



Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 3. AUFLAGE 2004

pAVVK



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Mortalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »Kategorien zur Evidenz« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)

3. Auflage

Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Angiologie

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31
Sonderheft 3 (Therapieempfehlungen), Juli 2004

VORWORT 4

GRUNDLAGEN 5

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie	5
Epidemiologische Bedeutung.	5
Definition und Klassifikation.	5
Diagnostik	6

THERAPIE 7

Indikationsstellung zur Therapie.	7
Therapieziele	7
Stadium I	7
Stadium II	7
Stadium III/IV.	11

LITERATUR 16

ANHANG 20

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik	20
--	----

Die Haupttodesursache der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) stellt die koronare Herzerkrankung dar. Daher ist die hohe Zahl systemischer kardiovaskulärer Ereignisse für Prognose und Lebenserwartung eines Patienten mit Claudicatio intermittens weitaus entscheidender als der lokale arteriosklerotische Prozess in den Extremitätengefäßen. Die Diagnose der pAVK besitzt somit nicht nur Bedeutung für den lokalen Extremitätenbefund sondern insbesondere auch als Marker einer systemischen Arteriosklerose. Mit der Bestimmung des Knöchel-Arm-Blutdruckindex steht hierfür eine auch in der hausärztlichen Praxis einfach durchzuführende, nichtinvasive Methode zur Verfügung, die die Sicherung auch der noch oft unterdiagnostizierten asymptomatischen pAVK erlaubt (1, 2, 3). Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen betonen daher die Wichtigkeit einer ausreichenden Diagnostik als Basis für eine adäquate Therapie und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Neben wichtigen nichtmedikamentösen Maßnahmen, wie z. B. Risikofaktorenprophylaxe und Gehtraining, spielen auch pharmakotherapeutische Maßnahmen für Therapie und Sekundärprävention eine bedeutende Rolle. Die in der 2. Auflage noch anhand der Kriterien älterer Prüfrichtlinien vorgenommene Bewertung vasoaktiver Substanzen wurde in der Folge kritisch diskutiert und war Anlass für Reevaluation und rasche Neuauflage dieser Empfehlungen. Den Bewertungen dieser Substanzen in der hier vorliegenden 3. Auflage liegen daher die Kriterien der neuesten europäischen Prüfrichtlinie des CPMP zugrunde (4). Gerade für die Prostanoiden zeigt sich dabei, dass ihre klinische Anwendung eher auf guten klinischen Erfahrungen als auf hinreichenden, CPMP-konformen Studienergebnissen beruht.

Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der jeweiligen Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

- 1 Ouriel K: Detection of Peripheral Arterial Disease in Primary Care. JAMA 2001; 286: 1380-1381.
- 2 Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001; 286: 1317-1324.
- 3 McDermott MM, Greenland P, Liu K et al.: Leg symptoms in peripheral arterial disease. Associated clinical characteristics and functional impairment. JAMA 2001; 286: 1599-1606.
- 4 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Not for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease. 25-4-2002. CPMP. CPMP/EWP/714/98 rev 1.

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

Im Falle eines gesunden arteriellen Gefäßsystems wird die Organdurchblutung ausschließlich über den »Schleuseneffekt« der präkapillaren Widerstandsgefäße gesteuert. Der systemische Blutdruck gilt in diesem System als Betriebsdruck, der – gleich einer aufgeladenen Batterie – jederzeit zur Verfügung steht und »angezapft« werden kann. Das Signal hierzu geht von den Arteriolen aus. Unter Belastung kann sich durch Dilatation der Schleusengefäße diese Größe um das 10- bis 20fache erhöhen. Die Information, welche die Arteriolen veranlasst zu dilatieren oder zu konstringieren (Vasomotion), wird humoral (Metabolite etc.) und neuronal (Sympathikus etc.) vermittelt.

Im Falle eines vorgeschalteten Arterienverschlusses ist das Druckreservoir nicht mehr ohne Grenzen anzapfbar. Der Druck jenseits eines

Arterienverschlusses sinkt je nach Kollateralisation mehr oder weniger ab. Entscheidend für die Beurteilung der bei einem peripheren Arterienverschluss noch verbliebenen Perfusionsqualität ist die Druckdifferenz zwischen dem post-okklusiven Druck (der in Form des Knöchelarteriendrucks mit Hilfe der Ultraschall-Dopplertechnik gemessen werden kann) und dem jenseits des zu perfundierenden Muskel- und Hautsystems herrschenden venösen Druck von 20 bis maximal 25 mmHg. Die klinische Erfahrung geht dahin, dass systolische postokklusive Drücke (so genannter Dopplerdruck) von 30-50 mmHg kritisch sind, wobei eine ausreichende Durchblutung nicht mehr in jedem Falle gewährleistet werden kann. Bei Knöchelarteriendrücken von 50 bis 70 mmHg besteht in der Regel eine ausreichende Perfusionsmöglichkeit und oberhalb dieses Bereichs eine befriedigende bis gute Kompensation, wenn keine Mediasklerose mit fehlerhaft überhöhten Knöchelarteriendrücken

vorliegt. Diese pathophysiologischen Zusammenhänge sind u. a. Grundlage der therapeutischen Konzepte.

Epidemiologische Bedeutung

Etwa 1–3 % aller Männer und Frauen über 60 Jahre leiden an einer Claudicatio intermittens, mit einer höheren Prävalenz beim männlichen Geschlecht (1). Die kumulative 5-Jahres-Letalitätsrate von Männern mit einer pAVK beträgt 5 bis 17 % und ist damit erheblich höher als in einer gleich alten Kontrollgruppe ohne pAVK (2). Die **Haupttodesursache stellt dabei die koronare Herzerkrankung dar** (3). Zwischen 7 und 17 % der Patienten versterben an zerebrovaskulären, etwa 10 % an anderen vaskulären Ereignissen (3–6) (Abbildung 1). Die Häufung von kardiovaskulären Ereignissen bei pAVK, auch im asymptomatischen Stadium, ist aus epidemiologischen Studien bekannt (7–12). Abbildung 2 verdeutlicht, dass für Prognose und Lebenserwartung eines Patienten mit Claudicatio intermittens die hohe Zahl systemischer kardiovaskulärer Ereignisse weitaus entscheidender ist als der lokale arteriosklerotische Prozess in den Extremitätengefäßen. Aus der hohen Koinzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und der pAVK leitet sich die herausragende Bedeutung der Beeinflussung von KHK-Risikofaktoren bei der Behandlung der pAVK ab.

Abbildung 1: Todesursachen von Patienten mit Claudicatio intermittens in Deutschland (Bundesamt für Statistik, nach TASC(3))

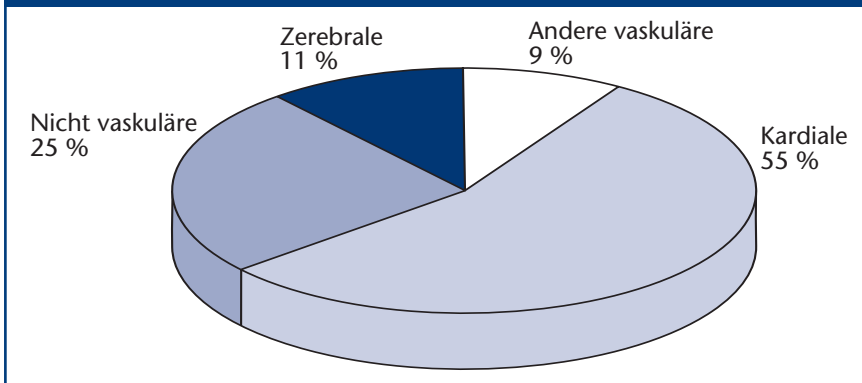


Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Fontaine

Stadium I	Beschwerdefreiheit
Stadium II	Claudicatio intermittens
Stadium III	Ruhschmerz
Stadium IV	Trophische Störungen (Nekrosen, Ulzeration, Gangrän)

Tabelle 2: Häufigkeit der arteriellen Verschlusslokalisation an oberer und unterer Extremität

Obere Extremität	10 %
Untere Extremität	90 %
Beckentyp	35 %
Oberschenkeltyp	50 %
Peripherer Typ	15 %

Definition und Klassifikation

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) umfasst verengende (stenosierende) und verschließende (okkludierende) Veränderungen der Aorta und der die Extremitäten versorgenden Arterien. Sie sind zu 95 % arteriosklerotisch bedingt.

Die restlichen Ursachen verteilen sich auf eine Reihe von entzündlichen Gefäßerkrankungen und embolische Gefäßverschlüsse. Symptomatische arteriosklerotische Durchblutungsstörungen der Arme oder Hände sind seltener. Zur klinischen Definition der arteriellen Verschlusskrankheit gehört neben der Angabe der

Lokalisation die Beschreibung der hämodynamischen Kompensation und des klinischen Schweregrades der Erkrankung.

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen lassen sich nach Schweregrad (Stadieneinteilung nach Fontaine, Tabelle 1) und Lokalisation (Verschluss-typ, Tabelle 2) klassifizieren.

Diagnostik

Anamnese und angiologische Untersuchung

Die Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) kann durch gezielte **Anamnese, körperliche Untersuchung, Pulspalpation** und **Auskultation** von Gefäßgeräuschen mit einiger Sicherheit wahrscheinlich gemacht bzw. ausgeschlossen werden. Die asymptomatische pAVK verursacht definitionsgemäß keine Beschwerden und ist deshalb nur durch eine klinische Untersuchung, nicht aber durch eine Anamneseerhebung zu erfassen. Bei der Claudicatio intermittens kommt es beim Gehen zu Schmerzen, die zum Stehenbleiben zwingen und sich unmittelbar nach dem Stehenbleiben wieder zurückbilden. Beim Gehen sind sowohl die schmerzfreie als auch die absolute Gehstrecke verkürzt. Die schmerzfreie Gehstrecke und Dauer der Erholung nach dem Stehenbleiben können als Maß für die Schwere der Durchblutungsstörung gewertet werden. Im

Fontaine-Stadium III treten Schmerzen bei Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen bereits im Liegen und überwiegend im Vorfuß auf. Beim Herabhängen der Beine kann durch Erhöhung des Perfusionsdruckes der Ruheschmerz wieder verschwinden. Im Stadium IV entwickeln sich als Folge der extremen Durchblutungsverminderung Nekrosen und/oder Ulzerationen meist im Bereich der Zehen, Vorfüße und Fersen. Von diesem Stadium IV ist das komplizierte Stadium Fontaine II zu unterscheiden, bei dem durch lokale Traumen (Fußpflege, Druckstelle) Nekrosen und Ulzerationen auftreten können, ohne dass die hämodynamischen Parameter denen einer kritischen Extremitätenischämie entsprechen.

Bei der körperlichen Untersuchung müssen die Pulse beidseitig im Seitenvergleich an der A. femoralis communis, A. poplitea, A. dorsalis pedis, A. tibialis posterior, A. radialis und A. ulnaris getastet werden. Gefäßgeräusche lassen Stenosen an der Arterie vermuten, beweisen sie aber nicht.

