

Konservative Therapie der peripheren AVK

K. Kröger¹; R. Gareis²; T. Störk³

¹Helios Klinik Krefeld; ²Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart; ³CardioPraxis Staufen, Göppingen

Schlüsselwörter

Periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch kritische Ischämie, Claudicatio, Naftidrofuryl, Cilostazol, Prostanoid

Zusammenfassung

Die aktuelle Literatur unterteilt die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) in ein prognostisch günstigeres Stadium der stabilen *Claudicatio intermittens* und in ein prognostisch ungünstiges Stadium der chronisch kritischen Ischämie (CKI). Bei der Therapie der PAVK steht die Sekundärprävention zur Reduktion der hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität der Patienten ganz im Vordergrund. Die spezifische Therapie der Claudicatio wird zunehmend von interventionellen Techniken dominiert. Das kontrollierte Gehtraining bei der PAVK stellt jedoch unverändert eine anerkannte Therapiemaßnahme dar, die durch die vasoaktiven Medikamente Naftidrofuryl oder Cilostazol unterstützt werden kann. Die spezifische Therapie der CKI gestaltet sich schwierig und muss individuell geplant werden. Auf Grund der schlechten Prognose der Extremität sind primär interventionelle und chirurgische revaskularisierende Maßnahmen anzustreben. Als medikamentöse Alternative stehen Prostanoid zur Verfügung. Zum Erhalt der Extremität sind alle Aspekte der modernen Schmerztherapie und Wundheilung auszureizen.

Keywords

Peripheral arterial disease, chronic critical ischemia, claudication, Naftidrofuryl, Cilostazol, prostanoids

Summary

The current literature divides the peripheral arterial disease (PAD) in a prognostically favourable stage of the stable intermittent claudication and in a prognostically unfavourable stage of chronic critical ischemia (CCI). Reducing the high cardiovascular morbidity and mortality by secondary prevention is the most important step in PAD patients. The specific treatment of claudication is increasingly dominated by interventional techniques. Controlled exercise training in PAD is still an established treatment strategy and may be supported by the vasoactive drugs Naftidrofuryl or Cilostazol. Specific treatment of CCI is difficult and must be individually planned. Due to the poor prognosis of the limb primarily interventional and surgical revascularization is mandatory. Prostanoids are the only alternative drugs with some benefit. To preserve the limb all aspects of modern pain management and wound healing are required.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Knut Kröger
Klinik für Gefäßmedizin
HELIOS Klinikum Krefeld GmbH
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Tel.: 0 21 51 / 32 16 69
Fax: 0 21 51 / 32 26 60
E-mail: knut.kroeger@helios-kliniken.de

Conservative treatment of Peripheral arterial disease

Med Welt 2013; 64: 46–51

Einleitung

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist der Terminus für das klinische Beschwerdebild, welches durch Stenosen und/oder Verschlüsse in den Becken-Beinarterien beginnend in der infrarenalen Baucharterie verursacht wird. Neben der Arteriosklerose als der weitaus häufigsten Ursache der PAVK müssen entzündliche Gefäßerkrankungen wie die *Thrombangitis obliterans* (Morbus Winiwarter-Buerger), unfallbedingte Gefäßschäden oder Dissektion als Ursache der PAVK berücksichtigt werden.

Definition

Klassischerweise wurde die PAVK im deutschsprachigen Raum bisher nach dem Straßburger Chirurgen René Fontaine in vier Stadien eingeteilt (► Tab. 1). Neuere Einteilungen differenzieren nicht die klinisch im Vordergrund stehenden Beinbeschwerden, sondern die Prognose des Patienten hinsichtlich der Lebenserwartung und des Erhalts der Extremität. Daher wird heute in der aktuellen Literatur die PAVK in ein prognostisch günstigeres Stadium der stabilen *Claudicatio intermittens* und in ein prognostisch ungünstiges Stadium der *chronisch kritischen Ischämie* (CKI) unterschieden (10, 20). Der Begriff chronisch kritische Ischämie soll ausdrücken, dass es sich im Gegensatz zur Claudicatio um eine längerfristig entstandene, kritische und langfristig nicht effektiv besserbare Situation handelt.

