung mit Adjustierung auf ausschließlich prä-operative Variablen zeigen, dass Patienten in der OT Gruppe mit einem Hazard Ratio von 1,53 (95% CI 1,02 – 2,28; p=0,038) ein erhöhtes Risiko haben zu versterben. Eine weitere Berechnung von Genovese et al.<sup>36</sup> des Prädiktors „OT Gruppe“ für Mortalität mit Adjustierung auf post-operative Variablen, wie Komplikationen nach Intervention, zeigt jedoch, dass die OT Gruppe mit einem p-Wert von 0,096 und einem 96% Konfidenzintervall von 0,94 – 2,2 im Vergleich zur ET Gruppe kein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben anzeigt. Genevose et al.<sup>36</sup> kommen weiterhin zu dem Schluss, dass die geringeren Mortalitätsraten von endovaskulär behandelten Patienten auf eine Kombination aus gesünderen Patienten und das geringe Auftreten von post-operativen Komplikationen, wie insbesondere der Ateminsuffizienz, zurückzuführen ist.<sup>36</sup> Bestätigt wurde diese Schlussfolgerung ebenso von der von Ouriel et al.<sup>45</sup> durchgeführten Studie aus dem Jahr 1994, bei der die perkutane Katheterthrombolysie mit der operativen Therapie verglichen wurde. Ouriel et al. beschreiben, dass die Mortalität in der ET Gruppe aufgrund weniger kardiopulmonaler Komplikationen geringer ausgefallen ist.

Die Hypothese - endovaskuläre Therapie senkt die Mortalitätsrate nach akuter Extremitätenischämie – kann in dieser Studie letztendlich nicht bestätigt werden. Die Mortalität wird hauptsächlich durch die Schwere der akuten Extremitätenischämie bestimmt und nicht durch die gewählte Therapiemethode, was auch durch die genannten Literaturergebnisse bestätigt wird. Den Zusammenhang klären kann eigentlich nur ein prospektiver randomisierter

Vergleich moderner endovaskulärer und chirurgischer Verfahren zu Behandlung der akuten Extremitätenischämie. In einer retrospektiven Studie sind in diesem Fall die Therapiegruppen auf Grund der Unterschiedlichen Schweregrade der akuten Extremitätenischämie zu heterogen. Auch der Vergleich mit der Literatur wird durch Heterogenität in der angewandten Therapiemethode und unterschiedlichem Studiendesign erschwert.

### **4.3 Erfolgsrate, Reintervention und Amputation**

Die uneingeschränkte Hinzunahme einer modernen Therapiemethode zum Therapiealgorithmus einer Erkrankung, wird nicht nur durch die resultierende Mortalität bestimmt. Weitere wichtige Faktoren in der Therapie der akuten Extremitätenischämie sind das erfolgreiche Wiedererlangen des suffizienten Blutflusses in der zuvor verschlossenen Arterie, im Sinne von technischem und klinischem Erfolg der angewandten Therapiemethode, und die Rate an notwendigen Reinterventionen und Amputationen nach der initialen Therapie.

Die dargestellten Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass die Fokussierung auf eine endovaskuläre Therapie der akuten Extremitätenischämie, wann immer technisch möglich und medizinisch vertretbar, hinsichtlich der Erfolgsrate gerechtfertigt ist. Die technischen (ET 90,1% vs. OT 94,7%;  $p=0,211$ ) und klinischen Erfolgsraten (ET 90,1% vs. OT 87,8%;  $p=0,602$ ) zeigen, dass die jeweils gewählte Therapiemethode in beiden Gruppen in etwa 90% der Fälle eine erfolgreiche Revaskularisierung erzielt. In der Literatur wird eine Erfolgsrate der in Kombination angewandten endovaskulären Verfahren von 84-93% angegeben.<sup>46</sup>

Ein in dieser Studie gefundener signifikanter Nachteil der endovaskulären Therapie ist die höhere Reinterventionsrate innerhalb 30 Tagen (ET 20,3%; OT 9,1%;  $p=0,045$ ) und einem Jahr (ET 27,8%; OT 14,0%;  $p=0,047$ ). Die Bestimmung der Prädiktoren für Reintervention nach einem Jahr bestätigt dieses Ergebnis. Die endovaskuläre Therapie erhöht das Risiko mit einem Hazard Ratio von 2,431 (95% CI 1,239 – 4,768), dass innerhalb eines Jahres eine erneute Revaskularisierung der gleichen Extremität notwendig ist. Ein weiterer Prädiktor

für Reintervention innerhalb eines Jahres nach initialer Therapie ist die Notwendigkeit einer Fasziotomie ( $p < 0,001$ ; HR 4,940; 95% CI 2,127 – 11,472).

Im Vergleich mit aktueller Literatur sind die Reinterventionsraten in dieser Studie niedriger als in vorherigen Studien. Taha et al.<sup>37</sup> geben eine Reinterventionsrate von 43% nach einem Jahr in der endovaskulären Therapiegruppe und 49% in der operativen Gruppe an. Eine ähnlich hohe Reinterventionsrate nach einem Jahr (49%) der endovaskulär behandelten Patienten wurde in der Studie von Wissgott et al.<sup>47</sup> beobachtet.

Trotz der häufigeren Notwendigkeit einer Reintervention nach endovaskulärer Revaskularisierung ist die 1-Jahres Amputationsrate nach endovaskulärer Therapie mit 5,1% niedrig und zeigt keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen nach operativer Therapie (Major Amputation 5,0%;  $p = 0,805$ ). Im Vergleich dazu schwankt die Amputationsrate in vorherigen Studien zwischen 13% und 35% in der ET Gruppe und zwischen 16% und 48% in der OT Gruppe.<sup>37, 45, 48</sup> Der Unterschied der Amputationsraten in dieser Studie zu denen in der Literatur ist keinesfalls auf Dokumentationslücken in dieser Studie zurückzuführen, da die Amputation einer Extremität ein harter Parameter ist, welcher bei einer Patientenbefragung nicht übersehen werden kann. Die niedrige Amputationsrate in dieser Studie spricht für eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Therapie der akuten Extremitätenischämie.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass nach einer endovaskulärer Therapie zwar häufiger Reinterventionen notwendig sind, jedoch erhöht sich dadurch nicht der Extremitätenverlust.