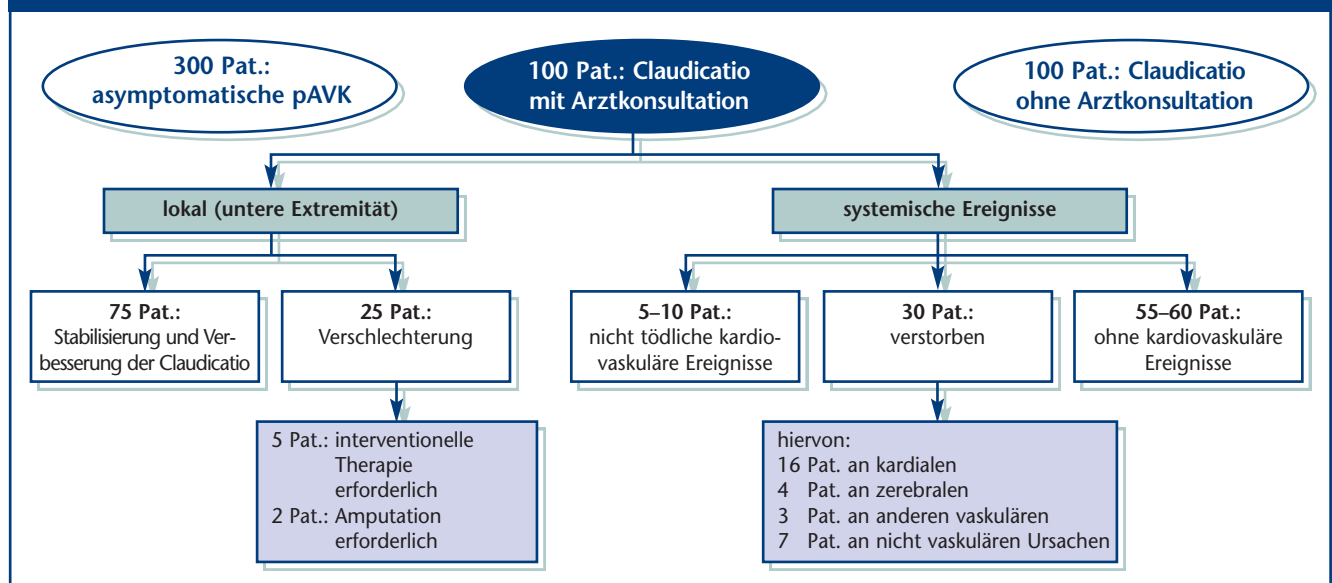
Apparative angiologische Untersuchung: Macht die klinische Untersuchung eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wahrscheinlich, sind zunächst weiterführende, nicht invasive Untersuchungen erforderlich, wie die Bestimmung der systolischen Knöchelarteriendrucke mit der Ultraschall-dopplermethode, Oszillografie, Duplex-

sonografie und in schweren Stadien einer Durchblutungsstörung die transkutane Sauerstoffpartialdruckbestimmung am Fußrücken.

Die in der Praxis einfach durchzuführende Bestimmung der Knöchelarteriendrucke ist auch geeignet, eine asymptomatische pAVK nachzuweisen (10–12). Eine asymptomatische pAVK liegt vor, wenn der Knöchel-Arm-Index $\leq 0,9$ ist und eine Claudicatio intermittens, ein Ruheschmerz oder ein Ulkus fehlen. Normal sind Knöchel-Arm-Indizes von $> 0,9$. Der Knöchel-Arm-Index wird durch Bestimmung des systolischen Armblutdruckes nach Riva-Rocci und des systolischen Blutdruckes an der A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis mit der Ultraschall-Dopplertechnik bestimmt. Er errechnet sich durch Division des systolischen Knöchelarteriendruckes durch den systolischen Oberarmblutdruck. Da es sich um einen Quotienten handelt, gibt es keine Dimension.

Die **Angiografie** soll nur gezielt nach vorangegangener nicht invasiver angiologischer Diagnostik und unter definierter Fragestellung durchgeführt werden. Vor einer Angiografie sollten Laborwerte überprüft werden (Gerinnungsparameter, Nierenfunktion, Blutbild, Elektrolyte, bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung TSH, T_3 , T_4). Die Angiografie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden!

Abbildung 2: Prognose von Patienten (Pat.) mit Claudicatio intermittens in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (nach TASC (3))



Indikationsstellung zur Therapie

Die Behandlung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist indiziert, wenn

- die **Gehleistung** des Patienten so vermindert ist, dass Aktionsradius und Lebensqualität erheblich reduziert sind,
- **Ruheschmerzen** vorliegen,
- ein **Ulkus** bzw. eine **Gangrän** bestehen und eine **Amputation** droht.

Therapieziele

Fontaine-Stadium I–IV

- Beeinflussung von Risikofaktoren zur Reduktion der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Letalität
- Beseitigung oder Verringerung der Arterioskleroseprogredienz und damit Verhütung von Gefäßstenosen, -verschlüssen und Amputationen

Fontaine-Stadium II

- Verbesserung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke
- Abheilung von Ulzerationen bei kompliziertem Stadium II

Fontaine-Stadium III/IV

- Beseitigung oder Verminderung der Ruheschmerzen
- Abheilung von Nekrosen/Gangrän
- Erhalt der Extremitäten (Reduktion der Amputationsfrequenz)

Stadium I

Nicht medikamentöse und medikamentöse Therapie

Im pAVK-Stadium I ist die Behandlung der **Risikofaktoren** (13) (Sekundärprävention) einer Arteriosklerose (Tabakabhängigkeit, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus, evtl. einer Hyperhomozysteinämie) zurzeit das einzig adäquate Therapieprinzip (s. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Tabakabhängigkeit (14), arterieller Hypertonie (15), Fettstoffwechselstörungen (16) und Diabetes mellitus (17)).

 Ob im Stadium I eine **medikamentöse Behandlung** mit Throm-

bozytenfunktionshemmern, Antikoagulanzen, Heparinen, vasoaktiven Substanzen, einem **Gehtraining** und **physikalischen Maßnahmen** sinnvoll ist, wurde bisher in klinisch relevanten Studien nicht beantwortet. Der Wert solcher Maßnahmen ist für die **asymptomatischen Gefäßverschlüsse und -stenosen** nicht belegt.

Es ist zurzeit auch offen, ob im Fontaine-Stadium I **weiterführende Maßnahmen** wie eine operative Frühintervention, eine Angioplastie, systemische oder lokale Lyse sinnvoll sind, weil jede invasive bzw. semiinvasive Intervention zu Komplikationen führen kann und mit Letalitätsquoten belegt ist.

Stadium II

Nicht medikamentöse und medikamentöse Therapie

Beeinflussung von Risikofaktoren

Die erhöhte kardiovaskuläre Letalität bei Patienten mit Claudicatio intermittens erfordert eine konsequente Behandlung der hierfür als Risikofaktoren geltenden Erkrankungen (13) (s. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Tabakabhängigkeit (14), arterieller Hypertonie (15), Fettstoffwechselstörungen (16) und Diabetes mellitus (17)).

Rauchen ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren und sollte insbesondere bei Patienten mit pAVK mit Nachdruck bekämpft werden. pAVK-Patienten, die das Rauchen fortsetzen, sind deutlich gefährdeter bezüglich der Progression ihrer Verschlusskrankheit sowie der Entstehung eines Herzinfarkts bzw. eines Schlaganfalls. Auch Gehleistung und Amputationsraten korrelieren bei pAVK-Patienten direkt mit der Fortsetzung des Zigarettenkonsums (14;18;19).

Ein **LDL-Wert** von 100 mg/dl oder weniger ist anzustreben.

Bei Patienten mit **Diabetes mellitus** und pAVK muss der Blutzucker normnah eingestellt werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit pAVK und einer gleichzeitigen diabetischen Neuropathie. Diese Patienten müssen hinsichtlich des diabetischen Fußsyndroms eingehend geschult und überwacht werden.

Der **Bluthochdruck** muss konsequent behandelt werden, obwohl bei einigen Patienten durch eine starke Blutdrucksenkung die Gehleistung kurzfristig verschlechtert werden kann. Bei einer kritischen Extremitätenischämie (Fontaine-Stadium III und IV) sollte eine Blutdrucksenkung langsam erfolgen, um die bereits in Ruhe nicht ausreichende Perfusionssituation nicht weiter zu verschlechtern (2). Betarezeptorenblocker verschlechtern in der Regel bei Claudicatio-Patienten die Gehleistung nicht (3).

Übergewicht sollte normalisiert werden, da es Einfluss auf weitere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen hat (20;21).

Gehtraining

Effektives Gehtraining kann auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Es ist einmal in ambulanten kontrollierten Trainingsgruppen zweimal pro Woche über 1 bis 1½ Stunden unter krankengymnastischer und/oder ärztlicher Kontrolle auf dem Laufband oder in der Ebene mit einem Metronom möglich. Für das Heimtraining (Therapieempfehlung ohne regelmäßige Kontrolle) ist dem Patienten anzuraten, dass er 3–5 mal pro Woche regelmäßig bis zu einer Stunde entweder 3 x 20 Minuten oder 2 x 30 Minuten rasch gehen soll, bis erste Schmerzen in der Wade einsetzen. Bei Beginn der Schmerzen ist das Gehen zu unterbrechen und nach etwa 5 Minuten erneut aufzunehmen. Gehtraining ist bei Claudicatio intermittens lebenslang durchzuführen, wenn keine Verschlechterung der pAVK eintritt.

Die Entscheidung, ob neben der Behandlung der Risikofaktoren einer Arteriosklerose im Fontaine-Stadium II eine weitere Therapie notwendig und sinnvoll ist, hängt – unabhängig von der absoluten Gehleistung – davon ab, in welchem Umfang Claudicatio-Beschwerden individuell zu einer beruflichen und/oder privaten Behinderung führen und damit die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken. Das ist in der Regel bei schmerzfreien Gehstrecken von weniger als 200 bis 300 m der Fall (2).

Im Stadium II der arteriellen Verschlusskrankheit besteht zunächst keine Ulkus- oder Amputationsgefahr für die Extremität. Entscheidend ist auch hier die umfassende Behandlung der vasculären Risikofaktoren. Dieser Sachverhalt ist dem Patienten wegen häufig bestehender Ängste, sich einer Operation oder Katheterbehandlung unterziehen zu müssen oder gar das Bein zu verlieren, klarzumachen. Grundsätzlich sollte neben der Behandlung der Risikofaktoren ein konsequentes und dauerhaftes Gehtraining im Rahmen organisierter pAVK-Gruppen angestrebt werden, wenn keine rekanalisierenden Therapieverfahren infrage kommen. Die einfache Aufforderung, regelmäßig zu gehen, genügt in der Regel nicht, um ein effektives Gefäßtraining durchzuführen. Für das Gehtraining ist der therapeutische Nutzen belegt (22–26). Ein Gehtraining ist indiziert, wenn Arterienverschlüsse bzw. -stenosen im Becken- und Beinbereich vorliegen, keine kardiorespiratorische Insuffizienz, keine orthopädischen und keine gravierenden neurologischen Krankheitsbilder gleichzeitig bestehen (2).

Nach Meta-Analysen (26–30) konnte nach 3–12 Monaten Training eine durchschnittliche Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke gegenüber Kontrollgruppen um 66–78 % erreicht werden.

Allerdings haben Studien (31;32) gezeigt, dass ein Gehtraining nicht bei allen Patienten wirksam und möglich ist. Bei etwa einem Drittel aller Patienten mit einer Claudicatio intermittens kann ein Bewegungstraining u. a. wegen dieser Erkrankungen nicht durchgeführt werden, ein weiteres Drittel ist für ein Bewegungstraining geeignet, dazu aber nicht bereit, und nur etwa ein Drittel aller Patienten kann in eine kontrollierte Bewegungstherapie eingeschlossen werden (31). Für viele Patienten mit einer Claudicatio intermittens wird das Gehtraining nicht als Basistherapie durchgeführt; die Responderrate liegt deutlich niedriger als bisher angenommen wurde (32).

Wesentliche Kriterien für den **Wirksamkeitsnachweis** von Arzneimitteln mit der Indikation pAVK sind Verbesserungen von


- Gehstrecke und
- Quality of Life.


Thrombozytenfunktionshemmer

In Deutschland sind als Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und Ticlopidin im Handel.

Mit dem Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern bei pAVK werden zwei therapeutische Ziele verfolgt:


1. Reduktion der hohen koexistenten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (s. Epidemiologische Bedeutung, S. 5),
2. Verminderung der atherothrombotischen Progression, auch nach interventioneller und operativer Therapie (PTA, Bypass).

 Für **Acetylsalicylsäure (75–325 mg/Tag)** kann bei Hochrisikopatienten mit pAVK und anderen kardiovaskulären Grunderkrankungen anhand der weitgehend konsistenten Ergebnisse mehrerer Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien, insbesondere der Antiplatelet Trialists' Collaboration, die Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vasculären und der Gesamtmortalität als gut belegt angesehen werden (Sekundärprävention) (33–36).