Therapie der PAVK

Bei der Therapie der PAVK steht für den Patienten natürlich der Wunsch nach einer besseren Gehstrecke bzw. der Heilung sei-

ner Gangrän oder Wunde im Vordergrund. Dabei ist ihm nicht bewusst, dass von der mit der PAVK verbunden hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität eine viel größere Gefahr ausgeht (► Abb. 1). Bei Patienten mit einer PAVK zeigen Langzeitstudien, dass innerhalb von 5 Jahren nach klinischer Manifestation der Erkrankung etwa 30% der Patienten versterben und etwa 1-3% eine Amputation erleiden (8, 9, 21). Bei Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie liegt die primäre Amputationsrate innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate bei 10% bis 40% (TASC). Ihre Mortalität liegt nach einem Jahr bei 20% und nach 5 Jahren bei 40% bis 70% (8, 9). K. Ouriel führt in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2001 folgende jährlichen Risiken auf: Mortalitätsrisiko 6-8%, Herzinfarkt 2%, Risiko für eine periphere Intervention 1%, Amputationsrisiko 0,4%. Für Deutschland zeigte die getABI-Studie, dass nach 5 Jahren 23,9% der Probanden mit einer symptomatischen und 19,1% der Probanden mit einer bisher asymptomatischen PAVK verstorben waren (7).

Modifikation arteriosklerotischer Risikofaktoren

Auf Grund dieser hohen Mortalität kommt der Sekundärprophylaxe der systemischen Arteriosklerose eine große Bedeutung zu. Nur sie kann die Lebenserwartung des PAVK-Patienten erhöhen.

Das Beenden des Rauchens ist beim Management der PAVK ein wesentlicher Eckpfeiler. Individuelle Entwöhnungskonzepte und auch eine bisher eher zurückhaltende eingesetzte Nikotinersatztherapie bzw. medikamentöse Raucherentwöhnungstherapie gewinnen laut Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung deutlich an Akzeptanz (www.rauchfrei-info.de).

Ein Diabetes erhöht das PAVK-Risiko etwa um den Faktor drei bis vier (23). Außerdem geht der Diabetes mit einer peripheren Neuropathie und einer verminderten Infektabwehr einher, was das Risiko für Fußulzera und Fußinfektionen erhöht. Anzustreben ist daher eine optimale Diabetes-einstellung mit einem HbA_{1c}-Wert <7,0% für alle PAVK-Patienten.

Die ACC/AHA-Leitlinien geben als allgemeines Behandlungsziel bei allen PAVK-

Tab. 1
Einteilung der Patienten mit PAVK

Neue Klassifikation nach TASC	Bisherige Klassifikation n. Fontaine	
	Stadium	Symptome
Claudicatio	I	asymptomatisch
	II	Klaudikatio
Chronisch kritische Ischämie	III	Ruheschmerz
	IV	Ulkus / Gangrän

Patienten einen LDL-Cholesterinwert <100 mg/dl an und bei allen Hochrisikopatienten (definiert als Patienten mit vaskulären Erkrankungen zahlreicher Gefäßbetten) einen Zielwert für das LDL-Cholesterin <70 mg/dl. In die Heart Protection Study wurden mehr als 20 500 Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufgenommen, darunter 6748 Patienten mit PAVK, von denen bei vielen in der Vorgeschichte weder Herzerkrankungen noch Schlaganfälle bekannt waren (12). Simvastatin 40 mg reduzierte die Gesamtmortalität um 12%, die Anzahl koronarer Ereignisse um 24%, die Gesamtzahl der Schlaganfälle um 27% und die nicht koronaren Revaskularisierungen um 16%.