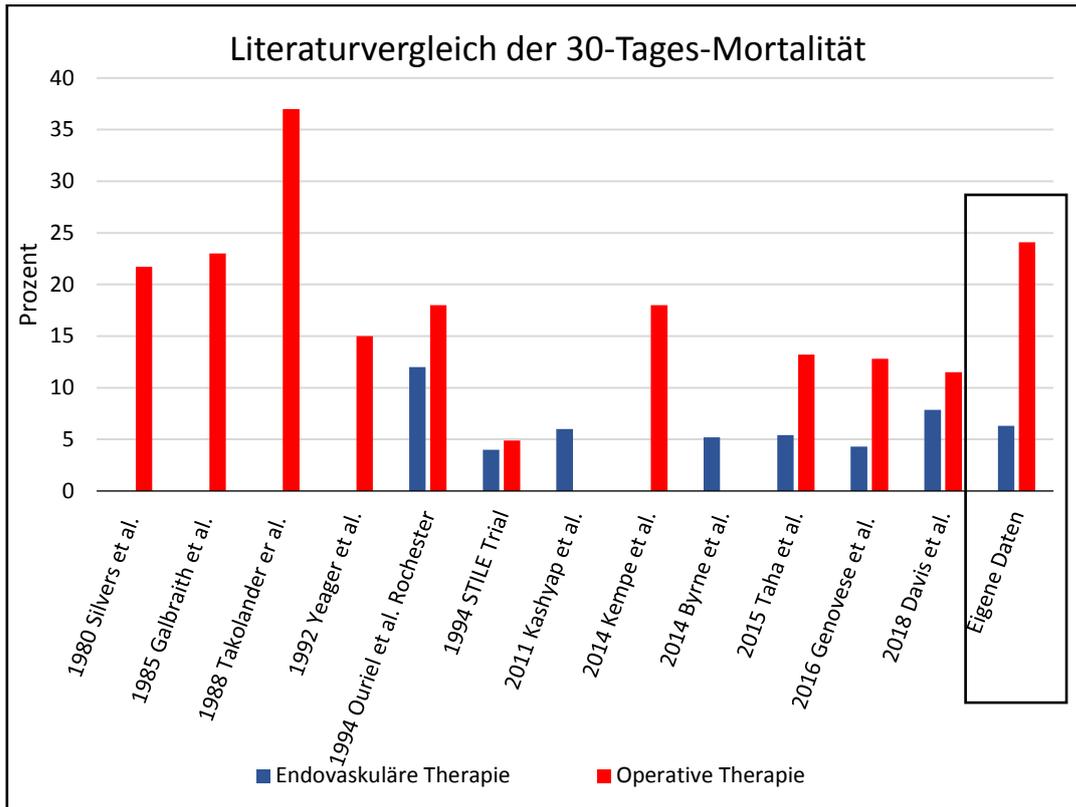
#### **4.4 Veränderungen der Mortalität und der Amputationsrate durch moderne Therapiemethoden in der Literatur**

Die Therapieergebnisse der akuten Extremitätenischämie als lebensbedrohliche Erkrankung wurden über viele Jahrzehnte in meist retrospektiven und einigen wenigen prospektiven Studien untersucht. Innerhalb der Analyse der Literatur fällt die Einführung der endovaskulären Therapiemethoden, beginnend mit der

perkutane Katheterthrombolyse ab Mitte der 90er Jahre, auf. In aktuelleren Studien wird der endovaskuläre Fokus meist auf moderne Interventionsmethoden, wie der Aspirationstherombektomie und der PMT, gelegt. Nun lässt sich die Frage stellen, ob in der Literatur der letzten zwei Jahrzehnte eine Veränderung der Mortalitätsrate und der Amputationsrate in Bezug auf die Weiterentwicklung der modernen endovaskulären Therapiemethoden zu erkennen ist.

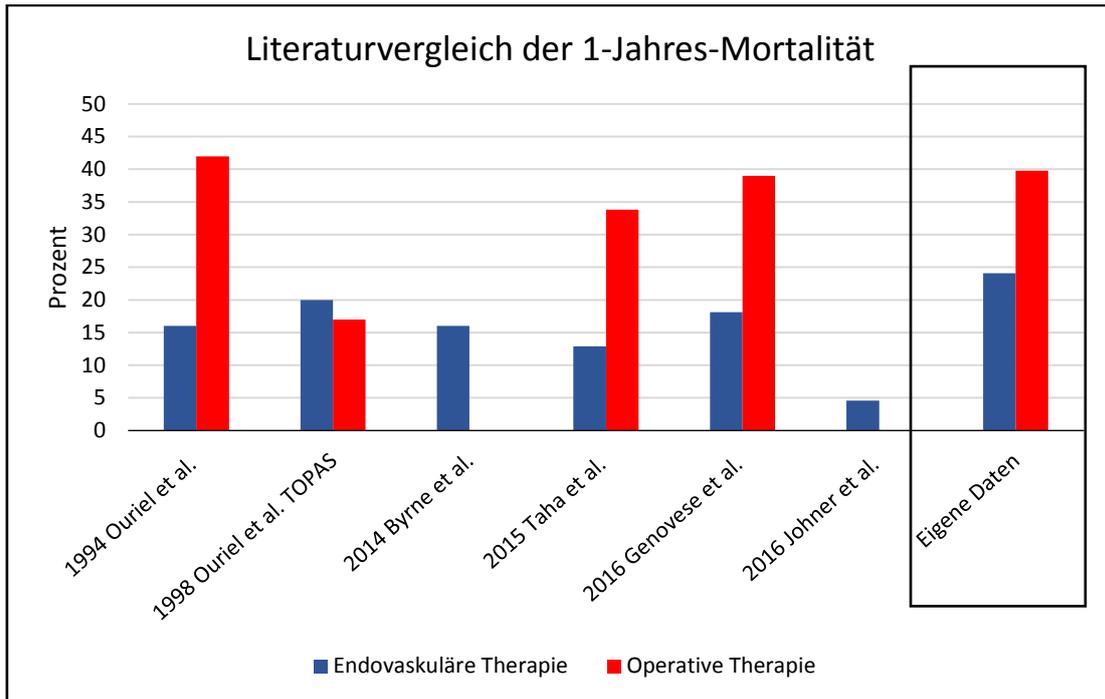
In der Studie von Korabathina et al.<sup>39</sup> wurde die Mortalität und Inzidenz der akuten Extremitätenischämie über einen Zeitraum von 20 Jahren retrospektiv untersucht. Laut den Ergebnissen lag die Mortalität innerhalb der Studienpopulation, die 1,76 Millionen Fälle der akuten Extremitätenischämie beinhaltet, in den Jahren 1988 bis 1997 bei 8,28% und nahm in den Jahren von 1998 bis 2007 auf 6,35% ab.