 Die Datenlage zur Beeinflussung der **natürlichen Progression** einer pAVK einschließlich der **Primärprävention** durch ASS ist unzureichend (3). Während in einer kontrollierten Studie mit 990 mg/Tag ASS eine signifikante Differenz angiografischer Befunde gegenüber Placebo gefunden wurde (37), erbrachte eine weitere Studie mit 330 mg/Tag ASS gegenüber Placebo weder bei qualitativer noch bei semiquantitativer Auswertung einen signifikanten Unterschied in der angiografischen Befundung (38). Ergebnisse klinischer oder funktioneller Untersuchungen (z. B. Gehstrecke) wurden nicht vorgelegt.

Die Wirkung einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern, insbesondere ASS zur **Prophylaxe von Restenosen** nach interventioneller Therapie in den verschiedenen Gefäßregionen ist gut belegt (39). Zur Wirkung von ASS für die Verschlussprophylaxe nach PTA (40–45) oder operativen Revaskularisationen (46–55) **bei der**

pAVK liegen nur zum Teil placebo-kontrollierte Studien vor, bei denen zumeist ASS in Kombination mit Dipyridamol verwendet wurde. Neben signifikanten Reduktionen von Reverschlüssen gibt es auch Untersuchungen, bei denen bei ASS gegenüber Placebo keine Wirkung auf Parameter wie Knöchel-Arm-Index oder angiografische Befunde nach Revaskularisationen gesehen wurde. Obwohl sich aus der unsicheren Datenlage derzeit noch keine eindeutige Empfehlung ableiten lässt, ist wahrscheinlich, dass ähnlich wie bei koronaren oder supraaortalen Gefäßen eine Behandlung mit ASS sinnvoll ist. Für die femoro-popliteale Region zeigte sich, dass die Nachbehandlung nach PTA mit einer niedrigen ASS-Dosis (100 mg/Tag) einer Hochdosierung (1000 mg/Tag) gleichwertig ist (45). Wegen der geringeren unerwünschten Wirkungen ist die niedrigere Dosis von ASS zu bevorzugen.

 Die Wirksamkeit von **Clopidogrel** im Vergleich zu Acetylsalicylsäure wurde in der CAPRIE-Studie (56) an 19185 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen über einen Beobachtungszeitraum von ein bis drei Jahren untersucht. Davon hatten 6452 Patienten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit als Einschlusskriterium. Im **Gesamtkollektiv** fand sich hierbei für den **kombinierten Endpunkt** (ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulär bedingter Tod) unter Clopidogrel (5,32 %) im Vergleich zu ASS (5,83 %) eine geringfügige, aber statistisch signifikante ($p = 0,043$) Reduktion des absoluten Risikos (0,51 %). Bei Betrachtung der **einzelnen Endpunkte** ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen. Für die präspezifizierte **Subgruppe** der 6452 Patienten, deren Einschlusskriterium eine **pAVK** war, waren die entsprechenden Inzidenzen für den kombinierten Endpunkt 3,71 % mit Clopidogrel und 4,86 % mit ASS, wobei sich der signifikante Unterschied ($p = 0,0028$) wesentlich von der Reduktion nicht tödlicher Herzinfarkte bei Bezug auf Patientenjahre herleitet. Bei Betrachtung der weiteren Endpunkte (tödliche Herzinfarkte, Schlaganfälle, weitere vaskulär bedingte Todesfälle) oder bei Bezug der nicht tödlichen Herz-

infarkte auf die absolute Patientenzahl fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen.



Für Clopidogrel liegen keine klinischen Studien vor, die eine Wirksamkeit auf die Progression der peripheren Stenosen und Arterienverschlüsse oder auf die Restenose-raten nach Revaskularisierungsmaßnahmen zeigen.



Ticlopidin senkte bei Claudicatio-Patienten nach den Ergebnissen der STIMS-Studie das Risiko eines Schlaganfalles sowie das Risiko eines tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarktes im Vergleich zu Placebo (3;57).

Die Anwendung von Ticlopidin wird durch z. T. schwere hämatologische Nebenwirkungen bis hin zur Agranulozytose eingeschränkt, insbesondere da alternative Substanzen mit geringerem Nebenwirkungspotential zur Verfügung stehen.

Zusammenfassung

- Wegen des hohen kardiovaskulären Risikos sollte jeder pAVK-Patient mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden, sofern dafür keine Kontraindikation vorliegt (3;4;58).
- Dies gilt sowohl für das Stadium der Claudicatio intermittens als auch für die kritische Extremitätenischämie. Inwieweit im asymptomatischen Stadium der pAVK Thrombozytenfunktionshemmer die Progression der peripher-arteriellen Verschlusskrankheit beeinflussen, ist bislang offen, weil Interventionsstudien dazu fehlen. Thrombozytenfunktionshemmer erscheinen aber zur Reduktion des bereits in diesem Stadium erhöhten kardiovaskulären Risikos oder zur Behandlung der oft gleichzeitig bestehenden koronaren und supra-aortalen Erkrankungen sinnvoll.
- Bei praktisch gleicher Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ist die kostengünstigere Alternative zu bevorzugen. Bei Kontraindikationen für oder Unverträglichkeiten von ASS ist Clopidogrel indiziert (59). Auch

Berichte zum Auftreten mehrerer Fälle einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (Moscowitz-Syndrom (60)) im Zusammenhang mit Clopidogrel unterstreichen die Bevorzugung von ASS als Therapeutikum der ersten Wahl.

- Für eine **Kombination** von ASS und Clopidogrel liegen bei der pAVK bislang keine Untersuchungen vor, die einen besseren therapeutischen Effekt belegen als bei Verwendung einer der Substanzen allein.
- Belege zur primärpräventiven Wirksamkeit bei pAVK liegen für keinen Thrombozytenfunktionshemmer vor.

Antikoagulation

Orale Antikoagulanzen, von denen bekannt ist, dass die Rate appositioneller Thrombosen, nicht aber die Zahl arterieller Gefäßstenosen, signifikant vermindert werden kann, haben wegen der möglichen Komplikationen und der Vielzahl gravierender Kontraindikationen nur einen beschränkten Stellenwert. Eine Antikoagulantientherapie bei pAVK-Patienten ist nur indiziert in der **Rezidivprophylaxe kardialer Embolien**, als Begleitmedikation während **Lysebehandlungen** sowie bei **arteriellen Verschlüssen mit überwiegend thrombotischer Komponente**. Bei arterieller Verschlusskrankheit durch Cholesterinembolien sind sie kontraindiziert. In der Rezidivprophylaxe nach Bypassoperationen und Thrombendarteriektomien werden sowohl Antikoagulanzen wie auch Thrombozytenfunktionshemmer angewendet. In Akutsituationen, bei kurzfristiger Anwendung sowie bei Problemen mit oralen Antikoagulanzen wird primär Heparin verwendet; bei längerdauernder Gabe werden in der Regel orale Antikoagulanzen eingesetzt.

Gefäßwirksame Substanzen

Zur Behandlung von peripher-arteriellen Durchblutungsstörungen stehen zahlreiche sog. vasoaktive Substanzen zur Verfügung, wobei der Nachweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit nach neueren Kriterien zumeist nicht hinreichend geführt ist (1;152;155).

Nur zu Naftidrofuryl liegen klinische Studien jüngerer Datums vor, die den methodischen Anforderungen moderner Prüfrichtlinien weitgehend gerecht werden.

Der Nachweis einer Verbesserung der Gehstrecke als wichtigstem Wirksamkeitskriterium im Stadium II wird unter extremen Belastungsbedingungen auf dem Laufband bei einer Steigung von 12 % und einer Laufgeschwindigkeit von 3 km/Std. erreicht. Die auf dem Laufband gemessenen und oben aufgeführten Gehstrecken bedeuten im Alltag bei normalem Schrittempo eine Verbesserung um das Zwei- bis Dreifache (75).



Auf der Grundlage der arithmetischen Mittelwerte und Intention-to-Treat-Auswertung konnte in der NCIS-Studie nach 6 Monaten Behandlung mit **Naftidrofuryl** unter Abzug des Placebo-Effektes eine signifikante Zunahme sowohl der schmerzfreien als auch der maximalen Gehstrecke von 137 m gezeigt werden (64). In der APIEC-Studie kam es nach 12 Monaten Behandlung mit Naftidrofuryl ebenfalls zu einer deutlichen Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke (63). Auch die publizierte Darstellung der Ergebnisse anhand geometrischer Mittelwerte ergab in beiden Studien signifikante Vorteile von Naftidrofuryl sowohl für die schmerzfreie als auch die maximale Gehstrecke.

Für **Alprostadil** liegen keine klinischen Studien vor, die eine Wirksamkeit im Stadium II nach Fontaine hinreichend belegen. Zu Alprostadil finden sich Ergebnisse mit günstigen Wirkungen auf die Gehstrecke aus mehreren Studien (65;66;70–74;156–159) und Metaanalysen (160;161), die jedoch aufgrund methodischer Defizite der oben zitierten Originalstudien nicht als belegend für eine Wirksamkeit im Stadium II angesehen werden können. Alprostadil ist zudem nicht für die Behandlung der pAVK im Stadium II zugelassen.



Für **Pentoxifyllin** liegen kontrollierte klinische Studien sowohl für die i. v.-Gabe als auch für die orale Applikation vor (76–80). Sowohl bei

intravenöser als auch bei oraler Applikation werden zwar Gehstreckenzunahmen, aber auch fehlende Gehstreckenverbesserungen (81) beschrieben. Für Pentoxifyllin stehen neuere Untersuchungen gegenwärtig aber aus, sodass offen bleibt, ob Pentoxifyllin als wirksame Substanz angesehen werden kann.



Für **weitere »Vasoaktiva«** wie z. B. auch Buflomedil fanden sich bei Patienten mit Claudicatio intermittens in verschiedenen Untersuchungen statistisch signifikante bzw. grenzwertig signifikante Unterschiede zur Plazebogabe. Weil für Buflomedil nach den neuen Prüfrichtlinien (152) weder für die intravenöse noch die orale Applikationsform in den letzten 13 Jahren Studien vorgelegt wurden, ist die therapeutische Wertigkeit dieser Substanz nicht mehr zu beurteilen. Viele der klinischen Studien zu vasoaktiven Substanzen zeigen darüber hinaus methodische Unzulänglichkeiten (z. B. uneinheitliche diagnostische und Outcome-Kriterien, oft kleine Patientenzahlen, z. T. kurze Studiendauer, unbekannte Randomisierung, Verdacht auf Publication Bias) und sind daher hinsichtlich ihrer Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten (1;82). Wirksamkeitsnachweise nach neuen Prüfrichtlinien (61;62;152) liegen für viele Vasoaktiva nicht vor.

Zusammenfassung

- Orale vasoaktive Substanzen mit gesicherter Evidenz sollten nur den Patienten verordnet werden, bei denen eine extrem kurze Wegstrecke von weniger als 200 m vorliegt, ein Gehtraining z. B. durch orthopädische oder neurologische Erkrankungen nicht durchgeführt werden kann und eine Katheterdilatation bzw. Operation nicht infrage kommen (s. a. Tabelle 3).