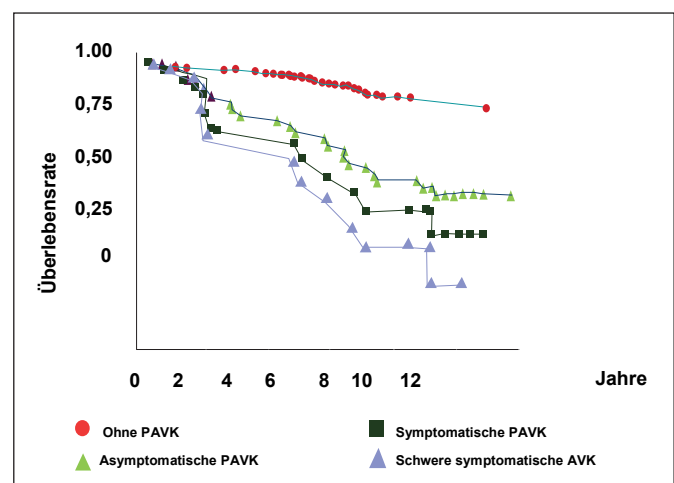
Die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer haben sich in Hochrisikogruppen vermutlich über eine blutdrucksenkende Wirkung hinaus auch bei der pAVK als nützlich erwiesen. Dies wurde durch die entsprechenden Ergebnisse der HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation) an 4046 Patienten mit pAVK belegt (26). Bei dieser Untergruppe fand sich unter den zur Ramiprileinnahme randomisierten Patienten eine Abnahme des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 22%

im Vergleich zu Placebo, die unabhängig von der Blutdrucksenkung war. Auf Grund dieses Ergebnisses hat United States Federal Drug Administration Ramipril inzwischen wegen seiner kardioprotektiven Eigenschaften bei Hochrisikopatienten zugelassen, einschließlich denen mit PAVK.

Antiaggregation

Neben der Modifikation des Risikoprofils stellt die **Antiaggregation** die zweite wichtige Therapiemaßnahme zur Reduktion der kardio- und cerebrovaskulären Mortalität bei PAVK-Patienten dar. Durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure kann das Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und vaskulären Tod um 25 % gesenkt werden (1). International hat sich mittlerweile die Dosis von 100 mg durchgesetzt. Höhere Dosen zeigen keine bessere Wirkung. Clopidogrel wurde in der CAPRIE-Studie getestet und zeigte in der Patientengruppe mit symptomatischer PAVK die deutlichste Risikoreduktion (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) (5). Dies hat zur Zulassung von Clopidogrel zur Sekundärprävention bei Patienten mit einer PAVK geführt.

Abb. 1
Kaplan-Meier Überlebenskurven auf Grundlage der Gesamtsterblichkeit bei verschiedenen klinischen Ausprägungen der PAVK im Vergleich zu Patienten ohne PAVK (modifiziert n. Criqui et al. 2001)



Therapie der Claudicatio

Die Sekundärprophylaxe zur Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren verlängert das Überleben des PAVK-Patienten, führt aber in der Regel nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Claudicatio. Nur für die Statintherapie gibt es einzelne Studienergebnisse, die zeigen, dass Statine sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit als auch die Gehfähigkeit des Claudicatiopatienten verbessern (17, 18). Die Bedeutung der Tabakabstinenz bei der Behandlung der Claudicatio ist weit weniger klar. Raucher zeigen beim 6-Minuten Gehstest, der alternativ zur Laufband-Ergometrie zur Quantifizierung der Gehleistung bei PAVK-Patienten eingesetzt werden kann, deutlich schlechtere Ergebnisse (352 ± 7 m, Mittelwert und Standardabweichung) als Nichtraucher (413 ± 14 m, $p < 0,05$) (4). Aufhören mit dem Rauchen verlängert bei manchen, aber nicht allen Patienten die Gehstrecke, der Effekt wird aber erst nach vielen Jahren manifest. Eine Norwegische Studie mit 19748 Teilnehmern im Alter von 40-69 Jahren und einer 12-jährigen Nachbeobachtungsphase zeigte das aktive Raucher (OR für Männer = 3,8; 95%-Konfidenzintervall: 2,1-6,7, OR für Frauen = 2,2; 1,4-3,4) aber auch ehemalige Raucher (OR für Männer = 1,7; 0,9-3,2, OR für Frauen = 1,7; 1-2,7) ein deutlich erhöhtes Risiko einer Verschlechterung ihrer Claudicatio hatten (13). Teilnehmer, die vor mehr als 20 Jahren das Rauchen aufgeben hatten, wiesen im Vergleich zu aktiven Rauchern ein erheblich niedrigeres Risiko

(OR für Männer = 0,2; 0,1-0,5, OR für Frauen = 0,4; 0,2-0,8).