In den folgenden Balkendiagramme werden die Ergebnisse von Studien aus den Jahren 1980 bis 2018 zu 30-Tages-Mortalität, 1-Jahres-Mortalität, 30-Tages-Amputationsrate und 1-Jahres-Amputationsrate in chronologischer Reihenfolge mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen (Abbildung 13, 14, 15 und 16). In allen Studien mit Anwendung endovaskulärer Interventionen neben der traditionellen operativen Therapie, wird eine deutlich geringere Mortalitätsrate in der endovaskulären Therapiegruppe erreicht. Somit ist eine Abnahme der Mortalität seit Einführung der endovaskulären Therapiemethoden Mitte der 90er Jahre, im Vergleich zu den Studien der 80er Jahre, als ausschließlich die operative Therapie zur Behandlung der akuten Extremitätenischämie angewandt wurde, zu erkennen. Die 30-Tages-Mortalitätsrate liegt in den endovaskulären Therapiegruppen bei 4% – 12%<sup>36, 37, 40-42, 45, 49</sup>, die 1-Jahres-Mortalität liegt bei 4,6% - 24,1%<sup>36, 37, 40, 45, 48, 50</sup>.



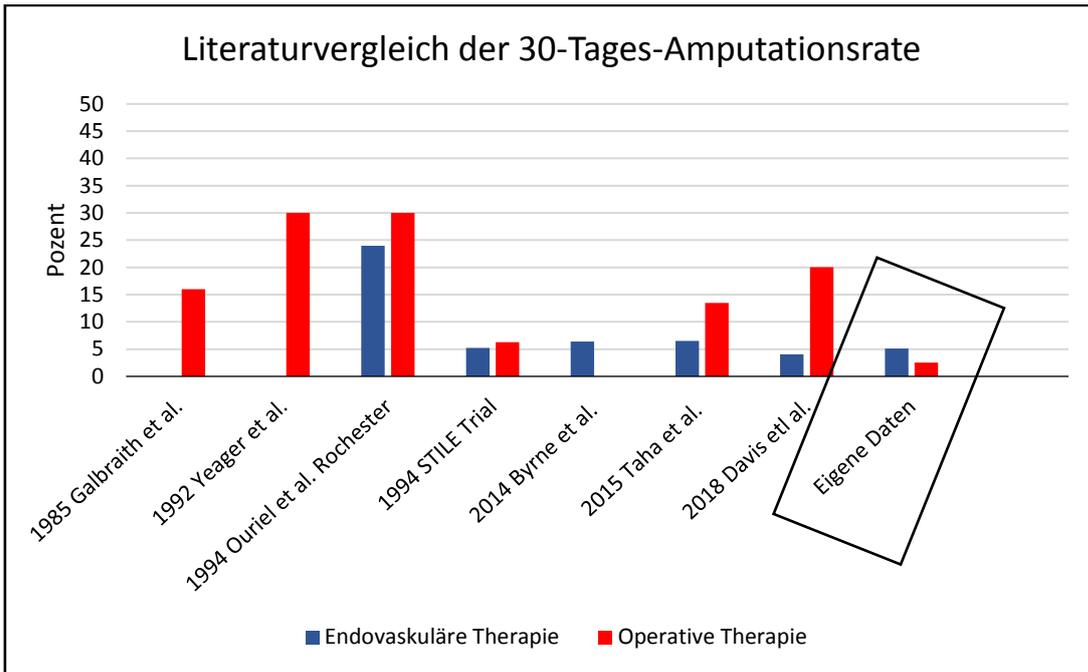
**Abbildung 13** Literaturvergleich der 30-Tages-Mortalität (Silvers et al.<sup>51</sup>, Galbraith et al.<sup>51</sup>, Takolander et al.<sup>52</sup>, Yeager et al.<sup>53</sup>, Ouriel et al. Rochester<sup>45</sup>, STILE Trial<sup>49</sup>, Kashyap et al.<sup>41</sup>, Kempe et al.<sup>44</sup>, Byrne et al.<sup>40</sup>, Taha et al.<sup>37</sup>, Genovese et al.<sup>36</sup>, Davis et al.<sup>42</sup>)

Innerhalb der operativen Therapiegruppen zeigt sich keine deutliche Abnahme der Mortalität innerhalb der letzten 20 Jahren. Somit ist zu vermuten, dass die von Korabathina et al.<sup>39</sup> angegebene Reduktion der Mortalität nach akuter Extremitätenischämie innerhalb von 20 Jahren unter anderem mit der zunehmenden Anwendung endovaskulärer Therapiemethoden in Verbindung zu bringen ist.

