

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss der Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) auf das
Outcome nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jasper-Johannes Hartung
aus Ulm

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 25. Juni 2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung der Dissertation	1
1.1	Fragestellung und Hypothesen	1
1.2	Zielsetzung.....	3
2	Literaturdiskussion.....	4
2.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).....	4
2.1.1	Hintergrund und Ätiologie.....	4
2.1.2	Epidemiologie	4
2.1.3	Risikofaktoren der PAVK.....	5
2.1.4	Klinik und Diagnostik	8
2.1.5	Klassifikation der PAVK.....	10
2.1.6	Grundzüge der Therapie	11
2.2	HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine)	16
2.2.1	Übersicht und Wirkungsweise der Statine	16
2.2.2	Statine und die PAVK.....	18
3	Patient*innen und Methoden.....	22
3.1	Patient*innenkollektiv und Beobachtungszeitraum.....	22
3.2	Zielgrößen und Ereigniszeit.....	22
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.4	Datenerhebung	24
3.5	Statistische Methodik.....	26
3.6	Ethikvotum	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Deskription des Gesamtkollektivs	28
4.1.1	Alter und Geschlecht	28
4.1.2	Risikofaktoren und Komorbiditäten	28
4.1.3	Gefäßtyp nach Lokalisation.....	29
4.1.4	PAVK-Stadium.....	29
4.1.5	Statintherapie.....	30
4.1.6	Statinintensität	31

4.1.7	Zielkriterien	32
4.2	Vergleich der Studienkollektive	33
4.2.1	Periinterventionelle Statintherapie	33
4.2.2	Präinterventionelle Statintherapie	36
4.3	Ereigniszeitanalyse.....	38
4.3.1	Periinterventionelle Statintherapie	38
4.3.2	Präinterventionelle Statintherapie	41
4.4	Cox-Regression	43
4.4.1	Ereignis MALE	43
5	Diskussion.....	44
5.1	Diskussion der Studienkollektive.....	45
5.1.1	Gesamtkollektiv	45
5.1.2	Gruppenvergleiche Periinterventionelle und Präinterventionelle Statintherapie.....	45
5.2	Diskussion des Outcome MALE im Literaturvergleich	47
5.2.1	Periinterventionelle und Präinterventionelle Statintherapie und MALE 47	
5.2.2	Mohler 2003	47
5.2.3	Tomoi 2013	48
5.2.4	REACH registry 2014	49
5.2.5	Dosluoglu 2014.....	49
5.2.6	Aiello 2012	50
5.2.7	Iida 2015	51
5.2.8	Kim 2016.....	51
5.2.9	De Grijns 2018.....	52
5.2.10	Ardati 2012.....	53
5.3	Haupterkenntnisse der Studie	54
5.4	Limitationen der Studie	55
5.5	Ausblick.....	58
6	Zusammenfassung	59

.....	Literatur- und Quellenverzeichnis	
.....		61
7	61
8	Danksagung.....	68
9	Curriculum Vitae	69

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie (Arteria)
Aa.	Arterien (Arteriae)
ABI	ankle brachial index
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
aHT	Arterielle Hypertonie
BID	bis in die
BMI	Body-Mass-Index
BTK	Below the knee
ca.	circa
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CLI	Critical limb ischemia (kritische Extremitätenischämie)
CRP	C-reaktives Peptid
CTA	Computertomographische Angiographie
CYP	Cytochrom P-450
df	Freiheitsgrade
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DM	Diabetes mellitus
DRG	Diagnosis Related Group
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ESC	European Society of Cardiology

EVSM	European Society for Vascular Medicine
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylgluatryl-Coenzym-A-Reduktase
HR	Hazard Ratio
HPS	Heart Protection Study
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
MALE	Major Adverse Limb Events
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MRA	Magnetresonanzangiographie
NAST	Nierenarterienstenose
NO	Stickstoffmonoxid
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproetinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PW	pulsed-wave
PY	Pack Years
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
RF	Risikofaktor
SAMS	Statin-assoziierte Myopathie
SD	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
TEA	Thrombendarteriektomie

vs.

versus

WHO

World Health Organization

WIFI

wound, ischemia, and foot infection

Einheiten

cm	Zentimeter
dl	Deziliter
l	Liter
m	Meter
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fließdiagramm zum Fallkollektiv; NAST Nierenarterienstenose	25
Abbildung 2: Kreisdiagramm zum Status der periinterventionellen Statintherapie des Gesamtkollektivs; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0..	30
Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Statinintensität des Gesamtkollektivs [S0] keine Statintherapie; [LMS] Low to Moderate Intensity Statintherapie; [HIS] High Intensity Statintherapie.....	31
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignis MALE in Abhängigkeit von der periinterventionellen Statintherapie; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	39
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignis MALE in Abhängigkeit von der präinterventionellen Statintherapie; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ABI-Kategorien zur Abschätzung de PAVK-Schweregrads (5)	9
Tabelle 2: Klassifikation der PAVK nach den Fontaine-Stadien und den Rutherford-Kategorien (3, 5).....	11
Tabelle 3: Einteilung der Statinintensität gemäß der American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) (70), BID = bis In die	18
Tabelle 4: Risikofaktoren und Komorbiditäten arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Rauchen im Gesamtkollektiv (n= 531) zum Zeitpunkt PTA_t0	29
Tabelle 5: Vergleich der Studienkollektive hinsichtlich des Status der periinterventionellen Statintherapie; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	35
Tabelle 6: Vergleich der Studienkollektive hinsichtlich des Status der präinterventionellen Statintherapie; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	37
Tabelle 7: Übersicht über Ereignisse (MALE) und Zensierungen stratifiziert nach periinterventioneller Statineinnahme; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	38
Tabelle 8: Mediane für die MALE-freie Zeit [Wochen] in Abhängigkeit von der periinterventionellen Statintherapie; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	39
Tabelle 9: Kumulierter Anteil MALE - freier Fälle nach dem Kaplan-Meier-Schätzer [in %] im Kollektiv Periinterventionelle Statintherapie nach definierten Zeiten [Wochen, Jahren]; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	40
Tabelle 10: Übersicht über Ereignisse (MALE) und Zensierungen stratifiziert nach präinterventioneller Statineinnahme; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	41
Tabelle 11: Mediane für die MALE-freie Zeit [Wochen] in Abhängigkeit von der präinterventionellen Statintherapie; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0	42

Tabelle 12: Kumulierter Anteil MALE - freier Fälle nach dem Kaplan-Meier-Schätzer [in %] im Kollektiv Präinterventionelle Statintherapie nach definierten Zeiten [Wochen, Jahren]; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0.....	42
Tabelle 13: Cox-Regressionsmodell zum Ereignis MALE mit Hazard Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI) und Signifikanztest für die Einflussfaktoren Statintherapie, High-Intensity-Statins, Geschlecht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, koronare Herzkrankheit und Nik	43

1 Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

1.1 Fragestellung und Hypothesen

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine systemische Gefäßerkrankung, die sich vor allem an den Gefäßen der unteren Extremität manifestiert und dabei maßgeblich durch Atherosklerose bedingt ist (1). Abhängig vom Krankheitsstadium führt diese von einer Verkürzung der Gehstrecke über Ruheschmerzen bis zum Gewebsuntergang des versorgten Gebiets, sodass nach Ausschöpfung der therapeutischen Mittel im schlimmsten Fall nur die Amputation der betroffenen Extremität als Option verbleibt (1). Somit kommt dem Erhalt von Funktionalität und Lebensqualität maßgebliche Bedeutung zu. Betroffene von PAVK haben darüber hinaus auch im asymptomatischen Stadium, eine deutlich gesteigerte Mortalität gegenüber Unbetroffenen (2, 3). Vor dem Hintergrund des Konzepts der polyvaskulären Erkrankungen weist die PAVK eine gemeinsame Pathogenese mit anderen atherosklerotischen Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit (KHK) oder der zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK) (4). Dabei weisen Daten aus dem REACH-Register (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) auf eine höhere Mortalitätsrate der PAVK als der koronaren Herzkrankheit (KHK) hin (5-7).

Die Prävalenz der PAVK nimmt weltweit zu (8). Gleichzeitig zeigen Studien, dass die PAVK auch als Indikator für eine fortgeschrittene Atherosklerose des arteriellen Gefäßsystems unterschätzt, unterdiagnostiziert und auch untertherapiert wird (2, 4, 9-14). Auch in Deutschland besteht eine unzureichende Konsultation angiologischer wie gefäßchirurgischer Experten sowie eine mangelnde Umsetzung leitliniengerechter Therapien (2, 10).

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) ist eine in den vergangenen Jahren zunehmend häufiger und erfolgreich durchgeführte Therapiemöglichkeit, um sowohl die betroffene Extremität als auch die Lebensqualität der PAVK-Patient*innen zu erhalten (15, 16). Der langfristige Therapieerfolg einer PTA wird allerdings durch erneute behandlungsbedürftige Restenosen oder Reokklusionen limitiert (17, 18).

Durch den chronisch-progredienten Charakter kommt daher der Sekundärprophylaxe eine entscheidende therapeutische Bedeutung zu. Hierbei haben Statine einen besonderen Stellenwert. Nationale wie internationale Leitlinien weisen ihnen den höchsten Empfehlungsgrad zu (5, 7, 19). Dies wird vornehmlich mit ihrer

nachgewiesenen Reduktion von Mortalität und Morbidität begründet (20). Der Einsatz von Statinen kann des Weiteren die schmerzfreie Gehstrecke signifikant ausweiten (21-24). Zugleich ist noch zu wenig zu der rein PAVK-bezogenen Wirkung von Statinen für Patient*innen, die mit einer PTA behandelt werden, bekannt.

So kommt aktuell neben der präventiven Modifikation von beeinflussbaren Risikofaktoren, der Durchführung der entsprechenden PAVK-Diagnostik sowie einer möglichst frühzeitigen und individuell angepassten Therapie zur Senkung von Morbidität, Mortalität und dem Erhalt von Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu. Statine gelten dabei als etablierte Therapieform zur Sekundärprophylaxe. In der vorliegenden Untersuchung soll der potenzielle Einfluss von Statinen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Outcome nach einer PTA untersucht werden. Dazu wird die ereignisfreie Zeit bis zum Auftreten von Major Adverse Limb Events (MALE) in Form einer endovaskulären oder gefäßchirurgischen Reintervention am initial behandelten Gefäßabschnitt sowie einer Amputation an der betroffenen Extremität herangezogen.

Zum Zeitpunkt einer PTA werden bereits in vielen Fällen leitlinienkonform Statine eingenommen. Es kommt aber auch zu Neuverschreibungen von Statinen nach einer PTA. Eine andere Gruppe erhält sowohl vor einer PTA als auch im Anschluss daran keine Statintherapie.