Weitere Arzneimittel



Für andere vasoaktive Substanzen wie **Nikotinsäurederivate** und **Ginkgo biloba** liegen jetzt kontrollierte prospektive Studien vor, die keine Wirksamkeit auf die absolute und

Tabelle 3: Kriterien für den Einsatz vasoaktiver Wirkstoffe (Tabelle 4) im Stadium II nach Fontaine

Ein Therapieveruch mit vasoaktiven Wirkstoffen erscheint gerechtfertigt

bei:

- gesicherter pAVK (Femoral-/ Unterschenkelarterienverschlüsse mit Knöchelarteriendrücken: A. dors. ped., A. tib. post. > 60 mmHg)
- fehlender Durchführbarkeit von Gehtraining oder anderen Therapiemöglichkeiten und
- erheblicher Minderung der Lebensqualität (Reduktion der schmerzfreien Gehstrecke < 200 m)

nicht bei:

- manifeste Herzinsuffizienz
- Beckenarterienverschluss

schmerzfreie Gehstrecke bei Claudicatio intermittens zeigen (1;83–87). Für Ginkgo biloba gibt es zwar eine Reihe von Publikationen mit Zunahme der Gehstrecke gegenüber Plazebo (88–95), diese Arbeiten sind jedoch methodisch nicht überzeugend (Unterschiede in Patientenzahl, Behandlungsdauer, Dosierungen, Patientenalter, Ausgangsgehstrecken (84)). Methodische Defizite und mangelhafte Vergleichbarkeit der einzelnen Studien können auch nicht durch eine metaanalytische Zusammenfassung kompensiert werden (96). Diese Arzneimittel können daher nicht zur Therapie der Claudicatio empfohlen werden.

Alpharezeptorenblocker, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ und ACE-Hemmer sind weder zur Behandlung bei Claudicatio intermittens zugelassen, noch haben sie sich in randomisierten klinischen Studien in dieser Indikation als wirksam erwiesen (97–99).

Seit 1953 wurden sechs randomisierte Studien zur Wirksamkeit von **Vitamin E** bei Claudicatio intermittens-Patienten publiziert. Obwohl einige Studien im Trend günstige Ergebnisse ergaben, reichen die Befunde nicht aus, Vitamin E in der primären und sekundären Prävention der pAVK zu empfehlen. In der HOPE-Studie beeinflusste eine Vitamin-E-Zusatzbehandlung (400 I. U. über im Mittel 4,5 Jahre) im Vergleich zu Plazebo die Claudicatio-

Inzidenz und Amputationsraten nicht (100–102).



Einige neuere epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass erhöhte **Homozystein**-Konzentrationen ein Risikoindikator für die Entstehung einer pAVK sein können, vor allem bei Patienten vor dem 50. Lebensjahr (3). Interventionsstudien (zur Beeinflussung der Progression der pAVK, der Komorbidität und der Mortalität) bei Patienten mit Hyperhomozysteinämie liegen jedoch noch nicht vor.



Auch für **Knoblauch**-Präparate finden sich keine hinreichenden Daten, die eine präventive oder therapeutische Gabe bei pAVK rechtfertigen würden (103).

Weitere therapeutische Verfahren

Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Die PTA ist bei kurzen isolierten Stenosen und Verschlüssen (3–5 cm) im Bereich der Beckenarterien, der A. femoralis superficialis und A. poplitea sinnvoll einzusetzen, wenn die Gehstrecke erheblich verkürzt ist; in Einzelfällen können auch Verschlüsse über 10–20 cm rekanalisiert werden. In Abhängigkeit von der Lokalisation des Verschlusses kann die Implantation eines Stents sinnvoll sein. Das gilt im Bereich der A. iliaca communis und A. iliaca externa bei komplexen exzentrischen und ulzerösen

Stenosen im Bereich der Beckenstrombahn. Bisherige vergleichende Untersuchungen von PTA und Gehtraining zeigen, dass Patienten mit Stenosen im **femoro-poplitealen** Bereich in der ersten Zeit von der PTA profitieren können, während langfristig (nach 15–24 Monaten) keine hinreichende Überlegenheit für Gehstreckenverbesserung, Knöchel-Arm-Index oder Lebensqualität gegenüber einem Gehtraining gesichert werden konnte (3;104–107). Bei **aorto-iliakalen** Stenosen ist von überlegenen Resultaten bei Anwendung der PTA mit und ohne Implantation eines Stents auszugehen (3;104).

Thrombolyse

Bei chronisch-arterieller Verschlusskrankheit ist sowohl systemisch als auch lokal intraarteriell über selektive Katheterverfahren eine Thrombolyse arterieller Gefäßverschlüsse möglich. Der Erfolg hängt wesentlich von der Dauer und der Verschlusslokalisation ab, über die ein arterieller Gefäßverschluss bereits besteht.

Operation

Ist eine Verbesserung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke weder durch Trainings- noch durch angioplastische Maßnahmen erreichbar, kommt im Einzelfall eine operative Rekonstruktion infrage, insbesondere bei Aorten- und doppelseitigen Iliaca-Verschlüssen bzw. hochgradigen Stenosen. Zurückhaltung gegenüber operativen Maßnahmen im Stadium II der pAVK ist dadurch begründet, dass in diesem Stadium keine Amputationsgefahr droht, die Funktionstüchtigkeit (Offenheitsraten) rekonstruierter Gefäßsegmente oder angelegter Überbrückungen (Bypass) zeitlich begrenzt ist, nach einem Wiederverschluss die klinische Situation häufig ungünstiger sein kann als zuvor und operative Verfahren prinzipiell mit einer Mortalität belastet sind.

Stadium III/IV

Hier ist grundsätzlich die klinische Indikation für lumeneröffnende Maßnahmen gegeben. Infrage kommen die operative Revaskularisation und die angioplastische Intervention. Eines dieser Verfahren wird angewendet, wenn

eine zufrieden stellende allgemeine und lokale Operabilität vorliegt. Dabei ist in Abhängigkeit von örtlichen Möglichkeiten, von ärztlichen Erfahrungen, der Länge des Gefäßverschlusses bzw. der Stenose, der Verschlussdauer, der hämodynamischen Ausgangssituation, der Gefäßmorphologie (aneurysmatische/stenosierende Arteriosklerose) sowie von den verfahrenstypischen Risiken und der Qualität einer interdisziplinären Zusammenarbeit zu entscheiden, ob primär gefäßchirurgische Maßnahmen oder eine Katheterdilatation bzw. eine selektive oder systemische Thrombolyse durchgeführt werden. Häufiger sind Kombinationen dieser Verfahren nötig und möglich. Trotz der erheblichen Fortschritte, die hierbei in den letzten Jahren erzielt wurden, können viele Patienten nicht entsprechend behandelt werden. Für diese Patienten bleibt nur eine konservative medikamentöse Behandlung, insbesondere dann, wenn die Alternative eine drohende Amputation ist.

Nicht medikamentöse und medikamentöse Therapie

Beeinflussung von Risikofaktoren

Auch bei fortgeschrittener pAVK ist eine intensive Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren von größter Bedeutung. Dies gilt vor allem für das **Zigarettenrauchen**. Sowohl nach der Anlage von Venenbypassen als auch bei Kunststoffbypassen ist die Offenheitsrate bei Nichtrauchern deutlich höher als bei Rauchern. In zwei Studien lag die Amputationsrate bei Rauchern mit kritischer Ischämie zwischen 11 % und 23 %, im Vergleich dazu zwischen 0 % und 10 % bei Patienten, die das Rauchen eingestellt hatten (19).

Für die Behandlung des Diabetes mellitus und von Fettstoffwechselstörungen gelten grundsätzlich dieselben Richtlinien wie im Stadium der Claudicatio intermittens.

»Relative« Bettruhe

Bei Kranken in den Stadien III oder IV kann durch Gehen und die damit verbundene Erhöhung des Durchblutungsbedarfs der Unterschenkelmuskulatur die Hautdurchblutung der distalen und akralen Extremitätenpartien (distaler

Unterschenkel, Fuß, Zehen) reduziert oder gar völlig aufgehoben werden. Bettruhe ist somit notwendig, um die akrale Haut- und Muskeldurchblutung nicht weiter zu vermindern.

Lagerung

Die betroffene Extremität muss so gelagert werden, dass das Beingewicht gleichmäßig und weich verteilt und dadurch die Ferse entlastet wird. Eine Wattlepolsterung unter beiden Unterschenkeln, sodass die Füße überstehen und die Fersen »frei schweben«, hat sich bewährt. Nicht selten finden sich im Rahmen der angiologischen Konsiliartätigkeit oder in der angiologischen Ambulanz Patienten, die in Unkenntnis dieser Vorsorgemaßnahme ausgedehnte Fersennekrosen haben, die gelegentlich weder vom Arzt noch vom Pflegepersonal oder vom Patienten selbst bemerkt worden sind. Weiter ist es sinnvoll, das Fußende des Bettes um 20–30° nach unten zu neigen und, wenn möglich, den Oberkörper erhöht zu lagern. Am besten gelingt dies mit dreiteiligen Betten (»Herzbetten«). Hierdurch wird die hydrostatische Druckdifferenz zwischen Herzebene und Fuß vergrößert, wodurch es peripher zu einer für den ischämischen Bereich günstigen Blutumverteilung kommt.

Lokalbehandlung im Stadium IV

Die instrumentelle Säuberung ischämischer Ulzera hat entscheidenden Einfluss auf den klinischen Verlauf. Die regenerative Potenz eines ischämischen Defektes ist hochgradig eingeschränkt und wird bereits durch Störfaktoren, die eine unter normalen Durchblutungsbedingungen ablaufende Wundheilung nicht beeinträchtigen würden, empfindlich gehemmt oder gar ausgelöscht. So ist es notwendig, täglich mit »kleinem Besteck« (Pinzette, Schere, Skalpell, Sonde etc.) den Defektbereich zu revidieren.

Hierzu gehören im Einzelnen:

- Täglicher Bandwechsel
- Abtragung nekrotischer Gewebeteile
- Fahndung nach Eiterretentionen, die sich häufig durch eine lokale Druck- (Entzündungs-) Schmerzhaftigkeit vermuten lassen.

- Zurückschneiden oder Entfernen des Zehennagels bei subungualer Retention, Entfernen fibrinöser, glasiger Beläge, die sich gerne auf granulierenden Wunden bilden. Zu ihrer Verhütung ist der Defektbereich feucht zu halten, z. B. mit einem transparenten Gel.
- Wundreinigung durch lokal aufzubringende enzymatisch und/oder osmotisch aktive Substanzen. Hydrokolloid-Verbindungen können sinnvoll sein (108;109). Bei ausgeprägtem Ulkus ggf. Einsatz steriler Maden (»Biochirurgie«) (110;111).
- Antibiotika (s. u.)

Thrombozytenfunktionshemmer

Die Wirksamkeit von Thrombozytenfunktionshemmern ist für die Stadien III und IV in prospektiven Studien bislang nicht geprüft worden. Weder in den Untersuchungen der Antiplatelet Trialists' Collaboration noch in der CAPRIE-Studie wurden Patienten mit kritischer Extremitätenischämie eingeschlossen (112;113).

Dennoch erscheint die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern im Stadium III und IV genauso indiziert wie im Stadium II, um sowohl begleitende atherothrombotische Ereignisse anderer Gefäßbezirke zu reduzieren als auch die Progression der Durchblutungsstörung der peripheren Gefäße zu stoppen.

Antikoagulation

Es liegen keine Studien mit Antikoagulation vor, in die ausschließlich Patienten im Stadium III und IV aufgenommen worden sind (114;115).

Eine pAVK im Stadium III und IV stellt per se keine Indikation für eine orale Antikoagulation dar. Der immobilisierte Gefäßpatient mit Ruheschmerzen und/oder Gangrän bedarf jedoch der Gabe von **subkutanem Heparin** zur Thromboseprophylaxe (unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin).

Orale Antikoagulation verbesserten die Langzeit-Offenheitsrate bei Patienten mit infrainguinalem Bypass (116). Diese Befunde müssen allerdings durch weitere prospektive Untersuchungen bestätigt werden.