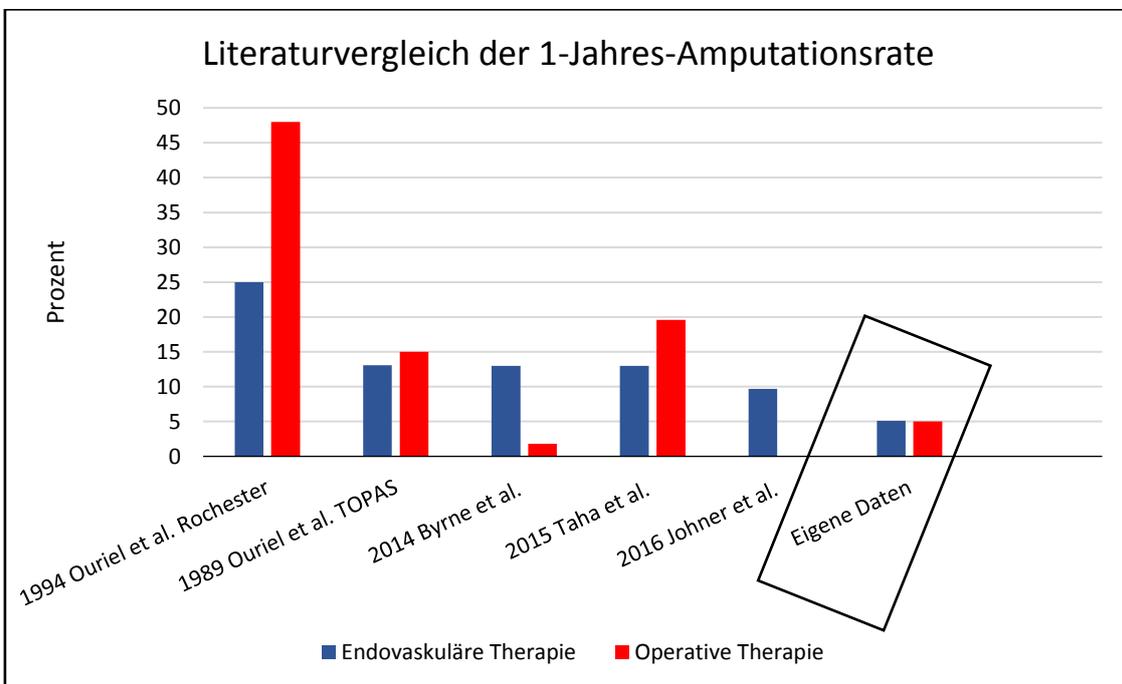


**Abbildung 14** Literaturvergleich der 1-Jahres-Mortalität (Ouriel et al. Rochester<sup>45</sup>, Ouriel et al. TOPAS<sup>48</sup>, Byrne et al.<sup>40</sup>, Taha et al.<sup>37</sup>, Genovese et al.<sup>37</sup>, Johner et al.<sup>50</sup>)

Die Entwicklung der Amputationsrate in der Literatur der letzten 20 Jahre wird in den Abbildung 15 und 16 gezeigt. Trotz Abweichungen ist eine Tendenz zur Abnahme der Amputationsrate in aktuellen Studien mit Anwendung endovaskulärer Therapien zu erkennen.



**Abbildung 15** Literaturvergleich der 30-Tages-Amputationsrate (Galbraith et al.<sup>54</sup>, Yeager et al.<sup>53</sup>, Ouriel et al. Rochester<sup>49</sup>, STILE Trial<sup>49</sup>, Byrne et al.<sup>40</sup>, Taha et al.<sup>37</sup>, Davis et al.<sup>42</sup>)



**Abbildung 16** Literaturvergleich der 1-Jahres-Amputationsrate (Ouriel et al. Rochester<sup>45</sup>, Ouriel et al. TOPAS<sup>48</sup>, Byrne et al.<sup>40</sup>, Taha et al.<sup>37</sup>, Johner et al.<sup>50</sup>)

#### 4.5 Ausblick auf Hybridverfahren

Unter einem Hybridverfahren in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie versteht man, dass während eines chirurgischen Eingriffes offen-operative Revaskularisierungstechniken mit modernen endovaskulären Techniken wie der ITA kombiniert werden.

Die Ergebnisse der Studie von De Donato et al.<sup>55</sup>, in der Hybridverfahren mit alleiniger operativer Therapie verglichen wurde, zeigen, dass die Reinterventionsrate nach einem Jahr nach Rekanalisierung mittels Hybridverfahren signifikant geringer war als nach traditioneller operativer Revaskularisierung (Reinterventionsrate Hybrid 5,6%, Operativ 17,9%;  $p=0,04$ ). Dies legt nahe, dass eine Vereinigung der beiden Therapieansätze Langzeitergebnisse wie die Reinterventionsrate weiter verbessern kann. Hinsichtlich der Mortalität nach Hybrid-Revaskularisierung versus operative Therapie konnten De Donato et al.<sup>55</sup> keinen signifikanten Unterschied darstellen (1-Jahres-Mortalität Hybrid 3,8% vs. Operativ 4,5%;  $p=0,44$ ). Ein Grund dafür könnte sein, dass bei der Therapie der akuten Extremitätenischämie mittels Hybridverfahren genauso wie bei der traditionellen operativen Therapie eine Vollnarkose notwendig ist, was die Mortalität der meist alten und vorerkrankten Patienten<sup>56</sup> beeinflussen könnte. Da es in der Literatur keine klaren Daten bezüglich der Mortalitätsrate der Behandlung der akuten Extremitätenischämie unter Vollnarkose versus Lokalanästhesie gibt, wird hier zur Veranschaulichung des Effekts einer Vollnarkose auf die Mortalität des Patienten die Metaanalyse von Villablanca et al.<sup>57</sup> herangezogen. Villablanca et al.<sup>57</sup> zeigen eine Reduzierung des 30-Tages-Mortalitätsrisikos (Risk ratio 0,72; 95% CI 0,60 – 0,86) nach kathetergestütztem perkutanem Aortenklappenersatz unter lokaler Anästhesie im Vergleich zur Vollnarkose.