Vor diesem Hintergrund sollen im Rahmen dieser Untersuchung folgende Hypothesen geklärt werden.

1. Es besteht ein Zusammenhang hinsichtlich des periinterventionellen Status einer Statintherapie auf das MALE-freie Überleben.
2. Es besteht ein Zusammenhang hinsichtlich des präinterventionellen Status einer Statintherapie auf das MALE-freie Überleben.

1.2 Zielsetzung

Anhand einer retrospektiven Analyse von Patientenfällen, bei denen eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) in der Klinik Kardiologie III-Angiologie, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde, sollen oben genannte Hypothesen geklärt werden.

Die Ergebnisse aus dieser Untersuchung können neue Hypothesen generieren, Anreiz für neue Forschungsschwerpunkte setzen sowie zur Evidenz und gegebenenfalls Optimierung der bisherigen Therapieempfehlungen beitragen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

2.1.1 Hintergrund und Ätiologie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bezeichnet eine Durchblutungseinschränkung der Extremitätenversorgenden Arterien sowie der Aorta. Dies geschieht durch einen graduellen (Stenosierung) oder kompletten (Okklusion) Verschluss des jeweiligen arteriellen Gefäßes (3). Ursächlich können sämtliche Erkrankungen sein, die zu Veränderungen der Gefäßwand führen. Die deutlich häufigste Ursache ist eine fortgeschrittene Atherosklerose (5, 7). Seltener können auch Vaskulitiden, Traumata, Gefäßtumore, degenerative Prozesse am Gefäß oder Embolien Ursache einer PAVK sein (25). Die Atherosklerose ist eine chronisch-progrediente, systemische Erkrankung des gesamten arteriellen Gefäßsystems, die sich neben der PAVK auch als koronare Herzkrankheit (KHK) oder zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) manifestieren kann und damit die häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen bedingt (26). Atherosklerotische Veränderungen an den Gefäßen werden dabei durch komplexe biochemische Prozesse bedingt, an deren Entstehung zahlreiche inflammatorische Zellen und Faktoren beteiligt sind und entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese der Atherosklerose und somit auch die der PAVK haben (27). Wesentliche patientenbezogene Risikofaktoren für eine Atherosklerose sind Rauchen, Diabetes mellitus, Alter, arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie (19). Je weiter atherosklerotische Veränderungen am arteriellen Gefäßbaum vorangeschritten sind, desto schlechter ist die Prognose, wobei die PAVK als Markererkrankung einer fortgeschrittenen Atherosklerose angesehen werden kann (28).

2.1.2 Epidemiologie

Auf systematischen Reviews und mathematischen Schätzungen beruhende Untersuchungen aus dem Jahr 2021 gehen von weltweit über 230 Millionen PAVK-Betroffenen im Jahr 2015 aus (4, 16). Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei ca. 3 bis 10%, die im höheren Lebensalter ab 70 Jahren auf über 15% ansteigt (29-31). Dies gilt sowohl für die asymptomatische als auch die symptomatische Form der PAVK, deren Verhältnis etwa 4:1 beträgt (1). Zu beachten ist weiterhin eine deutliche Zunahme der PAVK-Prävalenz in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen im Vergleich zu Ländern mit hohem Einkommen, sodass Schätzungen mehr als 2/3 aller

Patient*innen mit PAVK in diesen Ländern vermuten (8). Aber auch hierzulande nimmt die PAVK-Prävalenz zu. So konnten Malyar et al. (32) zeigen, dass die als Diagnosis Related Group (DRG) verschlüsselten Diagnosen der stationären PAVK-Fälle in Deutschland im Zeitraum von 2005 bis 2009 um 20,7% zugenommen haben. Rammos et al. (10) zeigten einen Anstieg der PAVK-Diagnosen von 2009 bis 2018 von 1,85% auf 3,14% in Deutschland. Die PAVK betrifft dabei weltweit beide Geschlechter im etwa gleichen Maße (8, 33). Fowkes et al. (8) beschreiben allerdings einen Unterschied zwischen Ländern mit hohem Einkommen, in denen Männer etwas häufiger von PAVK betroffen sind, gegenüber Ländern mit niedrigen bis mittleren Einkommen, in denen Frauen einen höheren Anteil unter den PAVK-Betroffenen ausmachen. Für Deutschland zeigen Rammos et al. (10) eine geschlechtsspezifische Prävalenz von 54% männlichen und 46% weiblichen PAVK-Patient*innen im Jahr 2018.

2.1.3 Risikofaktoren der PAVK

Als wesentliche patientenbezogene Risikofaktoren der PAVK gelten Rauchen, Diabetes mellitus (DM), Alter, arterieller Hypertonus (aHT) und Hyperlipidämie (19, 34). Dabei gilt es kumulative Effekte zu berücksichtigen. Eine US-amerikanische Studie der National Health and Nutrition Examination Survey konnte für das Vorliegen von einem der Risikofaktoren: arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen oder chronischem Nierenversagen eine PAVK-Risikoerhöhung um das ca. 1,5-fache (nicht-signifikant) zeigen, die bei Vorliegen von 3 dieser Risikofaktoren auf das 10-fache angestiegen ist (35, 36).

2.1.3.1 Rauchen

Zigarettenrauch besteht aus über 4000 verschiedenen Substanzen, deren komplexe Wirkungen auf den menschlichen Körper bislang noch nicht in ihrer Gesamtheit verstanden ist (37). Neben einer kanzerogenen Wirkung hat das Rauchen einen gesicherten und wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der Atherosklerose (19). Verglichen mit anderen atherosklerotischen Erkrankungen erhöht das Rauchen das Risiko für die PAVK dabei besonders stark und hält auch nach dessen Beendigung dieses Risiko lange aufrecht (38). Ding et al. (38) konnten ein nach Einstellen des Rauchens bis zu 30 Jahre lang anhaltend erhöhtes PAVK-Risiko zeigen. Hier kann

des Weiteren ein dosisabhängiger Effekt festgestellt werden. So steigt die Prävalenz der PAVK mit der Zunahme der konsumierten Menge, die in Pack Years (PY) gemessen wird (38). Auch ein höherer PAVK-Schweregrad, eine erhöhte Amputationsrate und eine erhöhte Mortalität sind mit gesteigerter Rauch-Exposition (in PY) assoziiert (3).

2.1.3.2 Diabetes mellitus

Neben dem Rauchen ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus einer der größten Risikofaktoren für eine PAVK (4). Das Risiko eine PAVK zu entwickeln ist bei Diabetiker*innen gegenüber Nicht-Diabetiker*innen 2-4-mal so groß (39). Zhang et al. (40) zeigten in einem systematischen Review einen Zusammenhang zwischen steigendem Langzeitblutzuckerwert HbA1c und dem relativen Risiko für eine PAVK. Adler et al. (41) zeigten, dass die Erhöhung des HbA1c pro 1%, mit einer Risikoerhöhung um 28% (95%-KI 12%-46%) einhergehen. Eine weitere Studie von Adler et al. (42) legt nahe, dass auch größere Schwankungen der Blutzuckerspiegel einen negativen Einfluss auf die PAVK haben. Auch weitere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen wie die periphere Neuropathie haben einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. So stellen sich Patient*innen mit Diabetes mellitus und einer PAVK häufig zeitlich später in höheren Krankheitsstadien vor und haben ein größeres Risiko für Amputationen (34).

2.1.3.3 Hyperlipidämie

Sowohl eine Erhöhung des Gesamtcholesterins, des Low Density Lipoproteins (LDL), der Triglyceride und des Lipoproteins(a) (LP(a)), als auch eine erniedrigtes High Density Lipoproteins (HDL) sind als unabhängige Risikofaktoren mit der PAVK assoziiert (5, 7). Daskalopoulou et al. (43) konnten zwischen dem LDL-Cholesterin und dem ABI eine inverse Korrelation zeigen. Eine großangelegte dänische Studie von Emanuelsson et al. (44) zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten LDL-Cholesterin und dem Auftreten einer PAVK. Ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung übt das genetisch regulierte LP(a) aus (45). Die Wirkung der Lipidämie auf die Entstehung der Atherosklerose wird unter 2.2. ausführlich dargestellt.

2.1.3.4 Arterieller Hypertonus

Die arterielle Hypertonie hat einen gesicherten Einfluss auf die Pathogenese der Atherosklerose, die hauptursächlich für die PAVK ist (46). Ein dauerhaft über der Norm liegender arterieller Blutdruck ist mit einem erhöhten Risiko für eine PAVK assoziiert (5, 7, 47).

2.1.3.5 Alter

Es besteht ein deutlicher Zusammenhang von Prävalenz und Lebensalter. So nimmt die Prävalenz der PAVK mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich zu (8, 48). Dabei kann das Alter als unabhängiger Risikofaktor für die PAVK angesehen werden (4).

2.1.3.6 Inflammation

In der Pathogenese der Atherosklerose spielen inflammatorische Prozesse eine tragende Rolle. So sind laborchemische Entzündungsmarker wie das C-reaktive Peptid (CRP) unabhängig von anderen Risikofaktoren bei PAVK-Patient*innen erhöht (4). Auch ist ein erhöhtes CRP mit einem gesteigerten Risiko für eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) assoziiert (4). Auf der anderen Seite kann auch allein die Durchführung einer PTA eine inflammatorische Antwort hervorrufen (49).

2.1.3.7 Sonstige Risikofaktoren

Neben den genannten Risikofaktoren gibt es Assoziationen zu weiteren Risikofaktoren und Komorbiditäten, die Gegenstand aktueller Forschung sind. Der Einfluss einer Adipositas ist wissenschaftlich unklar. Das Verhältnis zwischen der PAVK und dem BMI zeigt Widersprüche unter den Studien (19).

Auch ist der genetische Einfluss auf die Entstehung von Atherosklerose nicht eindeutig. Conte et al. (19) vermuten in den Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb Threatening ischemia aus dem Jahr 2019, dass ethnische und kontinentale Unterschiede der PAVK-Prävalenz in größerem Maße durch die weltweit unterschiedliche Belastung mit den beschriebenen Risikofaktoren beeinflusst werden, was Untersuchungen zu migrierten Bevölkerungsgruppen nahelegen. Demgegenüber zeigen andere Studien, dass es einen von weiteren Risikofaktoren unabhängigen Einfluss für eine PAVK durch die Herkunft aus der afro-

amerikanischen Bevölkerung gibt (18, 50, 51). In einer US-Studie von Ardati et al. (52) fiel ein Zusammenhang zwischen nicht-weißer Ethnizität und einer mangelnden medikamentösen Versorgung von PAVK-Patient*innen auf. Auch im europäischen Vergleich zeigen länderabhängige Vergleiche Unterschiede in der PAVK-Prävalenz (48).