Gefäßwirksame Substanzen

Für **Prostanoide** (z. B. Alprostadil = PGE₁, Iloprost = PGI₂) liegen mehrere klinische Studien zur Behandlung der kritischen Extremitätenischämie vor (117–121;123;124;126–131;133–135;137;144–151). Die unter Therapie und in der Nachbeobachtungszeit gefundenen Wirkungen zu Ruheschmerz und Ulkusheilung können aufgrund verschiedener methodischer Mängel aller dieser Studien (z. T. kein konfirmatorischer Ansatz, offenes Studiendesign, fehlende Einlaufphase, keine Angaben zu Randomisierung, Ein- und Ausschlusskriterien, Begleittherapie und Streuparameter; einseitige Anwendung von Signifikanztests, Nichtberücksichtigung multiplen Testens, nicht nachvollziehbare Ergebnisse, hohe Ausfallraten etc.) und Inkonsistenz der Ergebnisse nicht als hinreichender Nachweis der Wirksamkeit gemäß der vom CPMP 2002 aufgestellten Kriterien (152) angesehen werden. Insbesondere lässt sich aus der in der Regel nicht differenzierenden Darstellung der Ergebnisse von partieller und vollständiger Ulkusheilung als kombiniertem Endpunkt kein Beleg für eine komplette Ulkusheilung, wie vom CPMP gefordert, ableiten. Ergebnisse aus Langzeitstudien zur Prävention, die für Prostanoide eine Reduktion von Amputationsraten als primärem Endpunkt belegen, liegen nicht vor.

Diese Limitierungen, die sich einmal aus der unzureichenden Berücksichtigung allgemeingültiger biometrischer Kriterien herleiten, z. T. aber auch durch den Entstehungszeitpunkt der Studien vor Veröffentlichung der aktuellen CPMP-Richtlinie (152) zu erklären sind und sicher nicht nur ein Problem der Arzneimittelstudien im Rahmen der pAVK darstellen, sind allerdings auch durch eine nachträgliche, metaanalytische Auswertung nicht kompensierbar (153;154).

Ein unzureichender Wirksamkeitsnachweis für Prostanoide nach den CPMP-Kriterien bedeutet andererseits nicht, dass sie therapeutisch unwirksam sind. Gute klinische Erfahrungen, die bei der Anwendung von Prostanoiden im Fontaine-Stadium III/IV zweifellos vor-

liegen, stützen eine Anwendung bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, bei denen gefäßchirurgische oder angioplastische Maßnahmen nicht indiziert sind oder nicht wirksam waren. Iloprost ist in Deutschland nur für die Behandlung der Thrombangitis obliterans zugelassen s. a. Abschnitt »Thrombangitis obliterans«, S. 15).

Für weitere gefäßwirksame Arzneimittel wie **Pentoxifyllin**, **Buflomedil** oder **Naftidrofuryl** liegen keine validen Wirksamkeitsnachweise für die Stadien III und IV nach Fontaine vor.

Diese Substanzen sollten im Stadium III /IV der pAVK nicht zur Anwendung kommen.

Analgetika

Dem reinen ischämischen Ruheschmerz im Stadium III können sich Schmerzen anderer Ursachen hinzugesellen: im Rahmen der diabetischen Polyneuropathie, Entzündungsschmerzen, Wundschmerzen etc.

Medikamentös werden Nicht-Opioid-Analgetika, bei Bedarf Opioid-Analgetika, eingesetzt.

Periduralanästhesie

Ist die Therapie mit Analgetika nicht ausreichend, hat sich in Einzelfällen die temporäre Periduralanästhesie bewährt. In entsprechender Höhe des Periduralraums wird ein Periduralkatheter platziert und als Dauerkatheter über Tage (bis Wochen) belassen. Nach Bedarf können Substanzen injiziert werden (z. B. Bupivacain), um Schmerzfreiheit zu erzielen. Die Analgesie des gesamten Beines sowie eine gewisse motorische Schwäche müssen in Kauf genommen werden.

Behandlung von Ödemen

Patienten im Stadium III und IV der arteriellen Verschlusskrankheit haben nicht selten Ödeme im Bereich des betroffenen Vorfußes, Fußrückens oder gar distalen Unterschenkels.

Die Ursachen sind:

- hydrostatisch durch schmerzlindernde Hängeposition des erkrankten Beines
- entzündlich

■ eine pathologische Erhöhung der Kapillarpermeabilität, die Folge der Ischämie oder entzündlicher Vorgänge sein kann

Ödeme bedeuten vergrößerte Diffusionsstrecken mit Ver- und Entsorgungsstörungen in den betreffenden Gewebestrukturen. Als Voraussetzung weitergehender therapeutischer Bemühungen muss das Ödem beseitigt werden! Nur in Ausnahmefällen sind Diuretika indiziert. Maßnahme der Wahl ist in diesem Fall die Flachlagerung des Beins. Da gerade diese Beinposition Schmerzen bereiten kann, muss sie analgetisch ermöglicht werden.

Antibiotika

Bei klinischen Zeichen einer lokal massiven oder ascendierenden Infektion ist eine systemische antibiotische Therapie unter Berücksichtigung des Antibiotogramms indiziert. Die systemische Antibiotikabehandlung kann oral oder intravenös erfolgen. Die früher häufiger eingesetzte intraarterielle Gabe von Antibiotika zum Erreichen von hohen Antibiotikakonzentrationen und auch die retrograde intravenöse Applikation des Antibiotikums unter Tourniquet-Bedingungen werden heute nur noch ganz selten eingesetzt. **Die lokale Anwendung von Antibiotika ist nicht indiziert!**

Weitere therapeutische Verfahren

Senkung der Vollblutviskosität (Hämodilution)

Unter Hämodilution versteht man eine Abnahme der Blutviskosität durch Aderlass ohne Infusion kolloidaler Lösungen.

⇄ Plazebokontrollierte Doppelblindstudien zur Wirksamkeit einer Hämodilution liegen bislang nicht vor.

In Einzelfällen kann eine isovolämische Hämodilution allerdings in Erwägung gezogen werden, wenn der Hämatokrit trotz Rehydrierung des Patienten und trotz Einstellung des Rauchens über 50 % beträgt (3;138).

Fibrinogensenkende Therapie

⇄ Offene Studien berichteten über günstige Ergebnisse einer defibrinogenisierenden Therapie (139;140). Drei plazebokontrollierte Studien erbrachten jedoch keine Vorteile einer fibrinogensenkenden Therapie mit dem Schlangengift **Ancrod** (141–143). Zur Wirksamkeit einer intermittierenden

niedrigdosierten intravenösen **Urokinase**-Therapie fehlen bislang prospektive klinische Studien.

Gentherapie

⇄ Durch Gabe von **angiogenetischen Wachstumsfaktoren** (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) kann die Kollateralbildung indu-

Abbildung 3: Synopsis zur Diagnostik und Therapie der pAVK

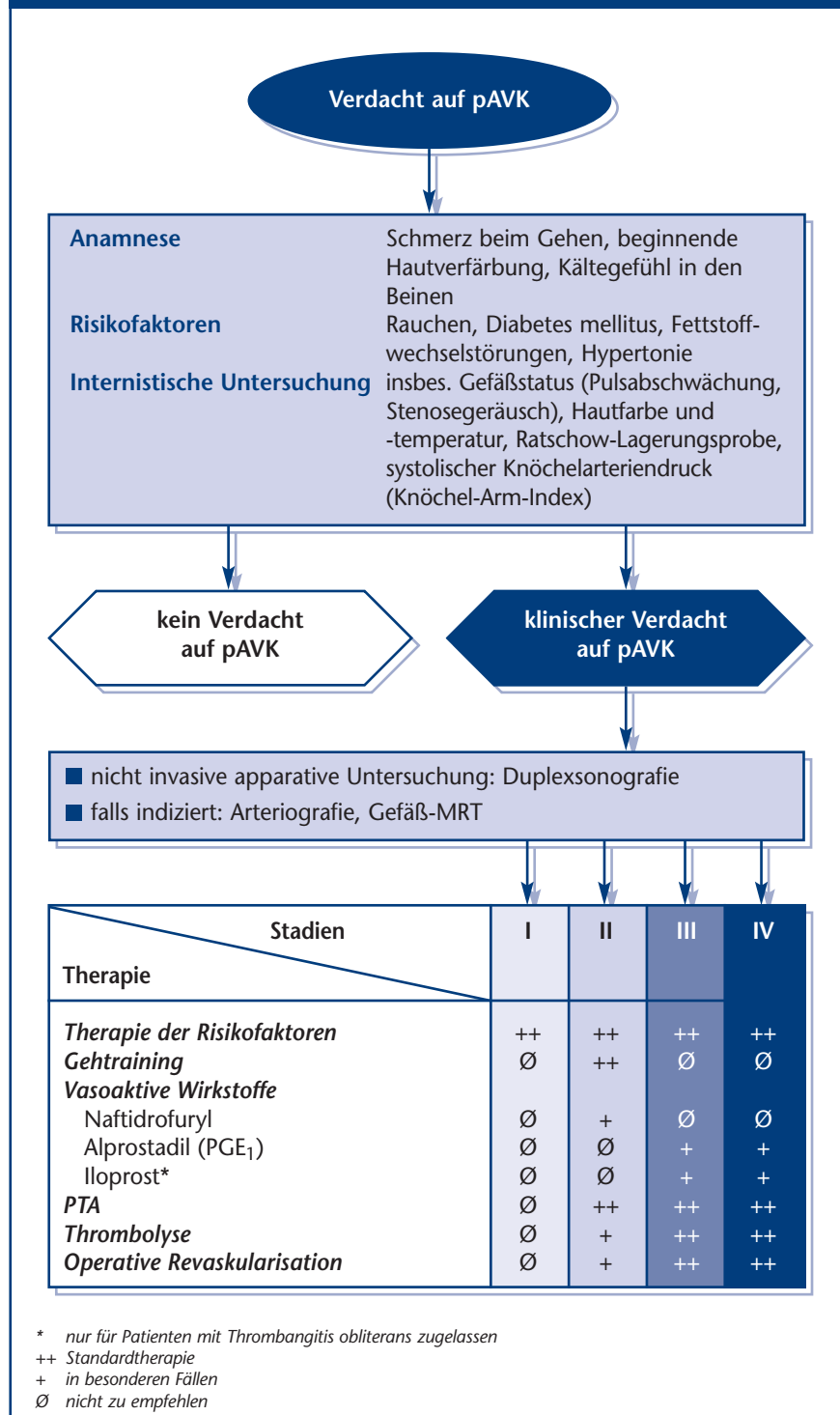



Tabelle 4: Zur Behandlung der pAVK eingesetzte Wirkstoffe sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA), pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA

Wirkstoff	Tagesdosis	Wichtige UAW/IA
Thrombozytenfunktionshemmer		
Acetylsalicylsäure	100–300 mg oral	UAW: Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, gastrointestinale Blutungen, asthmoide Reaktionen, allergische Hautreaktionen bis hin zum Erythema exsudativum multiforme, Kopfschmerzen, Somnolenz, Störungen der Leber- und Nierenfunktion, Hypoglykämie, Ödeme IA: <i>Antikoagulanzen, Cumarinderivate, Heparin, Kortikosteroide, Alkohol</i> : Verstärkung d. Blutungsrisikos (pd), <i>Digoxin, Barbiturate, Lithium</i> : erhöhte Plasmakonzentration (pk), <i>nichtsteroidale Antirheumatika</i> : verstärkte Wirkung bzw. UAW (pd), <i>orale Antidiabetika, Methotrexat, Sulfonamide</i> : verstärkte Wirkung (pd), <i>Anti-hypertensiva, Diuretika, Urikosurika</i> : verminderte Wirkung (pd)
Clopidogrel	75 mg oral	UAW: Durchfall, Übelkeit, Dyspepsie, Exanthem, Gelenkschmerzen, Neutropenie, TTP (Moschcowitz-Syndrom), Blutungen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien IA: <i>Acetylsalicylsäure, Fibrinolytika, nichtsteroidale Antirheumatika</i> : verstärkte Wirkung (pd), <i>Phenytoin, Tolbutamid, nichtsteroidale Antirheumatika</i> : möglicherweise erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel (pk), <i>Atorvastatin</i> vermindert die Wirkung von Clopidogrel
Ticlopidin	500 mg oral	UAW: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Neutropenie, Blutungen, Agranulozytose, TTP (Moschcowitz-Syndrom), Parästhesien, Leberfunktionsstörungen, erhöhte Serumlipide, Lupus erythematodes, Nephritis IA: <i>Acetylsalicylsäure, Fibrinolytika, nichtsteroidale Antirheumatika</i> : verstärkte Wirkung (pd), <i>Cimetidin, Theophyllin, Phenazon, Phenytoin, Beruhigungsmittel, Schlafmittel</i> : erhöhte Plasmakonzentration dieser Substanzen (pk), <i>Antazida</i> : niedrigere Ticlopidinkonzentration (pk), verringerte <i>Ciclosporinkonzentration</i>
»Vasoaktiva«		
Naftidrofuryl	600 mg oral	UAW: Übelkeit, Durchfall, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, orthostatische Dysregulation, Benommenheit, Parästhesien, Leberfunktionsstörungen IA: <i>Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Antihypertensiva</i> : Wirkungsverstärkung (pd)
Pentoxifyllin	1200 mg oral 600–1200 mg i. v.	UAW: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Flush, Tachykardie, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Hämorrhagien, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, cholestatische Hepatitis, allergische Hautreaktionen IA: <i>Antihypertensiva, Antikoagulanzen</i> : Wirkungsverstärkung (pd), <i>Insulin, Antidiabetika</i> : Wirkungsverstärkung (pd)
Buflomedil	600 mg oral 100–200 mg i. v.	UAW: Vereinzelt Kopfschmerzen, Blutdruckabfall mit Schwindelgefühl, Schlafstörungen, gastrointestinale Störungen (Magendruck, Übelkeit, Durchfall), Hautrötung
Prostaglandine		
Alprostadil (Prostaglandin E ₁ , PGE ₁)	2 x 40 µg i. v. oder 1 x 60 µg i. v. 10–20 µg i. a.	UAW: Rötung im Venenverlauf, Schweißausbrüche, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, myokardiale Dekompensation, Herzrhythmusstörungen. Gelenksbeschwerden, Verwirrheitszustände, zerebrale Krampfanfälle, Leukopenie bzw. Leukozytose, Lungenödem IA: <i>Antihypertensiva, Vasodilatoren</i> : Wirkungsverstärkung (pd), <i>Antikoagulanzen</i> : Wirkungsverstärkung (pd)
Iloprost	0,5 ng/kg x Min. i. v. initial bis max. 2,0 ng/kg x Min. i. v. über 6 Std.	UAW: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg, Durchfall, Schwindel, Fieber, Parästhesien, Arrhythmien, Unruhe, Asthma bronchiale, Lungenödem, Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz IA: <i>Antihypertensiva, Vasodilatoren</i> : Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung, <i>Heparin, Cumarinderivate, ASS, NSAR</i> : Erhöhung des Blutungsrisikos (pd)

ziert werden. Die Methode befindet sich noch im Experimentalstadium, kontrollierte Studien fehlen, eine Anwendung ist derzeit nicht indiziert.

»Alternative« Behandlungsmethoden

Für das Stadium III und IV der kritischen Extremitätenischämie werden viele Außenseitermethoden propagiert.

 Für keine dieser Methoden (hyperbare Oxigenationstherapie, Ozontherapie, Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie, Chelattherapie, Frischzellentherapie, Akupunktur) gibt es gute prospektive Studien, die über die Validität dieser Methoden Aussagen machen könnten.

Aufgrund fehlender Wirksamkeitsbelege, einer fehlenden theoretischen pathogenetischen Plausibilität und bestehender Risiken können diese Methoden nicht zur Behandlung der Stadien III und IV der pAVK empfohlen werden (3).

Thrombangitis obliterans

Die Thrombangitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger) ist eine seltenere Erkrankung ungeklärter Ätiologie, die in etwa 3 % aller verschließenden Arteriopathien auftritt. Von den im Rahmen dieser Therapieempfehlung erwähnten gefäßwirksamen Substanzen ist **Iloprost** nur für die Behandlung der Thrombangitis obliterans zugelassen. In einer randomisierten, doppelblinden referenzkontrollierten Studie erhielten 133 Patienten mit Thrombangitis obliterans und einer den Stadien III/IV nach Fontaine entsprechenden Symptomatik 0,5–2,0 ng/kg x Min. Iloprost über 6 Stunden oder 100 mg/Tag ASS (148). Der primäre Zielparameter (Ulkuheilung oder Schmerzreduktion) war in der Iloprost-Gruppe mit 58/68 (85 %) signifikant ($p < 0,05$) häufiger als in der ASS-Gruppe (11/65; 17 %) eingetreten, wobei auch die Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunktes signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen. Für die Amputationsrate ergab sich nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (3/51 bzw. 8/65 Patienten). Auswasch- und Einlaufphase sowie genauere Angaben zur Begleit-

therapie fehlen jedoch bei der Studie. Zu einer dem Stadium II nach Fontaine entsprechenden Symptomatik fehlen hinreichende Daten aus klinischen Studien.

Abbildung 3 fasst Diagnostik und Therapie der pAVK in einer Übersicht zusammen.

- 1 Moher D, Pham B, Aulsebrook M, Saenz A, Hood S, Barber GG: Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 2000; 59: 1057-1070.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien, Stand Juli 2001, *Vasa* 2001; 30 (Suppl. 57): 1-19.
- 3 TASC Working Group: Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Intern Angiol* 2000; 19 (Suppl. 1).
- 4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Drug therapy for peripheral vascular disease. A National Clinical Guideline. SIGN Publication No. 27. July 1998.
- 5 Bloor K: Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann R Coll Surg Engl* 1961; 28: 36-52.
- 6 Dormandy J, Mahir M, Ascady G et al.: Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-57.
- 7 Gordon T, Kannel WB: Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham Study. *JAMA* 1972; 221: 661-666.
- 8 Kannel WB, Shurtleff D: The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973; 61-68.
- 9 Laakso M, Rönnemaa T, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P, Penttilä I: Atherosclerotic vascular disease and its risk factors in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects in Finland. *Diabetes Care* 1988; 11: 449-463.
- 10 Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-1324.
- 11 McDermott MM, Greenland P, Liu K et al.: Leg symptoms in peripheral arterial disease. Associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286: 1599-1606.
- 12 Ouriel K: Detection of peripheral arterial disease in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1380-1381.
- 13 Fowkes RG (Ed.): *Epidemiology of peripheral vascular disease*. London: Springer Verlag, 1991.
- 14 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2001, Sonderheft.
- 15 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31 (Sonderheft 2).
- 16 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999, Sonderheft.
- 17 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002, Sonderheft.
- 18 Jonason T, Bergström R: Cessing of smoking in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand* 1987; 221: 253-260.
- 19 Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK: The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vas Med* 1997; 2: 243-251.
- 20 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of cardiovascular disease. A National Clinical Guideline. Pilot Edition August 1997.
- 21 Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
- 22 Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT: Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941-1951.
- 23 Leng GC, Fowler B, Ernst E: Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- 24 Brandsma JW, Robeer BG, van den Heuvel S, Smit B, Wittens CHA, Oostendorp RAB: The effect of exercises on walking distance of patients with intermittent claudication: A study of randomized clinical trials. *Phys Ther* 1998; 78: 278-288.
- 25 Gardner AW, Poehlmann ET: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-980.
- 26 Robeer GG, Brandsma JW, van den Heuvel S, Smit B, Oostendorp RAB, Wittens CHA: 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: 36-43.
- 27 Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT: Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941-1951.
- 28 Leng GC, Fowler B, Ernst E: Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- 29 Brandsma JW, Robeer BG, van den Heuvel S, Smit B, Wittens CHA, Oostendorp RAB: The effect of exercises on walking distance of patients with intermittent claudication: A study of randomized clinical trials. *Phys Ther* 1998; 78: 278-288.
- 30 Gardner AW, Poehlmann: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-980.
- 31 De la Haye R, Diehm C, Blume J et al.: Eine epidemiologische Untersuchung zum Einsatz von Gefäßsport bei der arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasa* 1991; Suppl. 32: 416.
- 32 Müller-Bühl U, Siebold D: Teilnahmebereitschaft von Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit der Beine an ambulantem Gefäßsport. *Vasa* 1997; Suppl. 50: 40.
- 33 Antiplatelet Trialists' Collaboration: 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. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- 34 Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G: 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: 787-800.
- 35 Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 36 Girolami B, Bernardi E, Prins MH et al.: Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 715-722.
- 37 Schoop W, Levy H, Schoop B, Gaentzsch A: Experimentelle und klinische Studien zu der sekundären Prävention der peripheren Arteriosklerose. In: Bollinger A, Rhyner K (Eds.): *Thrombozytenfunktionshemmer. Wirkungsmechanismen, Dosierung und praktische Anwendung*. Symposium Zürich 1982. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1983; 49-58.
- 38 Hess H, Mietaschk A, Deichsel G: Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. A prospective Double-Blind Arteriographically Controlled Trial. *Lancet* 1985; i: 415-419.
- 39 Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by platelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159-168.
- 40 Hess H, Müller-Faßbender H, Ingrisich H, Mietaschk A: Verhütung von Wiederverschlüssen nach Rekanalisation obliterierter Arterien mit der Kathetermethode. *Dtsch Med Wschr* 1978; 103: 1994-1997.
- 41 Heiss HW, Just H, Middleton D, Deichsel G: Reocclusion prophylaxis with dipyridamole combined with acetylsalicylic acid following PTA. *Angiology* 1990; 41: 263-369.
- 42 Ranke C, Creutzig A, Luska G et al.: Comparison of 50 mg and 900 mg/day acetylsalicylic acid for prevention of recurrence after percutaneous transluminal angioplasty of the lower extremities: results of the LARA study. *Vasa* 1992; 35 (Suppl.): 42-45.
- 43 Ranke C, Creutzig A, Luska G et al.: Dose-dependent side effects of acetylsalicylic acid therapy. Results of a prospective randomized clinical study in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Med Klin* 1993; 88: 571-576.