Gehtraining

In den gängigen Lehrbüchern steht zur Therapie der Claudicatio die konservative Therapie mit Gehtraining an erster Stelle. Im klinischen Alltag findet dieses Vorgehen jedoch wenig Akzeptanz und auch die aktuelle Literatur verlässt diesen Weg zunehmend.

So hieß es im TASC-Papier aus dem Jahre 2000 noch (10): „Bevor einem Patienten mit Claudicatio eine invasive revascularisierende Therapie angeboten wird, sollte das Versagen eines adäquaten Gehtrainings mit pharmakologischer Unterstützung entweder beobachtet worden sein oder zumindest aus der Gesamtsituation erwartet werden.“

Im TASC II aus 2007 heißt es nun (20): „Bei Patienten mit Verdacht auf eine proximale Läsion (Gesäß-Claudicatio, abgeschwächter oder fehlender Femoralispuls) kann eine Revaskularisierung erwogen werden, ohne dass zunächst eine breit angelegte konservative Therapie erfolgt.“

Die konservative Therapie mit Gehtraining kommt daher überwiegend bei Patienten zur Anwendung, bei denen

- ausgedehnte Verschlussituationen nach Risiko-Nutzen Abwägung nicht primär interventionell angegangen werden sollten,
- die interventionellen bzw. operativen Verfahren versagt haben,
- Reverschlüsse eingetreten sind.

Medikamentöse Unterstützung des Gehtrainings

Das Gehtraining sollte durch vasoaktive Medikamente wie Naftidrofuryl oder Cilostazol unterstützt werden (► Abb. 2).

Naftidrofuryl ist ein 5-Hydroxytryptamin-Antagonist vom Typ 2 und verbessert den Muskelmetabolismus und hemmt die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation. In einer Metaanalyse von fünf Studien an insgesamt 888 Patienten mit *Claudicatio intermittens* verlängerte Naftidrofuryl die schmerzfreie Gehstrecke stärker als Placebo (Naftidrofuryl 90 ± 146 m versus Placebo 67 ± 141 m, $p = 0,003$) (15) Ähnliche Ergebnisse, welche einen Nutzen hinsichtlich der Leistung auf dem Laufband und der Lebensqualität zeigten, wurden in drei vor kurzem publizierten Studien am mehr als 1100 Patienten bestätigt, die für 6–12 Monate beobachtet wurden (3, 14, 24). In allen drei Studien wurde dieselbe Dosis von 600 mg/d verabreicht. Die in den verschiedenen Studien häufigsten Beschwerden waren leichte gastrointestinale Störungen.

Cilostazol ist ein Phosphodiesterase-III-Hemmer mit vasodilatatorischer, metabolischer und thrombozytenhemmender Wirkung. Der Nutzen dieser Substanz wurde in einer Metaanalyse von sechs randomisierten, kontrollierten Studien an 1751 Patienten belegt, einschließlich 740 Patienten unter Placebo, 281 Patienten unter Cilostazol zweimal 50 mg täglich und 730 Patienten unter Cilostazol zweimal 100 mg täglich (22). Diese Analyse zeigte, dass der Nettonutzen von Cilostazol über Placebo für den primären Endpunkt „maximale Leistung auf dem Laufband“ abhängig von der Art der Laufbanduntersuchung bei 50–70 Metern lag (Konstant load Protokoll: Cilostazol 123 ± 125 m versus Placebo 95 ± 70 m, $p < 0,0001$). Zu den Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerzen, Diarrhö und Palpitationen. Leider liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naftidrofuryl und Cilostazol vor.