Darüber hinaus ist auch ein niedriger sozioökonomischer Status mit einer PAVK assoziiert (48).

Ebenso wird der Zusammenhang zwischen der PAVK-Erkrankung und Luftverschmutzung diskutiert (53). Die Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia (19) benennen die Luftverschmutzung gar als unabhängigen Risikofaktor für eine PAVK.

2.1.4 Klinik und Diagnostik

Die PAVK-Diagnostik beginnt mit einer gezielten Anamnese und klinischen Untersuchung. Neben nicht-invasiven Untersuchungsmethoden sind eine Reihe invasiver Möglichkeiten verfügbar, deren Einsatz einer gründlichen Abwägung bedürfen (5, 7). Das Vorgehen erfolgt stufenweise und orientiert sich hierzulande an der aktuellen AWMF S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) (5, 7). Vaskuläre und nicht-vaskuläre Differenzialdiagnosen sollten im diagnostischen Algorithmus ausgeschlossen werden (54).

2.1.4.1 Klinische Untersuchung

Zur allgemeinen körperlichen Untersuchung gehört neben der Inspektion und Palpation der unteren Extremitäten die Erhebung des Pulsstatus an den vaskulären Auskultations- und Palpationspunkten im Seitenvergleich (5, 7). Ergänzend sollte die Ratschow-Lagerungsprobe durchgeführt werden (5, 7).

Zur weiteren Basisdiagnostik gehört die Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI, Abkürzung für ankle-brachial-index). Die Messung des ABI hat sich als sehr sensitives und spezifisches Mittel zur Diagnose und Schweregrad-Abschätzung einer PAVK herausgestellt (18, 55). Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu ABI-Werten und entsprechenden PAVK-Schweregraden. Je niedriger der ABI dabei darzustellen ist,

desto ausgeprägter sind die atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße (5, 7). Kombiniert man dabei die ABI-Messung mit einem standardisierten Belastungstest (Laufbandergometrie), ist auch eine funktionelle Aussage möglich, die eine PAVK beweisen kann (3). Mittels Kollateralenausbildung kompensierte Stadien können auf diese Weise demaskiert werden (5, 7).

Sowohl ein erniedrigter als auch erhöhter ABI ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (3). Das Vorliegen eines erhöhten ABI weist auf das Vorhandensein einer Mediasklerose hin, die durch nicht kompressible Gefäße gekennzeichnet ist. In einem solchen Fall wird eine Messung des Großzehendrucks empfohlen (5, 7, 56).

Als weitere nicht-invasive diagnostische Mittel gelten die Beurteilung des Dopplerfrequenzspektrums, die Oszillographie und die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (5, 7).

Tabelle 1: ABI-Kategorien zur Abschätzung de PAVK-Schweregrads (5)

ABI-Wert	Schweregrad der PAVK
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
> 0,9	Normalbefund
0,75 – 0,9	leichte PAVK
0,5 – 0,75	mittelschwere PAVK
< 0,5	schwere PAVK (kritische Ischämie)

2.1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Ergibt sich aus den vorgeschalteten Untersuchungen der Verdacht auf eine PAVK, folgt zur Schweregradeinschätzung und weiteren Therapieplanung ergänzende Spezialdiagnostik (54). Dabei stellt die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ein zentrales und weichenstellendes Untersuchungsmittel dar (5, 7). Die FKDS ermöglicht in Kombination mit dem pulsed-wave (PW)-Doppler-Signal morphologisch und funktionell die Lokalisation und Graduierung von Stenosen sowie die Länge von Okklusionen. Darüber hinaus können auch die Gefäßwände und extravasale Strukturen beurteilt werden (54). Mit ihrer Hilfe kann dabei sowohl hochsensitiv als auch hochspezifisch die Indikation zur PTA gestellt werden (5, 7). Auch kommt sie regelhaft in den (postinterventionellen) Verlaufskontrollen zum Einsatz (57).

Sollten sich uneindeutige diagnostische Befunde ergeben haben kommen weitere radiologisch-bildgebende Verfahren zur Anwendung (5, 7). Hierzu gehören die Magnetresonanztomographie (MRA), die Computertomographische Angiographie (CTA) sowie die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA), welche als Goldstandard der Gefäßdarstellung gilt und die Möglichkeit bietet, bei entsprechenden Befunden auch interventionell tätig zu werden.

Für die genannten bildgebenden Verfahren gilt, dass sie, abhängig von der apparativen Ausstattung und der Untersucherexpertise für PAVK-bedingte, symptomatische Stenosen > 50% eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen (5, 7).

2.1.5 Klassifikation der PAVK

2.1.5.1 Klassifikation nach Fontaine und Rutherford

Während die PAVK-Klassifikation nach Rutherford im internationalen Gebrauch häufiger Verwendung findet, wird im deutschsprachigen Raum die PAVK mehrheitlich gemäß der Fontaine-Stadien eingeteilt. (5, 7). Die Stadieneinteilung nach Fontaine findet bereits seit 1954 Anwendung und hat bis heute Gültigkeit (58). Für beide Klassifikationen ist dabei die klinische Symptomatik maßgebend. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die PAVK-Einteilung nach Fontaine und Rutherford.

Das Stadium I nach Fontaine gilt als asymptomatisch, wohingegen die Stadien II a und II b mit einer Verkürzung der Gehstrecke einhergehen und durch das Symptom der Claudicatio intermittens charakterisiert sind (1). Die Stadien III und IV sind durch die kritische Extremitätenischämie („critical limb ischemia“, CLI) gekennzeichnet (1).

Für eine chronische Extremitätenischämie empfiehlt die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2017 die gesonderte Wound, ischemia and foot infection (WIFI) -Klassifikation, die ein gesondertes Augenmerk auf die Wundsituation und mögliche lokale Infektionen legt (1).

Tabelle 2: Klassifikation der PAVK nach den Fontaine-Stadien und den Rutherford-Kategorien (3, 5, 7)

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke < 200m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

2.1.5.2 Einteilung nach Gefäßtyp

Das lokale Befallsmuster arterieller Läsionen erlaubt die Einteilung in Gefäßtypen, die unterschiedliche Charakteristika und Therapieempfehlungen aufweisen (59). Dabei wird zwischen der aorto-iliakalen Gefäßstrombahn (Beckentyp), der femoropoplitealen Gefäßstrombahn (Oberschenkeltyp), der infrapoplitealen Gefäßstrombahn (Unterschenkeltyp) sowie dem Befall mehrerer arterieller Segmente der unteren Extremität (Mehretagentyp) unterschieden.

2.1.6 Grundzüge der Therapie

Die PAVK-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) (5, 7) und der European Society for Vascular Medicine (EVSM) (59) stellen die Progressionshemmung der PAVK, die Risikoreduktion kardio-, zerebro- und peripherer vaskulärer Ereignisse sowie die Verbesserung des klinischen und funktionalen Zustands als zentrale Therapieziele heraus. Dies soll über einen verbesserten peripheren Blutfluss erreicht werden und die Lebensqualität positiv beeinflussen (59). Stadienunabhängig stellt dabei die Einstellung der genannten Risikofaktoren einen grundlegenden Pfeiler dar.

In den Stadien der Claudicatio intermittens (Fontaine II a und II b) liegt der Fokus auf einer nachhaltigen Verbesserung der schmerzfreien, maximalen Gehstrecke, wohingegen in den Stadien der kritischen Extremitätenischämie (Fontaine III und IV)

der Extremitätenerhalt von besonderer Bedeutung ist (5, 7). Erforderlich ist dabei die interdisziplinäre Berücksichtigung der individuellen Patientensituation sowie der therapeutischen Möglichkeiten und Risiken, um die Lebensqualität zu verbessern. So gilt die patientenseitige Einschätzung des klinischen Verlaufs als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg (5, 7).

Gleichzeitig stellt im klinischen Alltag die Sicherstellung der Therapieadhärenz (Compliance) eine weitere besondere Herausforderung dar (1).

2.1.6.1 Die konservative Therapie

Die deutsche S3-Leitlinie (5, 7) benennt Nikotinkarenz, die Therapie einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie, eines Diabetes mellitus, die Gewichtsreduktion bei Vorliegen einer Adipositas sowie das strukturierte Gehtraining als Basisbehandlung der PAVK. Insbesondere eine konsequente Nikotinkarenz hat einen hohen Empfehlungsgrad (1). Supportiv kann eine Nikotinersatztherapie zur Entwöhnung hilfreich sein (5, 7, 59).

Im Falle eines Diabetes mellitus wird eine Blutzuckereinstellung auf normoglykämie Werte empfohlen (5, 7, 54). Der HbA1c-Wert sollte dabei unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientensituation, die das Alter, Komorbiditäten und das Hypoglykämierisiko einschließt, in individuelle therapeutische Zielkorridor eingestellt werden (1, 5, 7).

Bezüglich einer möglichen arteriellen Hypertonie wird eine Einstellung auf Blutdruckwerte auf unter $<140/90$ mmHg empfohlen. Medikamentös werden dazu Hemmer des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) oder Angiotensinrezeptorantagonisten als First-line-Therapie empfohlen (1).

Des Weiteren besteht in den symptomatischen Stadien eine Indikation zur medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wie Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure (ASS) (5, 7, 60). In Fällen eines hohen kardiovaskulären Risikos kann, nach Abwägung der Blutungsgefahr, auch eine Kombination von ASS mit dem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) Rivaroxaban in niedrigdosierter Form verabreicht werden (60). Diese Empfehlung spielte allerdings zum Zeitpunkt des Beginns dieser Studie nur eine untergeordnete Rolle.

Singulär diätische Maßnahmen sind bei Risikopatient*innen mit Hypercholesterinämie aufgrund der zu größeren Teilen endogen ablaufenden Cholesterinproduktion häufig nicht ausreichend, sodass die Cholesterinsenkung durch medikamentöse Maßnahmen unterstützt werden sollte (61). Hierzu stellen Statine ein geeignetes Mittel dar. Die ESC Leitlinie zur Behandlung der Dyslipidämien (62) klassifiziert PAVK Patient*innen als hochrisikogefährdet für ein kardiovaskuläres Ereignis und empfiehlt eine Senkung des LDL-Cholesterins auf unter 55 mg/dl (1,4mmol/l) oder eine zumindest 50%ige Senkung des Ausgangs-LDL-Cholesterins. Einzelheiten der medikamentösen Statintherapie werden unter 2.2 ausführlich dargestellt.