Ein Ansatz für die Zukunft könnte sein, dass die radiologisch-interventionelle endovaskuläre Therapie, wie in dieser Studie, in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie bei klinisch und technischer Eignung bevorzugt wird, um dem Patienten die Risiken einer Operation in Vollnarkose zu ersparen. Falls jedoch laut der Einschätzung des interdisziplinären Teams eine Wiedereröffnung

der Arterie nur durch eine Operation erfolgsversprechen ist, sollte es jedem Gefäßchirurgen möglich sein ein Hybridverfahren anzuwenden.

## **5 Zusammenfassung**

Die akute Extremitätenischämie ist mit einer Mortalitätsrate von 15% bis 20% und einer Amputationsrate von bis zu 25% ein schwerwiegendes Krankheitsbild.<sup>6</sup> Aus diesem Grund wurden neben der chirurgischen Thrombektomie, weniger invasive, endovaskuläre Therapiemethoden zur Behandlung der akuten Extremitätenischämie eingeführt.<sup>1</sup> In den Jahren 1994 und 1998 gab es erstmals drei prospektive, randomisierte Studien, die die offene Chirurgie zur Thrombektomie mit der perkutanen Katheterthrombolyse verglichen.<sup>45, 48, 49</sup> Seitdem wurden die endovaskulären Methoden verbessert, indem neue Fibrinolytika eingesetzt und moderne endovaskuläre Verfahren, wie die PMT entwickelt wurden.<sup>58-60</sup>

Somit hat sich die Behandlung der akuten Extremitätenischämie von der ehemals rein operativen Therapie zu einer interdisziplinären Behandlung im Bereich der interventionellen Radiologie und der Chirurgie gewandelt.

In dieser retrospektiven Studie wurde ein Therapiemanagement angewandt, dass die endovaskuläre Intervention, wann immer technisch möglich und medizinisch vertretbar, bevorzugte. Es wurde angenommen, dass die endovaskulären Therapiemethoden ähnlich gute Ergebnisse hinsichtlich Therapieerfolg, Reintervention und Amputation, wie die operative Therapie erzielen kann und bestenfalls, auf Grund von geringerer Invasivität, eine Abnahme der Mortalität nach akuter Extremitätenischämie nach sich zieht.

Es soll nun untersucht werden, inwiefern die endovaskuläre der operativen Therapie hinsichtlich Mortalität, Therapieerfolg, Reinterventions- und Amputationsrate gleichzusetzen ist, wodurch der Stellenwert der endovaskulären Therapie im Therapiemanagement der akuten Extremitätenischämie evaluiert werden kann.

Hierfür wurden die Daten von insgesamt 235 Patienten gesammelt, die in den Jahren 2012 bis 2014 am UKW wegen einer akuten Extremitätenischämie behandelt wurden. Das Patientenkollektiv wurde retrospektiv in drei Therapiegruppen, die konservative (15 Patienten), endovaskuläre (92 Patienten) und chirurgische Therapie (128 Patienten) eingeteilt. Die Ergebnisse der endovaskulären und der chirurgischen Therapiegruppe wurden anschließend hinsichtlich Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr, technischer und klinischer Therapieerfolg und Reinterventionen – und Amputationsrate nach 30 Tagen und einem Jahr miteinander verglichen.

Die Mortalitätsrate nach 30 Tagen (ET 6,3% vs. OT 24,1%  $p=0,001$ ) und nach einem Jahr (ET 24,1% vs. OT 39,8%,  $p=0,014$ ) ist in der OT Gruppe signifikant höher als in der ET Gruppe. Jedoch hat die Schwere der akuten Extremitätenischämie, welche in diesem Fall durch bilaterale Ischämie ( $p<0,001$ ; HR 3,973; 95% CI 2,137 – 7,385) und Rutherford IIb ( $p= 0,006$ ; HR 2,033; 95% CI 1,228 – 3,365) gekennzeichnet ist, einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate der jeweiligen Therapiegruppe. Die jeweilige Therapiegruppe konnte nicht als Prädiktor der Mortalität bestätigt werden. Da ein Selektionsbias hinsichtlich des Schweregrades der akuten Extremitätenischämie in der ET und OT Gruppe vorliegt, kann die Hypothese, dass endovaskuläre Therapie die Mortalität nach akuter Extremitätenischämie senken kann nicht abschließend geklärt werden.

Die technischen (ET 90,1% vs. OT 94,7%;  $p=0,211$ ) und klinischen Erfolgsraten (ET 90,1% vs. OT 87,8%;  $p=0,602$ ) zeigen, dass die jeweils gewählte Therapiemethode in beiden Gruppen in etwa 90% der Fälle eine erfolgreiche Revaskularisierung erzielte.

Die Reinterventionsrate nach 30 Tagen (ET 20,3%; OT 9,1%;  $p=0,045$ ) und einem Jahr (ET 27,8%; OT 14,0%;  $p=0,047$ ) liegt bei der ET Gruppe signifikant höher. Dieses Ergebnis konnte mit Hilfe der durchgeführten Cox Regression bestätigt werden. Patienten der ET Gruppe haben mit einem Hazard Ratio von 2,431 (95% CI 1,239 – 4,768) ein erhöhtes Risiko für eine Reintervention der gleichen Extremität innerhalb eines Jahres nach Erstintervention. Trotz der

häufigeren Notwendigkeit einer Reintervention nach endovaskulärer Revaskularisierung ist die 1-Jahres-Amputationsrate nach endovaskulärer Therapie mit 5,1% niedrig und zeigt keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen nach operativer Therapie (Major Amputation 5,0%;  $p=0,805$ ).