Andererseits liegt für Cilostazol eine prospektive randomisierte Vergleichsstudie zwischen medikamentös unterstütztem Gehtraining und der endovaskulären Therapie vor (19). Die Clever-Studie (Claudicatio: Exercise versus Endoluminal Revascularisation) verglich die optimale medika-

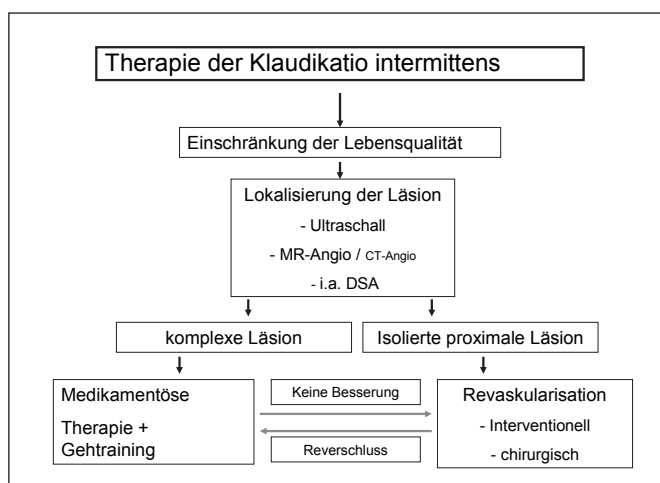


Abb. 2

Therapie der PAVK-Patienten mit Claudicatio intermittens. Im Mittelpunkt steht die individuelle Einschränkung der Lebensqualität (modifiziert nach TASC II, 2007)

mentöse Therapie, das kontrollierte Gehtraining plus Cilostazol und die endovaskuläre Therapie bei Patienten mit Beckenarterienproblemen, obwohl gerade diese Patientengruppe als schlechte/trainierbar gilt und die endovaskuläre Therapie bessere Ergebnisse zeigt als im Oberschenkel. Die Gehtrainingsgruppe hatte allerdings das beste Ergebnis und nicht die Gruppe mit den wiedereröffneten Beckenarterien. Die Gehtrainingsgruppe lief im Mittel 5,8 Minuten länger als bei Studieneinschluss und die Gruppe mit den wiedereröffneten Beckenarterien 3,8 Min. Der Unterschied war statistisch signifikant (OR und 95% Konfidenzintervall: 2,1; 0,0–4,2; $p = 0,042$).

Therapie der chronisch kritischen Ischämie

Das primäre Behandlungsziel bei Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie ist ebenso wie bei Patienten mit einer stabilen Claudicatio die Senkung der kardiovaskulären Mortalität. Zusätzlich stellt jedoch die Erhaltung der amputationsgefährdeten Extremität besondere Anforderungen an die Behandlung. Hierbei sind folgende Therapieziele schrittweise anzustreben:

- Linderung der ischämischen Schmerzen,
- Abheilung ischämischer Ulzera,
- Prävention des Extremitätenverlustes,
- Besserung von Funktion und Lebensqualität des Patienten,
- Verlängerung des Überlebens.

Die Schmerztherapie bei Patienten mit chronisch kritischer Ischämie verbessert die Lebensqualität und macht den Patienten für die Diagnostik handhabbar. Andererseits muss man berücksichtigen, dass der Ischämieschmerz ein Alarmzeichen des Gewebeuntergangs ist. Eine Schmerztherapie, die diese Alarmzeichen nimmt, leistet gleichzeitig dem Gewebeuntergang Vorschub. Insofern sollte zusammen mit Schmerztherapeuten ein individuelles und stufenweises Vorgehen besprochen werden. Häufig sind Morphinderivate notwendig, deren Nebenwirkung (Müdigkeit und Verwirrtheit mit Sturzgefahr) gerade bei dem älteren multimorbiden Patientengut zu beachten sind.

Bei der kritischen Extremitätenischämie kommt den revaskularisierenden Maßnahmen eine wesentlich größere Bedeutung zu als bei der Claudicatio. Sie sind für den Erhalt einer funktionsfähigen und schmerzfreien Extremität notwendig und die Therapiebemühungen dürfen nicht ruhen bevor durch eine optimale Bildgebung, die Verschlussituation definitiv geklärt wurde. Die gewählte Behandlung richtet sich dann nach dem prämorbidem Zustand des Patienten und seiner Extremität sowie nach dem mutmaßlichen Risiko der Intervention hinsichtlich der Begleiterkrankungen und der zu erwartenden Offenheit. Das primäre Therapieergebnis wäre das amputationsfreie Überleben. Für einzelne Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, Patienten mit schweren Begleiterkrankungen und sehr eingeschränkter Chance für eine erfolgreiche Revaskularisierung kann eine primäre Amputation die am besten geeignete Therapieoption sein.