Therapien mit monoklonalen Antikörpern aus der Gruppe der Proproetinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) -Inhibitoren, die eine erhöhte LDL-Rezeptordichte auf der hepatozyären Oberfläche bewirken, reduzieren effektiv das plasmatische LDL und haben verbessernde Effekte auf klinische Endpunkte (Mortalität, Amputationsrate) (63). Aufgrund der engen Indikation und hohen Therapiekosten stehen diese noch nicht der Breite der PAVK Patient*innen zur Verfügung (64). Zukünftige Entwicklungen einer verbreiterten Indikationsstellung bleiben abzuwarten.

Insbesondere in den symptomatischen Stadien ist das Gehtraining als konservative, nicht-medikamentöse Maßnahme ein zentraler Baustein der PAVK Therapie und bringt eine Reihe positiver Effekte mit sich (1). Neben dem günstigen Einfluss auf die Risikofaktoren, verbessert das Gehtraining die Muskelperfusion, begünstigt die Kollateralisation und reduziert die vaskuläre Inflammation (1, 65). Idealerweise findet das Gehtraining in einer standardisierten und supervidierten Form statt (5, 7). Dadurch kann die maximale und schmerzfreie Gehstrecke erhöht und die Lebensqualität gesteigert werden (66).

Ab dem Fontaine-Stadium II b gibt es die Möglichkeit, die Ausweitung der Gehstrecke medikamentös zu unterstützen. Mehre unabhängige Studien beschreiben hierbei einen signifikant positiven Einfluss zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke durch den Einsatz von Statinen, der sich dabei unabhängig vom Ausgangscholesterinwert zeigt (21, 22, 24, 67). Weitere zugelassene Medikamente stellen Cilostazol und Naftidrofuryl dar. Diese sind allerdings gemäß der Konsensempfehlung nur bei erheblich eingeschränkter Lebensqualität und nicht ausreichend durchführbarem Gehtraining einzusetzen (5, 7).

Gerade in den späteren Stadien (kritische Extremitätenischämie) wird neben den genannten therapeutischen Möglichkeiten eine ausreichende analgetische Abdeckung, die Behandlung eines gegebenenfalls vorhandenen lokalen oder systemischen Infektionsgeschehens als auch die Optimierung der kardialen und pulmonalen Funktion empfohlen (5, 7).

2.1.6.2 Die interventionelle und chirurgische Therapie

Im Stadium der CLI ist hinsichtlich des Amputationsrisikos eine dringliche Revaskularisierungstherapie mittels PTA oder gefäßchirurgischer Operation indiziert (1). Darüber hinaus kann auch bei Patient*innen mit erschöpfter konservativer Therapie und entsprechendem Leidensdruck eine Revaskularisation durchgeführt werden (1, 5, 7).

Bei einer Revaskularisation mittels PTA wird eine Stenose oder eine Okklusion mit Hilfe eines über einen Führungsdraht eingeführten Ballonkatheters endovaskulär dilatiert und rekanalisiert. Zum Offenhalten können Stents in das betroffene Gefäß gesetzt werden. Gefäßchirurgische Optionen wären eine Thrombendarteriektomie (TEA) mit oder ohne Patchplastik, bei der die arteriosklerotischen Anteile aus den betroffenen Gefäßen herausgelöst werden oder die Anlage eines autologen oder alloplastischen Bypasses. Das endovaskuläre Vorgehen wird dabei aufgrund der niedrigeren Invasivität und verkürzten Hospitalisierungsdauer zunehmend bevorzugt (16). In speziellen Fällen sind auch simultane Hybrideingriffe möglich. Darüber hinaus zählt auch die Amputation als Ultima Ratio zu den gefäßchirurgischen Maßnahmen (5, 7, 68).

Entscheidend für ein invasives Vorgehen sind die Lokalisation und Morphologie der Gefäßläsion. Auch die apparative Ausstattung, die Behandlerexpertise und nicht zuletzt der Patientenwunsch fließen in den Auswahlprozess der therapeutischen Methode ein (5, 7). Bei komplexen und langstreckigen vaskulären Läsionen kommen tendenziell eher gefäßchirurgische Maßnahmen in Betracht. Die Leitlinien empfehlen in der femoropoplitealen Gefäßstrombahn bis zu einer Läsionslänge von 25 cm eine endovaskuläre Intervention (1, 5, 7).

Endovaskuläre Techniken sollten bei absehbar gleichartigem Verbesserungspotenzial gegenüber den chirurgischen Verfahren allerdings der Vorzug gegeben werden (5, 7). Im Fokus steht dabei die primäre Behandlung proximaler Läsionen. Eine Sanierung

sämtlicher auffälliger Strukturen ist unabhängig vom Fontaine-Stadium nicht empfohlen (5, 7).

Angesichts der klinischen Bedeutung und weltweit wachsenden Prävalenz der PAVK sind stete Forschung und damit verbundene Zugewinne wissenschaftlicher Erkenntnisse nötig, um neue wirksame Therapien etablieren zu können.

2.2 HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine)

2.2.1 Übersicht und Wirkungsweise der Statine

Statine wirken über eine Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, der HMG-CoA-Reduktase (HMGR, Abkürzung für 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase), welche die Umsetzung von HMG-CoA zu 1-Mevalonat katalysiert (69). Daher werden sie auch als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bezeichnet. Über diese Enzyminhibition wird die endogene LDL-Cholesterinsynthese vermindert und die Expression von LDL-Rezeptoren konsekutiv erhöht (69). Folglich sinkt das Serumcholesterin (27). Die Heart Protection Study Collaborative Group vermutet bei einer täglichen Einnahme von 40mg Simvastatin eine Senkung des LDL-Cholesterins um ca. 1,5 mmol/l (70).

Die Leitlinie zur Hyperlipidämie-Behandlung des American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) aus dem Jahr 2013 (71) hat erstmals risikoangepasste Empfehlungen zur Statintherapie unter Berücksichtigung ihrer Intensität ausgesprochen. Diese Einteilung wurde später auch von der ESC Leitlinie zur Behandlung der Dyslipidämien übernommen. Dabei wird eine Reduktion des Ausgangs-LDL-Cholesterins um >50% als High Intensity Statintherapie, eine Reduktion um 30-50% als Moderate Intensity Statintherapie und eine Reduktion von <30% als Low Intensity Statintherapie definiert, wobei interindividuelle Unterschiede auftreten können (72). In diesem Zusammenhang erstellte die ACC/ AHA auf Basis randomisierter kontrollierter Studien eine dosisabhängige Wirkstoffliste. Diese ist in Tabelle 3 dargestellt. In einer im Jahr 2018 aktualisierten Leitlinie wurde Pitavastatin bereits ab einer Dosis von 1 mg den Moderate Intensity Statinen zugerechnet. Die sonstigen Einteilungen behielten Bestand (73). Bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie und einer nachgewiesenen PAVK wird eine Medikation mit High Intensity Statinen oder alternativ mit der maximal tolerierten Dosis eines Moderate Statins empfohlen (73).

Dabei zeigen sich Schwankungen der Wirksamkeit der Senkung des LDL-Cholesterins. Durch analytische und biologische Variabilität können sich Werte des LDL-Cholesterins zwischen zwei Kontrollen um ungefähr 15% - 20% unterscheiden, ohne dass dies auf therapeutische Umstellungen zurückzuführen wäre (73, 74).

Die Wirkung der Statine geht dabei allerdings über die reine Cholesterinsenkung hinaus. So zeigen Studien antiinflammatorische und antiproliferative Wirkungen, die einen hemmenden Einfluss auf die Pathogenese der Atherosklerose haben (27, 75).

Des Weiteren werden Statine auch plaquestabilisierende, die Endothelfunktion verbessernde und den oxidativen Stress reduzierende Wirkungen zugeschrieben (76, 77). Ein wichtiger Anteil dieser pleiotropen Effekte beruht auf der hemmenden Wirkung der Isoprenoid-Biosynthese deren Substrat Mevalonat durch Statine in geringerer Konzentration zur Verfügung steht. GTP-bindende Proteine wie Rho, Ras und Rac, die eine tragende Rolle in der Zellorganisation, deren Signalkaskaden und Genexpression spielen, können in der Folge nicht isoprenyliert und somit nur in geringerem Maß membranständig verankert werden (76, 78).

Der atherosklerotische Prozess bedingt schon in frühen Stadien eine endotheliale Dysfunktion, die durch eine eingeschränkte endotheliale Synthese, Abgabe und Aktivität von Stickstoffmonoxid (NO) bedingt ist (76, 79). Laufs et al. (80) konnten zeigen, dass eine Therapie mit Statinen die NO-Synthese positiv beeinflusst, sodass die endotheliale Funktion wieder verbessert werden kann (81). Darüber hinaus hemmt NO auch die Thrombozytenaggregation, was sich ebenfalls positiv auf die Pathogenese der Atherosklerose auswirken kann (82).

Wie bereits erwähnt wird eine antiinflammatorische Wirkung durch eine Statintherapie angenommen. So konnten Sorensen et al. (83) bei Patient*innen, die eine Statintherapie erhalten signifikant niedrigere inflammatorische Marker im Blutserum und ein geringeres Ausmaß an oxidativem Stress zeigen. Weiter haben Tawakol et al. (84) mittels kontrastmittelgestützter Bildgebung eine dosisabhängige Reduktion der Inflammation von atherosklerotischen Plaques durch Statine gezeigt.

Da bislang noch nicht alle Mechanismen, die Statine beeinflussen können, verstanden werden, sollten diese in Zukunft mit dem Ziel einer besseren therapeutischen Versorgung verstärkt als Forschungsobjekt in den Blick genommen werden. Darüber hinaus sollte häufiger als bislang durchgeführt eine Indikationsprüfung und Evaluation für eine Statintherapie erfolgen, um PAVK-Betroffenen die bestmögliche Therapie zu ermöglichen und eine Untertherapie zu vermeiden.

Tabelle 3: Einteilung der Statinintensität gemäß der American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) (71), BID = bis In die

High Intensity Statin	Moderate Intensity Statin	Low Intensity Statin
Reduktion des Ausgangs- LDL-Cholesterins um >50% bei täglicher Einnahme	Reduktion des Ausgangs- LDL-Cholesterins um 30- 50% bei täglicher Einnahme	Reduktion des Ausgangs- LDL-Cholesterins um <30% bei täglicher Einnahme
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

2.2.2 Statine und die PAVK

Bei Patient*innen mit einer PAVK besteht zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen die Indikation zur medikamentösen Therapie mit Statinen, insofern keine Kontraindikationen vorhanden sind (5, 7). Der vorrangige Nutzen zielt dabei auf die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ab, da PAVK-Patient*innen ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen an einem koronaren Herztod zu versterben (26). Die großangelegte Heart Protection Study (HPS) konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die tägliche Einnahme von 40mg Simvastatin zu einer deutlich reduzierten Rate an koronaren Ereignissen und der Gesamtsterblichkeit führen kann (85). Daneben zeigten sich in der Studie aber auch Vorteile hinsichtlich signifikant geringerer Raten an nicht-koronaren Revaskularisationen oder Amputationen. Die Ergebnisse waren dabei von der reinen cholesterinsenkenenden Wirkung unabhängig. Dass Statine überhaupt eine lebensverlängernde Wirkung haben können wurde durch Daten der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (86) nahegelegt. Diese untersuchte randomisiert-kontrolliert die Wirkung von Simvastatin auf Patient*innen mit erhöhten Cholesterinwerten nach koronaren Ereignissen und konnte eine um 30% geringere Gesamtsterblichkeit der Simvastatin-Gruppe zeigen.