- 44** Weichert W, Meents H, Abt K et al.: Acetylsalicylic acid - reocclusion- prophylaxis after angioplasty (ARPA-study). A randomized double-blind trial of two different dosages of ASA in patients with peripheral occlusive arterial disease. *VASA* 1994; 23: 57-65.
- 45** Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R et al.: Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 2167-2173.
- 46** McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R: Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypass: A multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991; 13: 150-162.
- 47** Kohler TR, Kaufman JL, Kacoyanis G et al.: Effect of Aspirin and dipyridamole on the patency of lower extremity bypass grafts. *Surgery* 1984; 96: 462-466.
- 48** Ehresmann U, Alemany J, Loew D: Prophylaxe von Rezidivverschlüssen nach Revaskularisationseingriffen mit Acetylsalicylsäure. Ergebnisse einer Langzeitstudie. *Med Welt* 1977; 28: 1157-1162.
- 49** Donaldson DR, Salter MCP, Kester RC et al.: The influence of platelet inhibition on the patency of femoro-popliteal dacron bypass grafts. *Vasc Surg* 1985; 19: 224-230.
- 50** D'Addato M, Curti M, Bertini D et al.: Indobufen vs acetylsalicylic acid plus dipyridamole in long-term patency after femoropopliteal bypass. *Int Angiol* 1992; 11: 106-112.
- 51** Bollinger A, Brunner U: Antiplatelet drugs improve the patency rates after femoropopliteal endarterectomy. *VASA* 1985; 14: 272-279.
- 52** Clyne CA, Archer TJ, Atuhaire LK, Chant AD, Webster JH: Random control of a short course of aspirin and dipyridamole (Persantin) for femorodistal grafts. *Br J Surg* 1987; 74: 246-248.
- 53** Zekert F, Kohn P, Vormittag E: Eine randomisierte Studie über die postoperative Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure. *Med Welt* 1976; 27: 1372-1373.
- 54** Green RM, Roedersheimer LR, DeWeese JA: Effects of aspirin and dipyridamole on expanded polytetrafluoroethylene graft patency. *Surgery* 1982; 92: 1016-1026.
- 55** Broomé A, Davidsson T, Eklof B, Hansson L: Effect of platelet aggregation inhibitors on the rate of thrombectomy following arterial reconstructions with Gore-Tex prosthesis: a retrospective study. *VASA* 1982; 11: 210-212.
- 56** CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- 57** Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP, Destors JM, Panak E: Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 1988; 39:802-811.
- 58** Clagett GP, Graor RA, Salzman EW: Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1992; 102 (Suppl. 4): 516S-528S.
- 59** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Antithrombotic therapy. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 36, March 1999.
- 60** Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-1777.
- 61** Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen, Gesundheit (BMJFFG): Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, 9.12.1987.
- 62** CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products: EC-note for guidance »Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European community«, 1990.
- 63** Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, Gamand S: A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl treatment of intermittent claudication. *Int Angiol* 2001; 20: 1-8.
- 64** Boccalon H, Lehert, P, Mosnier M: Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2001; 50: 175-182.
- 65** Diehm C, Balzer K, Bisler H et al.: Efficacy of a new prostaglandin E₁ regimen in outpatients with severe intermittent claudication: Results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg* 1997; 25: 537-544.
- 66** Mangiafico RA, Messina R, Attinà T et al.: Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E₁ on health-related quality of life of patients with intermittent claudication. *Angiology* 2000; 51: 441-449.
- 67** Adhoute G, Bacourt F, Barral M et al.: Treatment in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* 1986; 37: 160-167.
- 68** Adhoute G, Andreassian B, Boccalon H et al.: Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl, results after 6 months of a controlled multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 3): 75-80.
- 69** Kriessmann A, Neiss A: Klinischer Wirksamkeitsnachweis von Naftidrofuryl bei Claudicatio intermittens. *Vasa* 1988; 17 (Suppl. 24): 27-32.
- 70** Diehm C, Kühn A, Strauss R et al.: Effects of regular physical training in a supervised class and additional intravenous prostaglandin E₁ and naftidrofuryl infusion therapy in patients with intermittent claudication. *Vasa* 1989; 28 (Suppl.): 26-30.
- 71** Hepp W, Bary S, Corovic D et al.: Clinical efficacy of iv prostaglandin E₁ and iv pentoxifylline in patients with arterial occlusive disease of Fontaine Stage II b: A multicenter, randomized comparative study. *Int J Angiology* 1996; 5: 32-37.
- 72** Rudofsky G: Intravenöse PGE₁-Infusionsbehandlung bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II b. In: Heidrich H, Böhme H, Rogatti, W (Eds.): PGE₁ - Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit. Berlin: Springer Verlag 1988; 103-111.
- 73** Scheffler P, de la Hamette D, Gross J, Mueller H, Schieffer H: Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E₁ for intravenous pentoxifylline during training. *Circulation* 1994; 90: 818-822.
- 74** Cachovan M, Rogatti W: Improvement of peripheral and cardiopulmonary performance after a short-term exercise program with additive prostaglandin E₁. *Angiology* 2001; 52: 381-391.
- 75** Fahrig C, Heidrich H, Voigt B, Wnuk G, Hirsch H, Roggenbruck U: Was bedeuten Gehstreckenbestimmungen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit auf dem Laufband und im Alltag? Prospektive Korrelationsuntersuchung. *Med Klin* 1999; 94: 303-305.
- 76** Donaldson DR, Hall TJ, Kester RC, Ramsden CW, Wiggins PA: Does pentoxifylline ('Trental') have a place in the treatment of intermittent claudication? *Cur Med Res Opin* 1984; 9: 35-40.
- 77** Bollinger A, Frei C: Double-blind study of pentoxifylline against placebo in patients with intermittent claudication. *Pharmatherapeutica* 1977; 1: 577-562.
- 78** Kiesewetter H, Blume J, Jung F, Gerhards M, Leipzig G: Gehtraining und medikamentöse Therapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Randomisierte, prospektive, placebokontrollierte Doppelblindstudie. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 873-878.
- 79** Rudofsky G, Haussler KF, Künkel HP et al.: Zur intravenösen Pentoxifyllin-Behandlung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Med Welt* 1988; 39: 1136-1140.
- 80** Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H et al.: Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation* 1989; 80: 1549-1556.
- 81** Dawson DL, De Maioribus CA, Hagino RT et al.: The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. *Am J Surg* 1999; 178: 141-146.
- 82** De Backer TL, Van der Stichele RH, Bogaert MG: Buflomedil for intermittent claudication (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- 83** Kiff RS: Does inositol nicotinate (Hexopal) influence intermittent claudication? A controlled trial. *Brit J Clin Pract* 1988; 42 (4): 141-145.
- 84** Kleijnen J, Knipschild P: Ginkgo biloba. *Lancet* 1992; 340: 1136-1139.

- 85** Heidrich H, Hirche R: Beeinflusst Xantinol-nikotinat (Complamin®) die Claudicatio intermittens? Eine Placebo-kontrollierte multizentrische Doppelblindstudie. Herz und Gefäße 1993; 13: 201-206.
- 86** Schoop W, Breddin K, Diehm C et al.: Klinische Prüfung mit Ginkgo biloba-Spezialextrakt EGB 761 bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II b nach Fontaine im Vergleich zu Placebo. Vasa 1997; 26 (P 15): 160.
- 87** Drabaek H, Petersen JR, Winberg N, Hansen KF, Mehlsen J: The effect of Ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication. Ugeskr Laeger 1996; 158: 3928-3931.
- 88** Rudofsky G: Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt bei arterieller Verschlusskrankheit. Randomisierte plazebokontrollierte Cross-over-Doppelblindstudie. Fortschr Med 1987; 105: 397-400.
- 89** Blume J, Kieser M, Hölscher U: Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGB 761 bei australischen Patienten mit Claudicatio intermittens. Vasa 1996; 25: 265-274.
- 90** Blume J, Kieser M, Hölscher U: Ginkgo-Spezialextrakt EGB 761® bei pAVK. Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten mit pAVK im Stadium IIb nach Fontaine. Fortschr Med 1998; 116: 36-37
- 91** Schweizer J, Hautmann C: Comparison of two dosages of ginkgo biloba extract EGB 761® in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's stage II b. Arzheim.-Forsch/Drug Res 1999; 49 (II): 900-904.
- 92** Thomson GJ, Vohra RK, Carr MH, Walker MG: A clinical trial of ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication. Int Angiol 1990; 9: 75-78.
- 93** Peters H, Kieser M, Hölscher U: Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGB 761® on intermittent claudication – A placebo-controlled, double-blind multicenter trial. Vasa 1998; 27: 106-110.
- 94** Bauer U: 6-Month double-blind randomised clinical trial of ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. Arzneimittelforschung 1984; 34: 716-720.
- 95** Salz H: Zur Wirksamkeit eines Ginkgo-biloba-Präparats bei arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten. Kontrollierte Doppelblind-Cross-over-Studie. Ther Ggw 1980; 119: 1345-1356.
- 96** Pittler MH, Ernst E: Ginkgo Biloba Extract for the treatment of intermittent claudication: A meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2000; 108: 276-281.
- 97** Coffman JD: Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. N Engl J Med 1979; 300: 713-717.
- 98** Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W: Blockade and intermittent claudication: Placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. BMJ 1991; 303: 1100-1104.
- 99** Spence JD, Arnold JMO, Munoz CE et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition with cliazapril does not improve blood flow, walking time, or plasma lipids in patients with intermittent claudication. J Vasc Med Biol 1993; 4: 23-28.
- 100** Kleijnen J, Mackerras D: Vitamin E for the treatment of intermittent claudication. ACP Journal Club 1998; (Sept): 37.
- 101** The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 154-160.
- 102** Brown BG, Zhao X-Q, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001; 345: 1583-1592.
- 103** Jepson RG, Kleijnen J, Leng GC: Garlic for peripheral arterial occlusive disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- 104** Burns P, Gough S, Bradbury AW: Management of peripheral arterial disease in primary care. BMJ 2003; 326: 584-588.
- 105** Perkins JMT, Collin J, Creasy TS, Fletcher EWL, Morris PJ: Exercise training versus angioplasty for stable claudication: long and medium terms results of a prospective, randomized trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 11: 409-413.
- 106** Whyman MR, Fowkes FGR, Kerracher EMG, Ruckley CV: Randomized controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 12: 167-172.
- 107** Whyman MR, Fowkes FGR, Kerracher EMG: Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? J Vasc Surg 1997; 26: 551-557.
- 108** Wollina U: Lokalthherapie chronischer Wunden mit einem neuen Hydropolymerverband. Klinische Erfahrungen bei 478 Patienten. Z Hautkrankheiten 1997; 72: 500-506.
- 109** Brunner U, Eberlein T: Experiences with hydrofibres in the moist treatment of chronic wounds, in particular of diabetic foot. Vasa 2000; 29: 253-257.
- 110** Sherman RA: Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. Wound Rep Reg 2002; 10: 208-214.
- 111** Bonn D: Maggot therapy: an alternative for wound infection. Lancet 2000; 356: 1174.
- 112** Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. BMJ 1994; 308: 159-168.
- 113** Schoop W: Prognose und Prophylaxe der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. In: Trübstein C (Ed.): Arterielle Verschlusskrankheit und tiefe Beinvenenthrombose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1984; 172-176.
- 114** Becquemin JP: Effect of ticlopidine on the long term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs. Etude de la ticlopidine après pontage. N Engl J Med 1997; 337: 1726-1731.
- 115** Kretschmer G, Herbst F, Prager M et al.: A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. Arch Surg 1992; 127: 1112-1115.
- 116** Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group: Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. Lancet 2000; 355: 346-351.
- 117** Diehm C, Hübsch-Müller C, Stammer F: Intravenöse Prostaglandin E₁-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) im Stadium III: Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie. In Heidrich H, Böhme H, Rogatti W (Eds.): Prostaglandin E₁-Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit. Heidelberg: Springer-Verlag, 1988; 133-143.
- 118** Eklund AE, Eriksson G, Olsson AG: A controlled study showing significant short term effect of prostaglandin E₁ in healing of ischaemic ulcers of the lower limb in man. Prostaglandins Leukot Med 1982; 8: 265-271.
- 119** The ICAI Study Group. Ischemia Cronica degli Arti Inferiori: Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E₁. Ann Intern Med 1999; 130: 412-421.
- 120** Schuler JJ, Flanigan DP, Holcroft JW, Ursprung JJ, Mohrland JS, Pyke J: Efficacy of prostaglandin E₁ in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. J Vasc Surg 1984; 1: 160-170.
- 121** Telles GS, Campbell WB, Wood RF et al.: Prostaglandin E₁ in severe lower limb ischaemia: a double-blind controlled trial. Br J Surg 1984; 71: 506-508.
- 123** Belch JJ, McKay A, McArdle B et al.: Epoprostenol (prostacyclin) and severe arterial disease. A double-blind trial. Lancet 1983; 1: 315-317.
- 124** Brock FE, Abri O, Baitsch G et al.: [Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative]. Schweiz Med Wochenschr 1990; 120: 1477-1482.
- 126** Diehm C, Abri O, Baitsch G et al.: Iloprost, ein stabiles Prostacyclinderivat bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 783-788.
- 127** Guilmet JL, Diot E for the French Iloprost Study Group: Treatment of lower limb ischaemia due to atherosclerosis in diabetic and nondiabetic patients with iloprost, a stable analogue of prostacyclin. Results of a French multicentre trial. Drug Invest 1991; 3: 351-359.