Ob ein Überlebensvorteil nach endovaskulärer Revaskularisierung besteht, konnte in dieser Studie auf Grund der ungleich verteilten Schweregrade in den Therapiegruppen nicht abschließend geklärt werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit akuter Extremitätenischämie, die endovaskulär behandelt wurden, keinen Überlebensnachteil haben. Zur Aufhebung dieses Bias wäre eine prospektive Studie mit Randomisierung der Patienten in Bezug auf endovaskulärer und operativer Therapie notwendig.

Bezugnehmend auf die Ergebnisse dieser Studie und auf aktuelle Literatur zu dem Thema, sollten die hier untersuchten modernen endovaskulären Therapiemethoden wie PMT, trotz höherer Reinterventionsrate ein fester Bestandteil des Therapiemanagements der akuten Extremitätenischämie sein. Eine gute Möglichkeit die Vorteile der endovaskulären und der operativen Therapie zu vereinen, sind die Hybridverfahren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Patel, N.H., et al., *Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute lower-extremity ischemia*. J Vasc Interv Radiol, 2013. **24**(1): p. 3-15.
2. Earnshaw, J.J., *Demography and etiology of acute leg ischemia*. Semin Vasc Surg, 2001. **14**(2): p. 86-92.
3. Howard, D.P., et al., *Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention*. Circulation, 2015. **132**(19): p. 1805-15.
4. Creager, M.A., J.A. Kaufman, and M.S. Conte, *Clinical practice. Acute limb ischemia*. N Engl J Med, 2012. **366**(23): p. 2198-206.
5. Baril, D.T., K. Ghosh, and A.B. Rosen, *Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population*. J Vasc Surg, 2014. **60**(3): p. 669-77.e2.
6. Norgren, L., et al., *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. J Vasc Surg, 2007. **45 Suppl S**: p. S5-67.
7. Eckstein, H.-H., *Akute Extremitätenischämie*. Der Chirurg, 1998. **69**(7): p. 786-800.
8. Schumann, R., J. Rieger, and M. Ludwig, *[Acute peripheral arterial occlusive disease]*. Med Klin (Munich), 2007. **102**(6): p. 457-71; quiz 472-3.
9. Larena-Avellaneda, A., *Die 6-P-Zeichen nach Pratt*. Gefässchirurgie, 2016. **21**(2): p. 72-73.
10. Pratt, G.H. and E. Krahl, *Surgical therapy for the occluded artery*. Am J Surg, 1954. **87**(5): p. 722-9.
11. O'Connell, J.B. and W.J. Quinones-Baldrich, *Proper evaluation and management of acute embolic versus thrombotic limb ischemia*. Semin Vasc Surg, 2009. **22**(1): p. 10-6.
12. Obara, H., K. Matsubara, and Y. Kitagawa, *Acute Limb Ischemia*. Ann Vasc Dis, 2018. **11**(4): p. 443-448.
13. Rutherford, R.B., et al., *Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version*. J Vasc Surg, 1997. **26**(3): p. 517-38.
14. Gerhard-Herman, M.D., et al., *2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary*. Vasc Med, 2017. **22**(3): p. Np1-np43.
15. Rutherford, R.B., *Clinical staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method: when and how to intervene*. Semin Vasc Surg, 2009. **22**(1): p. 5-9.
16. Valle, J.A. and S.W. Waldo, *Current Endovascular Management of Acute Limb Ischemia*. Interv Cardiol Clin, 2017. **6**(2): p. 189-196.
17. Wagner, H.J., E.E. Starck, and P. Reuter, *Long-term results of percutaneous aspiration embolectomy*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1994. **17**(5): p. 241-6.
18. Schillinger, M., *Angiologischer Notfall*. Notfall + Rettungsmedizin, 2009. **12**(1): p. 65-74.

19. Jürgen, S., *Trainer Vaskuläre Interventionen*. 1 ed. 2011: Thieme. 240.
20. Sniderman, K.W., et al., *Percutaneous embolectomy by transcatheter aspiration. Work in progress*. Radiology, 1984. **150**(2): p. 357-61.
21. Burbelko, M. and H.-J. Wagner, *Akute Verschlussprozesse im Extremitätenbereich: Perkutane Thrombektomie und lokale Thrombolyse*, in *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*, E.S. Debus and W. Gross-Fengels, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-10.
22. Lichtenberg, M., M. Käunicke, and B. Hailer, *Percutaneous mechanical thrombectomy for treatment of acute femoropopliteal bypass occlusion*. Vol. 8. 2012. 283-9.
23. Grüntzig, A., *Die perkutane transluminale Rekanalisation chronischer Arterienverschlüsse mit einer neuen Dilatationstechnik*. 1977: Witzstrock.
24. Gruntzig, A. and H. Hopff, *[Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)]*. Dtsch Med Wochenschr, 1974. **99**(49): p. 2502-10, 2511.
25. Frömke, J., *Arteriell System*, in *Standardoperationen in der Gefäßchirurgie*. 2006, Steinkopff: Darmstadt. p. 63-139.
26. Lukasiewicz, A., *Treatment of acute lower limb ischaemia*. Vasa, 2016. **45**(3): p. 213-21.
27. Fogarty, T.J. and J.J. Cranley, *CATHETER TECHNIC FOR ARTERIAL EMBOLECTOMY*. Annals of surgery, 1965. **161**(3): p. 325-330.
28. AG, H.-L.R., *Roche Lexikon Medizin*. Vol. 5. 2006: Urban & Fischer. 2096.
29. Dos Santos, J.C., *Sur la désobstruction des thromboses artérielles anciennes*. Mem Acad Chir (Paris), 1947. **73**(18-19): p. 409-11.
30. Zuhlke, H.V., et al., *[Intraoperative open transluminal angioplasty (IOTA)]*. Chirurg, 1981. **52**(4): p. 265-70.
31. Patel, N., et al., *SIR reporting standards for the treatment of acute limb ischemia with use of transluminal removal of arterial thrombus*. J Vasc Interv Radiol, 2003. **14**(9 Pt 2): p. S453-65.
32. Vouyouka, A.G., et al., *Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease*. J Vasc Surg, 2010. **52**(5): p. 1196-202.
33. Egorova, N., et al., *Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease*. J Vasc Surg, 2010. **51**(2): p. 372-8.e1; discussion 378-9.
34. AhChong, A.K., et al., *The influence of gender difference on the outcomes of infrainguinal bypass for critical limb ischaemia in Chinese patients*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002. **23**(2): p. 134-9.
35. Hultgren, R., P. Olofsson, and E. Wahlberg, *Gender differences in patients treated for critical limb ischemia*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005. **29**(3): p. 295-300.
36. Genovese, E.A., et al., *Risk Factors for Long-Term Mortality and Amputation after Open and Endovascular Treatment of Acute Limb Ischemia*. Ann Vasc Surg, 2016. **30**: p. 82-92.