Weitere Studien konnten ebenso symptomatische Vorteile für eine Statintherapie bei PAVK-Patient*innen herausstellen. So kann eine Statintherapie sowohl die Inzidenz einer Claudicatio intermittens signifikant reduzieren als auch die schmerzfreie Gehstrecke bei Patient*innen mit Claudicatio intermittens signifikant verlängern (21, 22, 86).

Viele Studien bestätigten seither die positiven Einflüsse durch eine Statintherapie. Ein Review von Harris et al. (87) ergab ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei PAVK-Patient*innen, die Statine einnahmen, gegenüber denjenigen die keine Statintherapie erhielten (OR 0,74; 95%-KI 0,67-0,82; $p < 0,001$). Antoniou et al. (88) zeigten in einem systematischen Review eine reduzierte Mortalität (OR 0,6; 95%-KI 0,46-0,78) sowie eine reduzierte Schlaganfallinzidenz (OR 0,77; 95%-KI 0,67-0,89) durch eine Therapie mit Statinen bei PAVK-Patient*innen. Eine jüngere, großangelegte Studie von Peters et al. (89) konnte in einem Kollektiv aus 22.208 Patient*innen eine signifikant geringere Gesamtsterblichkeit zeigen, auch wenn eine Statintherapie erst nach einer PTA neu begonnen wurde (CLTI: HR 0,75; 95%-KI 0,68-0,84; $p < 0,001$; IC: HR 0,8; 95%-KI 0,7-0,92; $p < 0,01$). Die Autoren vermuten den Einfluss der pleiotropen Effekte, deren vielzählige Kaskaden Gegenstand aktueller Forschung sind, als ursächlich hierfür.

Gleichzeitig zeigen viele Studien eine Unterversorgung mit Statinen bei Patient*innen mit PAVK, verglichen mit Patient*innen mit anderen atherosklerotischen Erkrankungen (4, 10, 13, 14). Rammos et al. (10) zeigten in einer großangelegten Studie mit 70,1 Millionen Fällen, dass hierzulande zwischen 2009 und 2016 lediglich etwa die Hälfte (42,6% - 56%) der Patient*innen mit diagnostizierter PAVK eine Statintherapie erhalten hat.

Neben fehlendem Zugang zu für die PAVK spezialisierten Fachärzten mag ein weiterer Grund an mangelnder patienten*seitiger Compliance liegen (74). So zeigen Studien eine Therapieadhärenz von nur etwa 50% nach einem Jahr (90, 91). Das weibliche Geschlecht sowie schwächere soziökonomische Verhältnisse erhöhen dabei die Wahrscheinlichkeit einer Nicht-Einnahme von Statinen trotz bestehender Verschreibung, wobei eine begleitende kardiovaskuläre Erkrankung die Einnahmewahrscheinlichkeit erhöht (92).

Als ein maßgeblicher Grund der mangelnden Compliance gilt das Auftreten von Nebenwirkungen und hierbei insbesondere die Statin-assoziierte Myopathie (SAMS)

(93). Statine gelten als allgemein gut verträgliche Medikamentengruppe, deren Nutzen, die Nachteile der unerwünschten Nebenwirkungen deutlich übersteigen (94). Die zu den häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählenden Statin-assoziierten Muskelbeschwerden können allerdings den Abbruch der Statintherapie bedingen (94). Der zugrundeliegende Pathomechanismus dieser Nebenwirkung ist aktuell wissenschaftlich unklar (94). Dabei legen Studien allerdings einen wesentlichen Einfluss im Auftreten durch den Nocebo-Effekt nahe (94, 95). Eine großangelegte Studie von Peters et al. (89) aus dem Jahr 2020, die auf Daten der Krankenversicherung BARMER mit 22.208 Patient*innen zurückgriff, zeigte keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Myopathien oder eines neuen Diabetes mellitus bei einer neu initiierten Statintherapie im Vergleich zu keiner Statintherapie nach 5 Jahren.

Aufgrund des Fehlens von prospektiven randomisierten Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung speziell bei PAVK-Patient*innen, sind die LDL-Zielwerte vornehmlich aus den internationalen Leitlinien zur Senkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos übertragen (5, 7, 64). Bislang sind Richtgrößen für das Maß der LDL-Cholesterinsenkung mit dem Ziel der PAVK-Progressionshemmung wissenschaftlich unklar. Die zum Zeitpunkt der Studie gültige ESC-Leitlinie zur Behandlung der Dyslipidämien hat eine optimale Senkung des LDL-Cholesterins auf <55 mg/dl (1,4mmol/l) oder einer 50%-Reduktion des Ausgangs-LDL-Cholesterins empfohlen (62). Die Statintherapie sollte dabei bis zur maximalen patientenseitig tolerierten Dosis gesteigert werden (96). Die S3-Leitlinie der DGA (5, 7) empfiehlt bei Abwesenheit von Kontraindikationen und der Prämisse der Verträglichkeit eine Statintherapie nach endovaskulären und gefäßchirurgischen Eingriffen an den peripheren Gefäßen unabhängig vom Ausgangs-LDL-Cholesterin und nimmt dabei Bezug auf die HPS. In der jüngeren Vergangenheit wurde vermehrt der Einfluss einer Therapie mit High-Intensity Statinen untersucht. Ein großangelegtes systematisches Review von Sagris et al. (97) aus dem Jahr 2022 wies, im Vergleich mit Low Intensity Statinen, auf ein verbessertes Outcome durch eine Therapie mit High Intensity Statinen hin. Die Gesamtsterblichkeit wurde durch High-Intensity Statine um 36% (HR 0,64; 95%-KI 0,54-0,64; $p < 0,01$) verringert.

Trotz der klaren Empfehlungen der Leitlinien gibt es nur eine überschaubare Anzahl an Studien, die den Einfluss von Statinen speziell beim Kollektiv der PAVK-Patient*innen und für PAVK-typische Ereignisse untersuchen (87). Ein intensiverer

wissenschaftlicher Fokus wäre hier wünschenswert, um evidentere Empfehlungen aussprechen zu können.

3 Patient*innen und Methoden

3.1 Patient*innenkollektiv und Beobachtungszeitraum

Die retrospektive Datenanalyse umfasst ein Kollektiv von 801 Patient*innenfälle, bei denen in der Zeit von August 2015 bis September 2017 in der Klinik Kardiologie III-Angiologie des Zentrums für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) vorgenommen wurde. Der individuelle Zeitpunkt jeden Falles, bei dem diese PTA durchgeführt wurde, wird folgend als Zeitpunkt PTA_t0 definiert. Der Nachbeobachtungszeitraum dauerte bis Mai 2020, sodass bis zu diesem Zeitpunkt rechtszensiert wurde. Sollte es bis dahin zu einem major adverse limb event (MALE) gekommen sein, wurde der Fall bis zu eben diesem Zeitpunkt zensiert. Ein MALE wurde definiert als endovaskuläre oder gefäßchirurgische Reintervention am gleichen Gefäßabschnitt wie zur ursprünglichen PTA zum Zeitpunkt PTA_t0 oder einer Amputation ab dem Lisfranc-Gelenk an der betroffenen Gliedmaße. Nach Prüfung des Kollektivs auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Aussagefähigkeit hinsichtlich der Zielkriterien verblieben 531 Fälle, zu denen eine Aussage getroffen werden konnte. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die inkludierten und exkludierten Fälle in einem Fließdiagramm. Die personenbezogenen Angaben der Patient*innen entstammen der klinikinternen PTA-Datenbank und wurden mit Hilfe der digitalen Patientenakte des Informationssystems der Universitätsmedizin Mainz von der Firma SAP (SAP Deutschland AG und Co. KG, Walldorf) unter Verwendung der Software Microsoft Excel in eine zweite dafür konzipierte Datenbank übertragen und durch folgend aufgeführte Charakteristika erweitert.

3.2 Zielgrößen und Ereigniszeit

Es wurden bei n= 801 die Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Zeitpunkt sowie Art und Lokalisation der angiologischen Intervention, das PAVK-Stadium nach Fontaine, die Statin-Medikation und -Dosis bei stationärer Aufnahme und Entlassung sowie die Risikofaktoren und Nebenerkrankungen koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Raucherstatus sowie eine vorliegende Hyperlipidämie zum Zeitpunkt PTA_t0 erfasst. Hinsichtlich der Zuteilung in Statinintensitäten wurde auf die unter Tabelle 3 aufgeführte Einteilung rückgegriffen. Für alle zeitabhängigen Berechnungen gilt der Zeitpunkt PTA_t0 als Beginn des Beobachtungszeitraumes. In

einem zweiten Schritt erfolgte die Erhebung einer möglichen Reintervention am von der PTA zum Zeitpunkt PTA_t0 betroffenen Gefäßabschnitt nach Restenose oder Reokklusion sowie dem bis dahin vergangenen Zeitraum in Wochen. Zu den Reinterventionen wurden erneute endovaskuläre Interventionen, gefäßchirurgische Revaskularisationen wie Bypassoperationen, als auch Amputationen an der betroffenen Extremität ab der Höhe des Lisfranc-Gelenks gezählt. Diese werden in der Folge als Major adverse limb event (MALE) bezeichnet und gelten als Endpunkt des individuellen Beobachtungszeitraumes jeden Falles. Wenn es im überwachten Zeitraum bei den regelmäßig erfolgten angiologischen Kontrollintervallen nie zu einem pathologischen Befund am ursprünglich intervenierten Gefäßabschnitt gekommen ist, wurde der Zeitraum zwischen PTA_t0 und letzter hinsichtlich eines MALE unauffälliger Kontrolluntersuchung als ereignisfreie Zeit in Wochen definiert und der Fall bis zu diesem Zeitpunkt zensiert.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei dem untersuchten Kollektiv wurde sich auf Patient*innen mit endovaskulären Interventionen an den Becken-, Oberschenkel- oder Unterschenkelarterien konzentriert. Sollten die Eingriffe an anderen Lokalisationen, wie den Nierenarterien oder der oberen Extremität stattgefunden haben, wurden diese Fälle nicht in die Studie eingeschlossen. Dies betraf 5 Patient*innen, die aus der Studie ausgeschlossen wurden. In insgesamt 19 Fällen wurde an Bypässen endovaskulär interveniert. Bei der Stenosierung von Bypässen handelt es sich, im Vergleich zu derjenigen der herkömmlichen Gefäße der Becken-Bein-Strombahn, um einen komplexeren und besonderen pathologischen Prozess. Daher wurden diese Fälle aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellten frustrane oder abgebrochene Eingriffe dar, welches weitere 37 Fälle betraf. Diagnostische Angiographien ohne Intervention wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Ihre Anzahl umfasste 42 Fälle. In 10 Fällen wurde aufgrund einer Blutung interveniert oder es hat einzig eine Lyse ohne weitere endovaskuläre Intervention stattgefunden. Auch diese Patient*innenfälle wurden nicht in die Studie eingeschlossen. In insgesamt 40 Fällen konnten keine zurückverfolgbaren Dokumente in der digitalen Patientenakte gefunden werden, sodass diese Fälle ebenfalls ausgeschlossen werden mussten. Dies muss mit einer fehlerhaften Ersterhebung begründet werden.