Vor der Revaskularisierung steht weniger die Wundversorgung und Wundheilung im Vordergrund als das Vermeiden einer Verschlechterung der Wunde durch fortbestehenden Druck und florider Infektion. So sollte das Ulkus entlastet und mit einer nicht haftenden Mullaufgabe bedeckt werden. Bei der Entlastung sollte soweit der Patient noch gehfähig ist auf das Schuhwerk geachtet werden (Verbandschuh, Interimsschuh). Bei überwiegend liegenden Patienten bedarf die Prophylaxe eines Fersendekubitus großer Aufmerksamkeit. Bei klinischen Zeichen der Infektion oder radiologisch dokumentierter Osteomyelitis ist eine systemische Antibiose einzuleiten. Schwere Fußinfektionen bei Diabetikern sind gewöhnlich polymikrobiell mit grampositiven Kokken, gramnegativen Stäbchen und anaeroben Organismen besiedelt. Tiefe Infekte sind zu eröffnen und die infektunterhaltenden Nekrosen zu beseitigen. Interventionelle Behandlungen proximaler Gefäßläsionen können auch bei lokalen Infekten durchgeführt werden. Operative Revaskularisierung erst sobald die akute Infektion unter Kontrolle ist.

In der Regel kann durch die Revaskularisation bei Patienten mit chronisch kritischer Ischämie zwar eine wesentliche Besserung der arteriellen Perfusion erreicht

werden, aber keine Normalisierung. Daher stellt nach der Revaskularisation die Wundheilung eine weitere Herausforderung dar. Im Vordergrund steht die Entfernung der nekrotischen und fibrotischen Ulkusanteile, ein feuchtes Wundmilieu und die Vermeidung von Noxen, die eine Wundheilung hemmen (lokaler Druck, Reinfekte, wundheilungshemmende Desinfektionsmittel, etc.). Mit den Patienten und den pflegenden Angehörigen sind außerdem die banalen Grundlagen der Wundhygiene zu besprechen, sodass die Wunde nicht in die Badewanne oder Dusche gehört und der Verbandwechsel gesondert von der übrigen Körperpflege steril erfolgen muss.

Arzneimitteltherapie der kritischen Extremitätenischämie

Eine kausale Therapie der chronisch kritischen Ischämie ist die offene oder endovaskuläre Revaskularisation. Sie kann nur bedingt medikamentös unterstützt oder bei Versagen sogar ganz ersetzt werden. Die Sekundärprophylaxe der atherosklerotischen Risikofaktoren ist zur Verminderung der kardiovaskulären Komorbidität und Mortalität zwar zwingend erforderlich, trägt aber nicht zur Verbesserung der Extremitätenperfusion bei. Eine manifeste Herzinsuffizienz, ein schlechter Ernährungsstatus, aber auch eine Anämie oder Polyglobulie sollten angemessen behandelt werden. Eine optimale Therapie des Diabetes mellitus verbessert für sich nicht die arterielle Durchblutung, beschleunigt aber nach erfolgreicher Revaskularisation die Wundheilung. Eine Studie an 245 Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und Ulzerationen zeigte, dass bei Patienten, deren HBA_{1c}-Wert während des Heilungsverlaufes von 12 Wochen anstieg ($n = 101$), nur 20,7% der Wunden heilten. Auch eine plastische Deckung führt nur in 21% der Patienten zum Erfolg. Bei Patienten, deren HBA_{1c}-Wert gleich blieb oder sogar sank, heilten 26,3% der Wunden und eine plastische Deckung war in 47% erfolgreich ($p < 0,05$) (16).

Prostanoide

Als einzige medikamentöse Therapie, die mit einer Verbesserung der Durchblutung einhergeht, ist die Prostanoidgabe zu erwähnen, die über mehrere Wochen parental erfolgen muss. In Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt nur 254 Patienten ergab sich für die PGE1-Therapie eine bessere Wundheilung und Schmerzreduktion (47,8% für PGE1, vs. 25,2% für Placebo, $p = 0,0294$). Auch für den kombinierten Endpunkt „Majoramputation oder Tod“ zeigten sich nach sechs Monaten für PGE1 bessere Ergebnisse (22,6% für PGE1 vs. 36,2% für Placebo, $p = 0,0150$) (6).