37. Taha, A.G., et al., *Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia*. J Vasc Surg, 2015. **61**(1): p. 147-54.
38. Smeds, M.R., et al., *Patterns in the Management of Acute Limb Ischemia: A VESS Survey*. Ann Vasc Surg, 2017. **38**: p. 164-171.
39. Korabathina, R., et al., *Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism*. Circulation, 2013. **128**(2): p. 115-21.
40. Byrne, R.M., et al., *Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia*. J Vasc Surg, 2014. **59**(4): p. 988-95.
41. Kashyap, V.S., et al., *Endovascular therapy for acute limb ischemia*. J Vasc Surg, 2011. **53**(2): p. 340-6.
42. Davis, F.M., et al., *Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia*. Ann Vasc Surg, 2018.
43. Leung, D.A., et al., *Rheolytic Pharmacomechanical Thrombectomy for the Management of Acute Limb Ischemia: Results From the PEARL Registry*. J Endovasc Ther, 2015. **22**(4): p. 546-57.
44. Kempe, K., et al., *Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia*. J Vasc Surg, 2014. **60**(3): p. 702-7.
45. Ouriel, K., et al., *A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia*. J Vasc Surg, 1994. **19**(6): p. 1021-30.
46. Kalinowski, M. and H.J. Wagner, *Adjunctive techniques in percutaneous mechanical thrombectomy*. Tech Vasc Interv Radiol, 2003. **6**(1): p. 6-13.
47. Wissgott, C., et al., *[Mechanical rotational thrombectomy for treatment thrombolysis in acute and subacute occlusion of femoropopliteal arteries: retrospective analysis of the results from 1999 to 2005]*. Rofo, 2008. **180**(4): p. 325-31.
48. Ouriel, K., F.J. Veith, and A.A. Sasahara, *A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators*. N Engl J Med, 1998. **338**(16): p. 1105-11.
49. *Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial*. Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 251-66; discussion 266-8.
50. Johner, F., et al., *Long-term follow-up after endovascular revascularisation for acute limb ischaemia--a retrospective single-centre cohort*. Vasa, 2016. **45**(3): p. 247-52.
51. Silvers, L.W., T.S. Royster, and R.J. Mulcare, *Peripheral arterial emboli and factors in their recurrence rate*. Ann Surg, 1980. **192**(2): p. 232-6.
52. Takolander, R., O. Lannerstad, and D. Bergqvist, *Peripheral arterial embolectomy, risks and results*. Acta Chir Scand, 1988. **154**(10): p. 567-72.
53. Yeager, R.A., et al., *Surgical management of severe acute lower extremity ischemia*. J Vasc Surg, 1992. **15**(2): p. 385-91; discussion 392-3.

54. Galbraith, K., et al., *Recent experience with arterial embolism of the limbs in a vascular unit*. Ann R Coll Surg Engl, 1985. **67**(1): p. 30-3.
55. de Donato, G., et al., *The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia*. J Vasc Surg, 2014. **59**(3): p. 729-36.
56. Dormandy, J., L. Heeck, and S. Vig, *Acute limb ischemia*. Semin Vasc Surg, 1999. **12**(2): p. 148-53.
57. Villablanca, P.A., D. Mohananey, and H. Ramakrishna, *Comparison of local versus general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: An updated meta-analysis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2018.
58. Turnipseed, W.D., et al., *Percutaneous aspiration thromboembolectomy (PAT): an alternative to surgical balloon techniques for clot retrieval*. J Vasc Surg, 1986. **3**(3): p. 437-41.
59. Reekers, J.A., J.G. Kromhout, and K. van der Waal, *Catheter for percutaneous thrombectomy: first clinical experience*. Radiology, 1993. **188**(3): p. 871-4.
60. Robertson, I., D.O. Kessel, and D.C. Berridge, *Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd001099.