3.4 Datenerhebung

Bedingt durch den retrospektiven Charakter der Untersuchung ergaben sich Erhebungslücken. Ein erheblicher Teil des Kollektivs hat die postinterventionellen Kontrollen bei niedergelassenen Angiologen durchführen lassen, sodass alleinig die PTA zum Zeitpunkt PTA_t0 an der Universitätsmedizin Mainz dokumentarisch nachvollzogen werden konnte. Nach Kontaktierung mehrerer angiologischer Praxen zeigte sich die Kardiologische Angiologische Praxis Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel bereit, die Untersuchung zu unterstützen und Zugang zum praxisinternen elektronischen Patientenarchiv zu gewähren, womit der dokumentarische Verlust dieser Follow-up- Fälle eingegrenzt werden konnte. In weiteren 27 Fällen erschienen Patient*innen nicht zu den vereinbarten Kontrollintervallen an der Universitätsmedizin Mainz oder konnten keiner angiologischen Kontrolluntersuchung andernorts zugeordnet werden, was als Lost to Follow-up gewertet wurde. Nach finaler Kontrolle des Kollektivs zeigte sich, dass durch Eingabefehler zu insgesamt 12 Fällen keine Aussage zur Ereigniszeit getroffen werden konnte. Auch diese Fälle wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Es kam bei keinem der eingeschlossenen Patient*innen im individuellen Beobachtungszeitraum zu einem dokumentarisch nachvollzogenen Todesfall.

Somit verblieben 531 Fälle, zu denen gemäß der Zielkriterien eine Aussage getroffen werden konnte. Innerhalb dieser Gesamtheit unterzogen sich 64 Patient*innen mehrfach einer PTA. Davon wurde bei 53 Patient*innen zweimal, bei 6 Patient*innen dreimal und bei einem Patienten fünfmal interveniert. Die entsprechenden Fälle wurden hier einzeln gewertet. So ergab sich für eine zweite Durchführung einer PTA bei dem oder der gleichen Patient*in ein neuer Fall. Die 531 Fälle verteilen sich somit auf 462 Patient*innen.

Alle personenbezogenen Daten der Patient*innen wurden für die Auswertung anonymisiert.

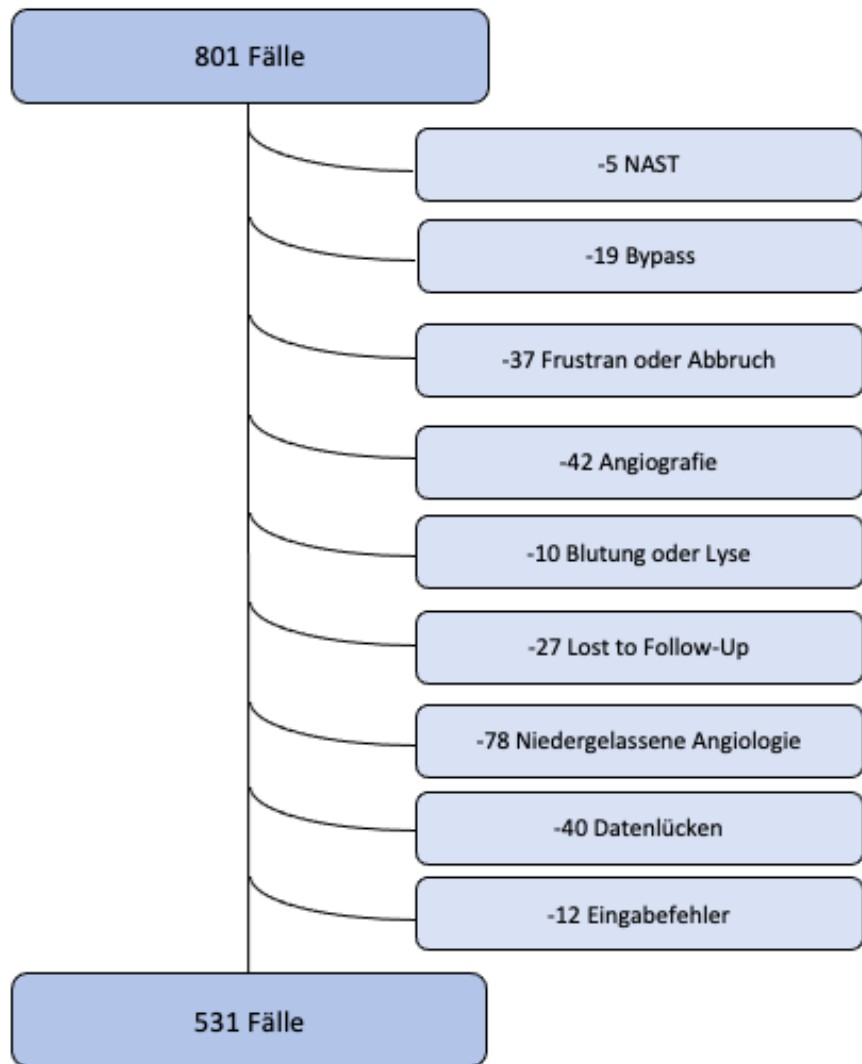


Abbildung 1: Fließdiagramm zum Fallkollektiv; NAST Nierenarterienstenose

3.5 Statistische Methodik

Zur statistischen Auswertung der gesammelten Daten wurde die Version 27 IBM SPSS Statistics genutzt. Es wurden für stetige Variablen die Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (SD) angegeben. In bestimmten Fällen wurden auch die Spannweiten mit Minimum (Min.) und Maximum (Max.) ergänzt. Kategoriale Variablen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten (in %) angegeben und mittels Kreisdiagrammen veranschaulicht. Die Ereigniszeitanalyse gemäß der Fragestellungen nach postinterventionellem Outcome (Ereignis MALE) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und grafisch veranschaulicht. Der potenzielle Einfluss von Kovariablen auf die ereignisfreie Zeit wurde mittels der Cox-Regression untersucht.

Hierzu wurde das Studienkollektiv nach dem Status der **periinterventionellen Statintherapie** zum Zeitpunkt der PTA_t0 dreigeteilt:

- keine Statintherapie vor und nach PTA_t0 [S0]
- neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0 [S1]
- Statintherapie vor und nach PTA_t0 [S2]

Um den potenziellen Einfluss einer **präinterventionell vorbestehenden Statintherapie** genauer zu untersuchen, erfolgte eine dichotome Gruppierung in ein weiteres Studienkollektiv gemäß:

- keine Statintherapie vor PTA_t0 [S0+S1]
- Statintherapie vor PTA_t0 [S2]

Die Ereigniszeiten und Schätzungen von Hazard Ratios wurden mit dem Standardfehler und dem 95% Konfidenzintervall (95%KI) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten anschließend sowohl zusammengefasst über die Schichten als auch im Falle statistischer Signifikanz im paarweisen Gruppenvergleich mit Hilfe des nichtparametrischen Log-Rank-Tests (Mantel-Cox). Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ gewertet. Der potenzielle Einfluss weiterer unabhängiger Variablen auf die Ereigniszeit wurde mittels der Cox-Regression untersucht. Die Kovariaten dieser Analyse stellten hier das gruppierte Alter, das

Geschlecht, der Raucherstatus (sowohl aktiver als auch ehemaliger Konsum), eine stattgehabte Stentimplantation sowie das gruppierte PAVK-Stadium zum Zeitpunkt PTA_t0 dar.

Es fand eine statistische Beratung beim Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz statt.

Tabellen und Grafiken wurden mittels Version 27 IBM SPSS Statistics-Programm und Version 16.58 Microsoft Word erstellt.

3.6 Ethikvotum

In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich mit in der routinemäßigen, klinischen Tätigkeit erhobenen Daten der Klinik Kardiologie III-Angiologie, Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz gearbeitet. Diese wurden retrospektiv erhoben und anschließend vollständig anonymisiert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription des Gesamtkollektivs

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das untersuchte Kollektiv bestand aus insgesamt 531 Fällen von 462 Patient*innen. Hierunter fanden sich 192-mal (36,2%) das weibliche Geschlecht und 339-mal (63,8%) das männliche Geschlecht.

Das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs beträgt zum Zeitpunkt PTA_t0 67 Jahre (Mittelwert $67,02 \pm 11,1$ Jahre; Median 67 Jahre). Das jüngste Alter liegt bei 38 Jahren (Min.), das älteste bei 97 Jahren (Max.). Die Patientinnen sind im Mittel 70 Jahre alt (Mittelwert $70 \pm 11,7$ Jahre, Median 72 Jahre). Die Patienten sind dagegen im Mittel 65 Jahre alt (Mittelwert $65 \pm 10,5$ Jahre, Median 65 Jahre). Damit sind die Männer zum Zeitpunkt der Indexrevaskularisation PTA_t0 durchschnittlich 5 Jahre jünger als die Frauen.