- 128** Negus D, Irving JD, Friedgood A: Intra-arterial prostacyclin compared to Praxilene in the management of severe lower limb ischaemia: a double blind trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1987; 28: 196-199.
- 129** Nizankowski R, Krolikowski W, Bielatowicz J et al.: Prostacyclin for ischemic ulcers in peripheral arterial disease. A random assignment, placebo controlled study. *Thromb Res* 1985; 37: 21-28.
- 130** Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA 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: 463-467.
- 131** Szczeklik A, Nizankowski R, Skawinski S et al.: Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin. *Lancet* 1979; 1: 1111-1114.
- 133** Trübestein G, von Bary S, Breddin HK et al.: Intravenous prostaglandin E₁ versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease - a controlled randomised multicenter study. *Vasa* 1989; 28 (Suppl.): 44-49.
- 134** Stiegler H, Diehm C, Grom E et al.: Plazebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von i. v. Prostaglandin E₁ bei Diabetikern mit AVK im Stadium IV. *Vasa* 1992; 35 (Suppl.): 164-166.
- 135** Stiegler H, Bullinger M, Cachovan M et al.: Multizentrische Studie zur Lebensqualität nach i. v. Prostavasin®-Therapie im Stadium IV der AVK. *Vasa* 1999; 54 (Suppl.): 20-26.
- 137** U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group: Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 511-516.
- 138** European Working Group on Critical Leg Ischemia: Second consensus document on chronic arterial leg ischemia. *Circulation* 1991; 84(4): S1-S26.
- 139** Dormandy JA, Coyle KB, Reid HL: Treatment of severe intermittent claudication by controlled defibrination. *Lancet* 1977; I: 625.
- 140** Lowe GDO: Defibrination, blood flow and blood rheology. *Clin Hemorheol* 1984; 4: 15-28.
- 141** Lowe GDO, Dunlop DJ, Lawson DH: Doubleblind controlled trial of ancrod in the relief of ischemic rest pain of the leg. *Angiology* 1982; 33: 46-50.
- 142** Martin M, Hirdes E, Auel H: Defibrinogenation treatment in patients suffering from severe intermittent claudication - a controlled study. *Thromb Res* 1976; 9: 47.
- 143** Tønnessen KH, Sager P, Gormsen J: Treatment of severe foot ischemia by defibrination with ancrod: a randomised blind study. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 431.
- 144** Altstaedt H-O, Berzewski B, Breddin HK et al.: Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE₁: A randomized open controlled study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1993; 49: 573-578.
- 145** Balzer K, Bechara G, Bisler H et al.: Plazebokontrollierte, doppelblinde Multizenterstudie zur Wirksamkeit von Iloprost bei der Behandlung ischämischer Ruheschmerzen von Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen. *Vasa* 1987; 379-381.
- 146** Bandiera G, Forletta M, Di Paola FM et al.: PGE(1) short term therapy in critical lower limb ischemia. *Int Angiol* 2003; 22: 58-63.
- 147** Böhme H, Brülisauer M, Härtel U, Bollinger A: Periphere arterielle Verschlusskrankheit im Stadium III und IV. *Med Welt* 1989; 40: 1501-1503.
- 148** Fiessinger JN, Schafer M: Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans. *The TAO Study. Lancet* 1990; 335: 555-557.
- 149** Menzoian J: Alprostadil in the treatment of patients with severe peripheral arterial-occlusive disease (PAOD) not amenable to surgery: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *International Angiology* 1995; 14 (March): Programme and Book of Abstracts, 17th World Congress of International Union of Angiology. London 3-7 April 1995, 104-105.
- 150** The Oral Iloprost in severe Leg Ischaemia Study Group: Two randomised and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 358-362.
- 151** Trübestein G, Ludwig M, Diehm C et al.: [Prostaglandin E₁ in stage III and IV arterial occlusive diseases. results of a multicenter study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 955-959.
- 152** Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease. 25-4-2002. CPMP. CPMP/EWP/714/98 rev 1.
- 153** Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostalandin E₁ studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004; in print.
- 154** Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA: A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13: 133-142.
- 155** De Backer TL, Van der Stichele RH, Warie HH et al.: Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 199-206.
- 156** Belcaro G, Nicolaides AN, Agus G et al.: PGE(1) treatment of severe intermittent claudication (short-term versus long-term, associated with exercise) – efficacy and costs in a 20-week, randomized trial. *Angiology* 2000; 51: S15-S26.
- 157** Belch JJ, Bell PR, Creissen D et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E₁ prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997; 95: 2298-2302.
- 158** Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN et al.: [Treatment of severe intermittent claudication: ORACLE-PGE1 short term study. A randomised 40-week study. Evaluation of efficacy and costs]. *Minerva Cardioangiol* 2002; 50: 683-690.
- 159** Milio G, Cospite V, Cospite M: Effects of PGE₁ in patients suffering from peripheral arterial occlusive disease. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51: 311-316.
- 160** Amendt K: PGE1 and other prostaglandins in the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis. *Vasa* 2004; 32 (Suppl. 62).
- 161** Reiter M, Bucek RA, Stumpflen A et al.: Prostanoids in the treatment of intermittent claudication - a meta-analysis. *Vasa* 2002; 31: 219-224.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsentention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterzeichnen eine Erklärung zur Unabhängigkeit von Interessenbindungen.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren the-

rapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Procedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, z. T. auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf dem seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposium« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt

eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Meta-Analysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemein-

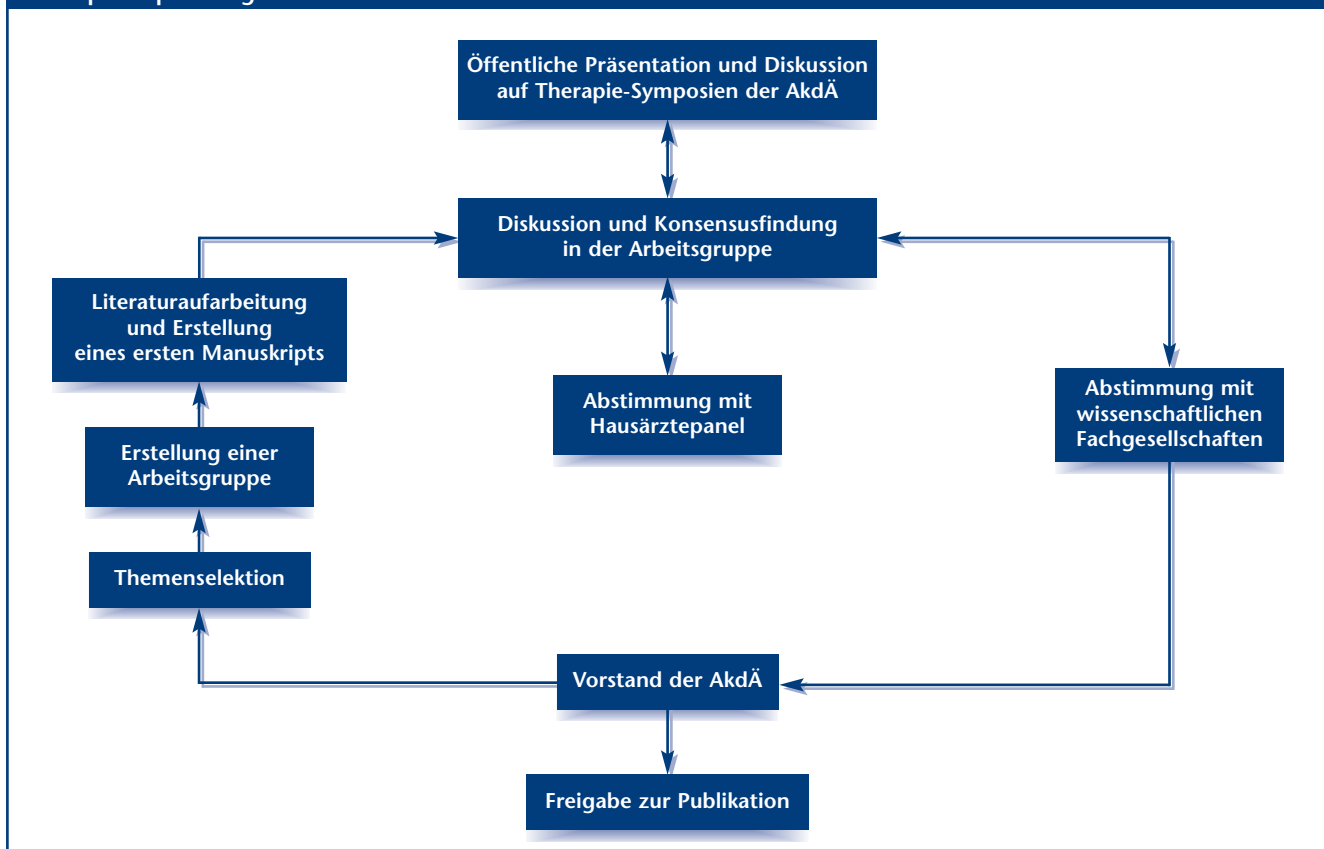
gültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitie-

rung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



werden, dass es für die meisten therapeutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).

12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Angiologie.

Abstimmung wird in diesem Zusammenhang verstanden als Akzeptanz wesentlicher inhaltlicher Grundzüge, nicht jedoch Meinungsidentität im Detail.

Hierbei wird selbstverständlich anerkannt, dass sich auch innerhalb der wissenschaftlichen Fachgesellschaften Mitglieder unterschiedlicher Auffassung finden können.

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der ausführlichen **Evidenz-gestützten Therapieempfeh-**

lung werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreiber« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahezubringen.

14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91 (4): 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality Clinical Practice Guidelines. How quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461-1467.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.)

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. H. K. Berthold

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittel-
kommission der deutschen Ärzteschaft

Postfach 120 864

10598 Berlin

Telefon: 0 30 / 40 04 56–528

Telefax: 0 30 / 40 04 56–539

E-Mail: info@akdae.de

www.akdae.de

ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus – Beratungsnetz im
Gesundheitswesen GmbH

Hauptstraße 83

51519 Odenthal

Telefon: 0 21 74 / 74 68 58

Telefax: 0 21 74 / 74 68 59

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com

Burggraben 1

53359 Rheinbach

Telefon: 0 22 26 / 91 32 30

Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft, Berlin 2004

Die Therapieempfehlungen einschließlich
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung in anderen
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen
bedarf der vorherigen Genehmigung
der AkdÄ.

Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosie-
rungsangaben sind Empfehlungen.
Sie müssen dem einzelnen Patienten
und seinem Zustand angepasst
werden. Die angegebenen Dosie-
rungen wurden sorgfältig überprüft.
Da wir jedoch für die Richtigkeit
dieser Angaben keine Gewähr über-
nehmen, bitten wir Sie dringend,
die Dosierungsempfehlungen der
Hersteller zu beachten.

AUS DER LEITLINIENARBEIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



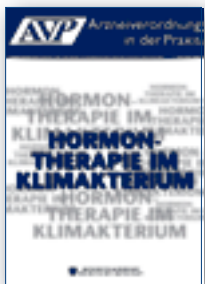
AKTUELL

Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie

Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit

Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen, 2. Auflage

Alle Therapieempfehlungen sind Evidenz-basiert



Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium



Empfehlungen zur Therapie der Osteoporose



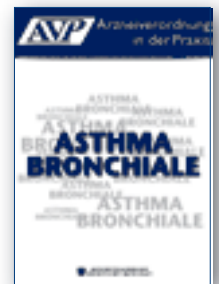
Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2



Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen, 2. Auflage



Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen, 2. Auflage



Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale



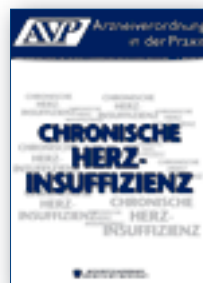
Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen, 3. Auflage



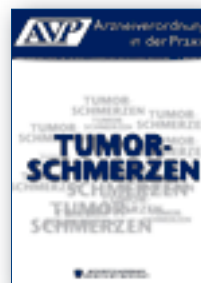
Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit



Empfehlungen zur Therapie der Demenz, 2. Auflage



Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, 2. Auflage



Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen, 2. Auflage



Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen, 2. Auflage

Die **Therapieempfehlungen** können zusammen mit dem Arzneimittelbulletin **Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)** gegen eine jährliche Schutzgebühr von derzeit € 35,- (AiP/Studenten: € 18,-) bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft abonniert werden. (Korrespondenzadresse siehe Impressum)