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Rutherford-Klassifikation der akuten Extremitätenischämie <sup>13</sup> .....	4
<b>Tabelle 2</b> Endovaskuläre und operative Therapiemethoden.....	16
<b>Tabelle 3</b> Studienpopulation .....	18
<b>Tabelle 4</b> Patientencharakteristika auf Extremitäten-Ebene .....	19
<b>Tabelle 5</b> Ätiologie .....	21
<b>Tabelle 6</b> Rutherford – Klassifikation .....	22
<b>Tabelle 7</b> Absolute Zahl der endovaskulären Therapiemethoden.....	23
<b>Tabelle 8</b> Kombinationen der endovaskulären Therapiemethoden.....	24
<b>Tabelle 9</b> Operative Therapiemethoden .....	25
<b>Tabelle 10</b> Kombinationen der operativen Therapiemethoden .....	26
<b>Tabelle 11</b> Technischer und klinischer Therapieerfolg.....	27
<b>Tabelle 12</b> Mortalität, Reintervention und Amputation nach 30 Tagen .....	28
<b>Tabelle 13</b> Mortalität, Amputation und Reintervention nach einem Jahr.....	31
<b>Tabelle 14</b> Prädiktoren für Mortalität nach einem Jahr .....	32
<b>Tabelle 15</b> Prädiktoren für Reintervention nach einem Jahr .....	32

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1</b> Therapiealgorithmus .....	6
<b>Abbildung 2</b> Material Aspirationsthrombektomie: Schleuse mit abnehmbarem hämostatischem Ventil, Aspirationskatheter und 50-ml-Spritze.....	8
<b>Abbildung 3</b> Mechanismus Rotationsthrombektomie .....	9
<b>Abbildung 4</b> PTA.....	10
<b>Abbildung 5</b> Thrombembolktomie mittels Fogarty-Katheter .....	11
<b>Abbildung 6</b> Chirurgische Technik Thrombendarteriektomie .....	12
<b>Abbildung 7</b> Bypass-Versorgung eines stenosierten Gefäßabschnittes .....	12
<b>Abbildung 8</b> Altersverteilung in Prozent der endovaskulären und operativen Therapiegruppe gruppiert nach Geschlecht .....	20
<b>Abbildung 9</b> Kaplan Meier Kurve Mortalität nach einem Jahr auf Patienten-Ebene .....	28
<b>Abbildung 10</b> Kaplan Meier Kurve reinterventionsfreies Überleben auf Extremitäten-Ebene.....	30
<b>Abbildung 11</b> Kaplan Meier Kurve amputationsfreies Überleben nach einem Jahr auf Extremitäten-Ebene.....	31
<b>Abbildung 12</b> Literaturvergleich der 30-Tages-Mortalität .....	41
<b>Abbildung 13</b> Literaturvergleich der 1-Jahres-Mortalität .....	42
<b>Abbildung 14</b> Literaturvergleich der 30-Tages-Amputationsrate.....	43
<b>Abbildung 15</b> Literaturvergleich der 1-Jahres-Amputationsrate .....	43

## Anhang 1: Stellungnahme Ethik-Kommission



Ethik-Kommission • Versbacher Str. 9 • 97078 Würzburg

PD Dr. med. Richard Kellersmann  
Klinikum Fulda  
Klinik für Gefäßchirurgie  
Pacelliallee 4  
36043 Fulda

Ethik-Kommission  
der Universität Würzburg



**Ethik-Kommission**  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Versbacher Str. 9  
97078 Würzburg

Vorsitzende: Prof. Dr. E.-B. Bröcker  
Geschäftsführung: K. Reith, Ass. Jur.  
Dr. R. Wölfel

Sekretariat: S. Schmidt, A. Meister, A. Metzger  
Telefon 0049 (0)931 31 48315  
Telefax 0049 (0)931 31 87520  
ethikkommission@uni-wuerzburg.de

Würzburg, 30.03.2020/me

bei Schriftwechsel bitte angeben: **20200303 01**

Kurzantrag

Projekt: Endovaskuläre Revaskularisationsmethoden der akuten Extremitätenischämie im Vergleich zu der chirurgischen Therapie.

Sehr geehrter Herr Dr. Kellersmann,

Auf der Grundlage der vorliegenden Informationen bestehen keine grundsätzlichen ethischen Bedenken gegen die Auswertung der angeführten Daten. Beachten Sie bitte, dass Ergebnisse dieser Auswertung ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht/publiziert werden dürfen.

Es obliegt dem verantwortlichen Untersucher dafür Sorge zu tragen, dass Auswertung und Publikation mit dem Einverständnis der Klinik-/Institutsleitung unter Beachtung der Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erfolgen, dass lediglich Daten in die Auswertung einfließen, die unter Beachtung einschlägiger rechtlicher Vorgaben als auch berufsethischer Aspekte generiert wurden und geltende Datenschutzbestimmungen eingehalten werden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker  
Seniorprofessorin  
Vorsitzende der Ethik-Kommission

Ausgefertigt im Auftrag

Dr. med. Reinhard Wölfel  
Stellv. Geschäftsführer der Ethik-Kommission

## **Anhang 2: Änderungsliste vom 29.03.2020**

- Hinzunahme des Gliederungspunktes **2.2. Ethikvotum**
- Hinzufügen des Anhangs 1: Stellungnahme der Ethik-Kommission
- Hinzufügen des Anhangs 2: Änderungsliste vom 29.03.2020

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Dr. Kellersmann für die Überlassung des Themas und die langjährige Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Doktorarbeit bedanken. Außerdem gilt ein sehr großes Dankeschön meinen Eltern Christiane Guschlbauer-Roth und Manfred Roth für das Korrekturlesen der Arbeit und die Unterstützung meiner gesamten Studienjahre. Vielen Dank ebenso an meine Schwester Nicole Roth für das Korrekturlesen und die professionelle Hilfe bei formalen Fragen. Ein ständiger Motivator die Doktorarbeit fertig zu stellen war mein Mann Alberto Lobato Conejo, vielen Dank für deine Hilfe und Unterstützung. Eine weitere wichtige Stütze war meine sehr gute Freundin Alice Ziegler, indem wir uns gegenseitig über den Fortschritt unserer wissenschaftlichen Arbeit auf dem Laufenden hielten.

## **Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Form der Arbeit nicht aufgeführt.