4.1.2 Risikofaktoren und Komorbiditäten

Zum Zeitpunkt der PTA_t0 wurde erfasst, ob und welche Risikofaktoren und Komorbiditäten vorlagen. Die folgenden Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=531). Als häufigste Nebenerkrankung bestand in 449 Fällen (84,6%) eine arterielle Hypertonie. Ebenfalls war eine hohe Zahl der Patient*innen von einer Hyperlipidämie betroffen. Dies war bei 426 Patient*innen (80,2%) der Fall. In 367 Fällen (69,1%) konnte ein aktiver oder stattgehabter Nikotinkonsum ausgemacht werden. Dabei waren 226 Patient*innen (42,6%) aktive und 141 Patient*innen (26,6%) ehemalige Raucher*innen. Hier wurde nicht quantitativ nach dem Konsum in Form von Pack Years (PY) unterschieden, sondern, ob es qualitativ einen (zeitweisen) aktiven Konsum in der Anamnese gegeben hat. Neben der PAVK stellen die Herzkranzgefäße eine weitere typische Lokalisation der Arteriosklerose dar. Dies führt zum Krankheitsbild der koronaren Herzkrankheit. So bestand im Kollektiv 257-mal (48,4%) die Diagnose KHK. 181 Fälle (34,1%) wiesen zur PTA_t0 einen Diabetes mellitus auf. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht zu den genannten Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Tabelle 4: Risikofaktoren und Komorbiditäten arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Rauchen im Gesamtkollektiv (n= 531) zum Zeitpunkt PTA_t0

	Anzahl	Relative Häufigkeit (in %)
Arterielle Hypertonie	449	84,6
Koronare Herzkrankheit	257	48,4
Diabetes mellitus	181	34,1
Hyperlipidämie	426	80,2
Rauchen aktiv	226	42,6
ehemals	141	26,6

4.1.3 Gefäßtyp nach Lokalisation

Es wurde unterschieden, in welchem Gefäßabschnitt (Gefäßtyp) der unteren Extremität die Intervention (PTA_t0) stattgefunden hat. Hier zeigte sich, dass bei der großen Mehrheit entweder an den Beckenarterien (Aa. iliacae), welche 233 Fälle (43,9%) betraf, oder an den Arterien der Oberschenkel (Aa. femorales superficiales, Aa. popliteae), welche 272 Fälle (51,2%) betraf, interveniert wurde. Zusammen machen diese beiden Gefäßabschnitte 95,2% der endovaskulären Interventionen aus. Die Unterschenkelarterien (Aa. tibiales anteriores et posteriores, Aa. fibulares) machen mit 13 Fällen nur 2,4% aus. Bei der hier genannten Einteilung waren die betroffenen Gefäßabschnitte der einzige Ort der Intervention. Wenn mehrere Lokalisationen von der Intervention betroffen waren, wurde dies als Mehretagentyp gewertet. Diese stellten mit einer Anzahl von 13 Fällen (2,4%) ebenfalls eine Minderheit dar.

4.1.4 PAVK-Stadium

Es zeigte sich zum Zeitpunkt PTA_t0 bei insgesamt 3 Patient*innen (0,6%) die Angabe des PAVK-Stadium I nach Fontaine. Das Stadium II stellte mit 442 Fällen (83,2%) das weitaus häufigste Stadium dar. Es bestand 28-mal (5,3%) die Diagnose einer PAVK im Stadium III und 54-mal (10,2%) eine PAVK im Stadium IV nach Fontaine.

4.1.5 Statintherapie

Es zeigte sich, dass bei 55 Fällen (10,4%) weder zuvor noch im Anschluss an PTA_t0 eine medikamentöse Therapie mit Statinen durchgeführt wurde [S0]. In 112 Fällen (21,1%) wurde nach der PTA ein Statin neu verschrieben [S1]. Wenn man diese Gruppen zusammennimmt, erhält man Studienkollektiv ohne präinterventionelle Statintherapie [S0+S1]. Dieses Kollektiv umfasste damit 167 Fälle (31,5%). In der [S2]-Gruppe bestand sowohl vor als auch nach PTA_t0 eine Statintherapie. Diese Gruppe bildete mit 364 Fällen (68,5%) die Mehrheit. In keinem der eingeschlossenen Fälle wurde eine bestehende Therapie mit Statinen nach PTA_t0 beendet. Abbildung 2 veranschaulicht den Status der periinterventionellen Statintherapie in einem Kreisdiagramm.

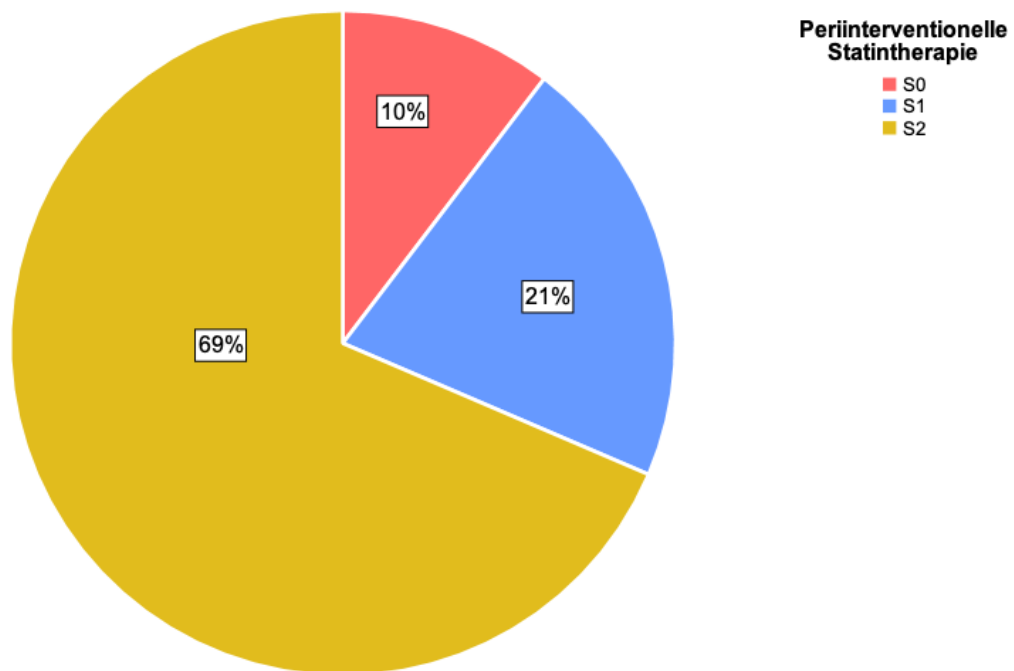


Abbildung 2: Kreisdiagramm zum Status der periinterventionellen Statintherapie des Gesamtkollektivs; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

4.1.6 Statinintensität

Im Weiteren wurde die Intensität des verschriebenen Statins erfasst. Neben der bekannten Gruppe ohne Statin vor und nach PTA_t0 [S0] bestand in 439 Fällen (82,7%) eine Statintherapie mit Präparaten aus der Gruppe der Low to Moderate Statine [LMS], während in lediglich 37 Fällen (7,0%) ein High Intensity Statin [HIS] eingenommen wurde.

In den Fällen, in denen ein Statin nach PTA_t0 neu verschrieben wurde (S1; n=112) dominierten die Low to Moderate Intensity Statine mit 111 Neuverschreibungen (99,1%) deutlich. Bei lediglich 1 Patient*in (0,9%) wurde dagegen ein High Intensity Statin neu verschrieben. Abbildung 3 veranschaulicht eine Übersicht über die Intensität des eingenommenen Statins in einem Kreisdiagramm.

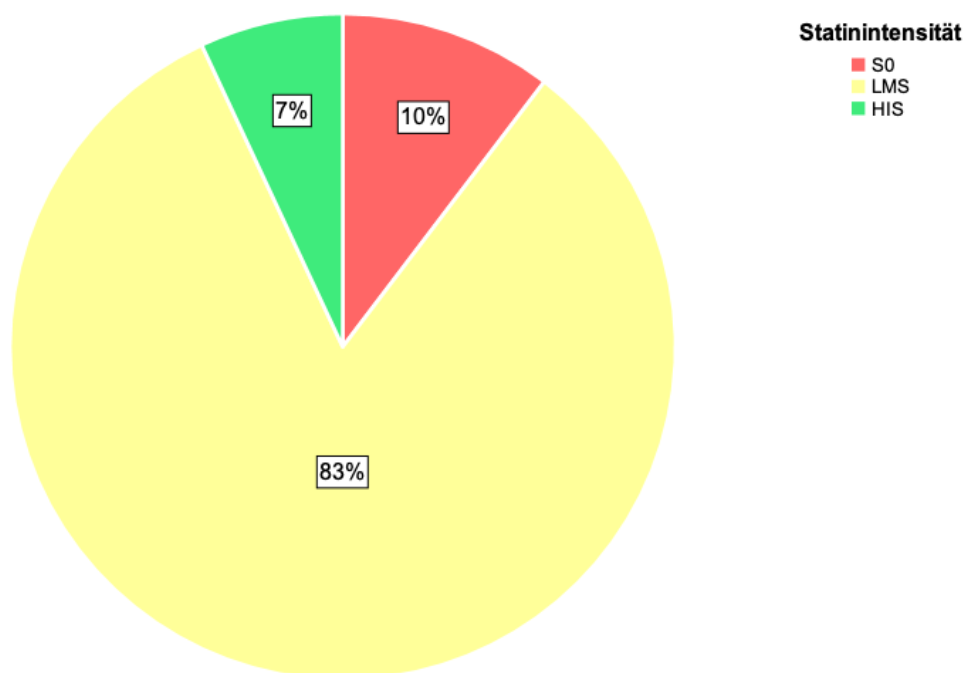


Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Statinintensität des Gesamtkollektivs [S0] keine Statintherapie; [LMS] Low to Moderate Intensity Statintherapie; [HIS] High Intensity Statintherapie

4.1.7 Zielkriterien

4.1.7.1 Ereignisse Restenose und Reokklusion

Es zeigte sich, dass in 323 Fällen (60,8%) des Gesamtkollektivs (n= 531) im individuellen Beobachtungszeitraum zwischen August 2015 bis Mai 2020 keine Restenose und keine Reokklusion festgestellt wurde. Dagegen fand sich 208-mal (39,1%) die Feststellung entweder einer Restenose (n= 151; 28,4% des Gesamtkollektivs) oder einer Reokklusion n= 57; 10,7% des Gesamtkollektivs).

4.1.7.2 Ereignis Reintervention und Amputation (Indikator MALE)

In allen Fällen einer stattgehabten Restenose oder Reokklusion wurde zwischen Patient*in und Behandler*in ein individuelles Procedere vereinbart. Dies hatte in 140 Fällen (26,4%) gesichert eine interventionelle oder gefäßchirurgische Reintervention zur Folge. Dabei kam es in 4 Fällen (0,8%) zu einer Amputation.

In 391 Fällen (73,6%) wurde keine dokumentarisch nachvollziehbare Reintervention am von der PTA zum Zeitpunkt PTA_t0 therapierten Gefäßabschnitt oder eine Amputation der jeweilig betroffenen Gliedmaße durchgeführt. Diese galten hinsichtlich des Auftretens eines MALE somit als ereignisfrei.