Eine Studie mit 178 Patienten mit chronisch kritischer Ischämie untersuchte zwei verschiedene Iloprost Dosen (50-100 µg und 150-200 µg zweimal täglich) gegenüber Placebo. Nach vier Wochen war die Raten der amputationsfreien Überlebenden ohne Ruheschmerz in der Placebogruppe 11% und in den Iloprostgruppen 19% und 28%. Auch nach einem Jahr war für den kombinierten Endpunkt „amputationsfreies Überleben ohne regelmäßige Schmerztherapie“ ein signifikanter Unterschied da: 18% in der Placebogruppe und 23% bzw. 26% in den Iloprostgruppen ($p < 0,05$) (Leg Ischemia Study Group 2000).

In der Therapie der chronisch kritischen Ischämie hat die Prostanoidgabe einen festen Stellenwert und eine internationale Empfehlung, sodass sie bei jedem Patienten neben den interventionellen und operativen Maßnahmen erwogen werden sollten.

Neoangiogenese

Die Stimulation der Gefäßneubildung ist ein hoffnungsvoller Ansatz zur Verbesserung der Durchblutung bei Patienten mit nicht-revaskularisierbaren Gefäßverschlüssen, der in klinischen Studien intensiv untersucht wird. Bisher liegen jedoch keine überzeugenden Ergebnisse vor, die einen breiten klinischen Einsatz in naher Zukunft wahrscheinlich machen.

Die TAMARIS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die das Konzept der therapeutischen Angiogenese durch den Trans-

fer eines Gens des menschlichen Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF-1) bei Patienten mit nicht-rekonstruierbarer Ischämie der unteren Extremitäten testen sollte (2). Eingeschlossen waren 525 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, die randomisierte entweder vier Injektionen eines nicht-viralen Plasmids (FGF-1 4 mg) oder Placebo in der betroffenen Extremität alle zwei Wochen erhielten. Am Ende der 12 Monate zeigte sich kein Unterschied zwischen dem aktiven FGF-Arm und dem Placeboarm im primären Endpunkt. Es wurden 96 größere Amputationen oder Todesfälle (37%) in der FGF-Gruppe und 86 (33%) in der Placebogruppe dokumentiert ($p = 0,48$).

Eine vergleichbare Studie zur Therapie mit Stammzellen gibt es nicht. Zwar lassen Meta-Analyse einer Vielzahl kleinerer Studien gewissen Hoffnung schöpfen, aber bisher steckt auch dieser Ansatz in den Kinderschuhen (11).

Literatur

1. ATC. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324(7329): 71-86.
2. Belch J, et al Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011; 377: 1929-1937
3. Boccalon H, Leheret P, Mosnier M. Effect of naftidofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2001; 50: 175-182.
4. Cahan MA, et al. The effect of cigarette smoking status on six-minute walk distance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1999; 50: 537-546.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
6. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004; 33: 137-144.
7. Diehm C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.
8. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 142-147.
9. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 123-137.

10. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. *J Vasc Surg* 2000; 31(1 Pt 2): S1-S296.
11. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease – Meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis* 2010; 209: 10-17.
12. HPSCG. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
13. Jensen SA, et al. The association between smoking and the prevalence of intermittent claudication. *Vasc Med* 2005; 10: 257-263.
14. Kieffer E, et al. A new study demonstrates the efficacy of naftidofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* 2001; 20: 58-65.
15. Leheret P, et al. Naftidofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(Suppl. 3): S48-S52.
16. Marston WA, Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. Risk factors associated with healing chronic diabetic foot ulcers: the importance of hyperglycemia. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52: 26-8
17. Mohler III E, Hiatt W, Creager M. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481-1486.
18. Mondillo S, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114: 359-364.
19. Murphy TP, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012; 125: 130-139.
20. Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl. S): S5-S67.
21. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358: 1257-1264.
22. Regensteiner J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939-1946.
23. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-743.
24. Spengel F, et al. Findings of the Naftidofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol* 2002; 21: 20-27.
25. 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.
26. Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.