4.2 Vergleich der Studienkollektive

4.2.1 Periinterventionelle Statintherapie

In Tabelle 5 zeigt sich der Vergleich zwischen den Gruppen [S0], die sowohl vor als auch nach PTA_t0 noch keine Statintherapie erhielten sowie der Gruppe [S1], bei der nach der PTA zum Zeitpunkt PTA_t0 eine Statintherapie neu begonnen wurde und der Gruppe [S2], die zum Zeitpunkt PTA_t0 bereits Statine einnahmen. Es wurde hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika, der PAVK-Ausprägung sowie der Komorbiditäten und Zielkriterien verglichen.

Neben deutlichen Unterschieden der Fallzahlen ([S0] n= 55; [S1] n= 112; [S2] n= 364) zeigen sich die Gruppen [S1] (Mittelwert 66±11 Jahre) und [S2] (Mittelwert 67±11 Jahre) jüngeren Alters als die Gruppe [S0] (Mittelwert 72±12 Jahre).

Über die Gruppen hinweg sind Männer etwas häufiger vertreten als Frauen, wobei dieser Anteil in der Gruppe S2 am höchsten ist (65,1%).

Die Gruppe [S1] war bezüglich eines vorbestehenden Diabetes mellitus mit 21,4% geringer betroffen als die ähnlich verteilten Gruppen [S0] (36,4%) und [S2] (36,7%). Ein arterieller Hypertonus und eine Hyperlipidämie waren eine allgemein sehr häufige Begleiterkrankung und über die Gruppen ähnlich verteilt. Hier ergab sich hinsichtlich der arteriellen Hypertonie für die Gruppe [S1] mit 75,9% ein nur etwas geringer Anteil gegenüber den Gruppen [S0] mit 80% und [S2] mit 87,9%. Von einer Hyperlipidämie war die große Mehrheit der Patient*innen der Gruppe [S2] (88,5%) betroffen. Die Gruppe [S1] (69,9%) war hiervon etwas geringer betroffen. Dies ist durch das definierende Gruppencharakteristikum der Statintherapie gut erklärbar. Trotz dessen besteht auch bei knapp der Hälfte der Patient*innen ohne Statintherapie eine Hyperlipidämie (47,3%). Etwas mehr als jeder zweite Fall wies in den Gruppen [S0] (50,4%) und [S2] (56,3%) eine koronare Herzkrankheit auf. In der Gruppe [S1] traf dies nur in etwas mehr als jedem fünften Fall (21,3%) zu. Über die Hälfte der Fälle der Gruppe [S1] wies mit 56,3% der Fälle einen aktiven Nikotinkonsum auf, während der Anteil der Gruppe [S2] mit 41,3% etwas geringer war. In der Gruppe [S0] war dies dagegen mit 23,6% zu einem deutlich geringeren Anteil der Fall. Allerdings wies diese Gruppe [S0] mit 30,9% den größten Anteil an ehemaligen Rauchern auf ([S1] 20,5%; [S2] 27,7%).

Vornehmlich befanden sich über alle Gruppen hinweg die meisten Patient*innen im Stadium II ([S0] 67,4%; [S1] 78,4%; [S2] 83,3%) und erhielten Interventionen an den

Becken- ([S0] 32,7%; [S1] 50%; [S2] 43,7%) oder Oberschenkelarterien ([S0] 63,6%; [S1] 44,6%; [S2] 51,4%).

Im Auftreten von Restenosen zeigten sich zwischen den Gruppen keine größeren Unterschiede. In etwas mehr als jedem vierten Fall wurde eine solche festgestellt ([S0] 29,1%; [S1] 27,7%; [S2] 28,6%). Reokklusionen und MALE sind dagegen in der Gruppe [S0] (Reokklusion 20%; MALE 32,7%) etwas häufiger als in der Gruppe [S1] (Reokklusion 13,4%; MALE 28,6%). Die Gruppe [S2] ist diesbezüglich am geringsten betroffen (Reokklusion 8,5%; MALE 24,7%).

Tabelle 5: Vergleich der Studienkollektive hinsichtlich des Status der periinterventionellen Statintherapie; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

		S0		S1		S2	
		Anzahl oder Mittelwert ±SD	Relative Häufigkeit (in %)	Anzahl oder Mittelwert ±SD	Relative Häufigkeit (in %)	Anzahl oder Mittelwert ±SD	Relative Häufigkeit (in %)
Gesamtzahl		55		112		364	
Geschlecht	weiblich	24	43,6	41	36,6	127	34,9
	männlich	31	56,4	71	63,4	237	65,1
Alter in Jahren		72 ±12		66 ±11		67 ±11	
Gefäß- intervention	Becken- intervention	18	32,7	56	50,0	159	43,7
	Oberschenkel- intervention	35	63,6	50	44,6	187	51,4
	Unterschenkel- intervention	2	3,6	3	2,7	8	2,2
	Mehretagen- intervention	0	0	3	2,7	10	2,7
PAVK- Stadium nach Fontaine	Stadium I	1	2,3	0	0,0	2	0,7
	Stadium II a	4	9,3	13	12,7	48	16,4
	Stadium II b	25	58,1	67	65,7	196	66,9
	Stadium III	3	7,0	7	6,9	18	6,1
	Stadium IV	10	23,3	15	14,7	29	9,9
Risikofaktoren und Komorbiditäten							
Diabetes mellitus (DM)		20	36,4	24	21,4	137	37,6
Arterielle Hypertonie (aHT)		44	80,0	85	75,9	320	87,9
Koronare Herzkrankheit (KHK)		28	50,9	24	21,4	205	56,3
Hyperlipidämie		26	47,3	78	69,9	322	88,5
Rauchen	aktiv	13	23,6	63	56,3	150	41,2
	ehemals	17	30,9	23	20,5	101	27,7
Ereignisdaten/ Outcome							
Restenose		16	29,1	31	27,7	104	28,6
Reokklusion		11	20	15	13,4	31	8,5
Reintervention und/ oder Amputation (MALE)		18	32,7	32	28,6	90	24,7

4.2.2 Präinterventionelle Statintherapie

In Tabelle 6 zeigt sich der Vergleich zwischen den Gruppen [S0+S1], die vor PTA_t0 noch keine Statintherapie erhielten und der Gruppe [S2], die zum Zeitpunkt PTA_t0 bereits Statine einnahmen. Es wurde hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika, der PAVK-Ausprägung sowie der Komorbiditäten und Zielkriterien verglichen.

In beiden Gruppen sind Männer häufiger vertreten als Frauen mit einem etwas häufigeren Anteil in der Gruppe S2 (65,1%) im Vergleich zur Gruppe S0+S1 (61,1%).

Die Altersstruktur zeigt sich sehr ähnlich verteilt ([S0+S1] Mittelwert 68±11 Jahre; [S2] Mittelwert 67±11 Jahre). Neben deutlichen Unterschieden der Fallzahlen ([S0+S1] n=167; [S2] n=364), zeigt sich dagegen in der Gruppe [S2] eine tendenziell höhere Krankheitslast. Diabetes mellitus ([S0+S1] 26,3%; [S2] 37,6%), arterielle Hypertonie ([S0+S1] 77,2%; [S2] 87,9%), koronare Herzkrankheit ([S0+S1] 31,1%; [S2] 56,3%), wie eine Hyperlipidämie ([S0+S1] 62,3%; [S2] 88,5%), waren in der Gruppe [S2] häufiger als in der Gruppe [S0+S1]. Bezüglich des Nikotinkonsums waren bei einem etwas höheren Anteil der aktiven Raucher in der Gruppe [S0+S1] (45,5%) gegenüber der Gruppe [S2] (41,2%), die Verteilung der ehemaligen Raucher ist in beiden Gruppen ähnlich.

Vornehmlich befanden sich über beide Gruppen hinweg die meisten Patient*innen im Stadium II ([S0+S1] 75,1%; [S2] 83,3%) und erhielten Interventionen an den Becken- ([S0+S1] 44,3%; [S2] 43,7%) oder Oberschenkelarterien ([S0+S1] 50,9%; [S2] 51,4%). Geschlechtsbezogen bestand jeweils ein leichtes Übergewicht auf Seiten der männlichen Patienten ([S0+S1] 61,1%; [S2] 65,1%).

Im Auftreten von Restenosen zeigten sich zwischen den Gruppen keine größeren Unterschiede. Über die Gruppen hinweg wurden diese in etwas mehr als jedem vierten Fall festgestellt ([S0+S1] 28,1%; [S2] 28,6%). Reokklusionen waren dabei in der Gruppe [S0+S1] mit 15,6% häufiger als in der Gruppe [S2] mit 8,5%. Bezüglich der MALE verhält es sich gleichartig, die in der Gruppe [S0+S1] mit 29,9% etwas häufiger waren als in der Gruppe [S2] mit 24,7%.

Tabelle 6: Vergleich der Studienkollektive hinsichtlich des Status der präinterventionellen Statintherapie; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

		S0+S1		S2	
		Anzahl oder Mittelwert \pm SD	Relative Häufigkeit (in %)	Anzahl oder Mittelwert \pm SD	Relative Häufigkeit (in %)
Gesamtzahl		167		364	
Geschlecht	weiblich	65	38,9	127	34,9
	männlich	102	61,1	237	65,1
Alter in Jahren		68 \pm 11		67 \pm 11	
Gefäß-intervention	Becken-intervention	74	44,3	159	43,7
	Oberschenkel-intervention	85	50,9	187	51,4
	Unterschenkel-intervention	5	3,0	8	2,2
	Mehretagen-intervention	3	1,8	10	2,7
PAVK- Stadium nach Fontaine	Stadium I	1	0,7	2	0,7
	Stadium II a	17	11,7	48	16,4
	Stadium II b	92	63,4	196	66,9
	Stadium III	10	6,9	18	6,1
	Stadium IV	25	17,2	29	9,9
Risikofaktoren und Komorbiditäten					
Diabetes mellitus (DM)		44	26,3	137	37,6
Arterielle Hypertonie (aHT)		129	77,2	320	87,9
Koronare Herzkrankheit (KHK)		52	31,1	205	56,3
Hyperlipidämie		104	62,3	322	88,5
Rauchen	aktiv	76	45,5	150	41,2
	ehemals	40	24,0	101	27,7
Ereignisdaten/ Outcome					
Restenose		47	28,1	104	28,6
Reokklusion		26	15,6	31	8,5
Reintervention und/ oder Amputation (MALE)		50	29,9	90	24,7

4.3 Ereigniszeitanalyse

4.3.1 Periinterventionelle Statintherapie

4.3.1.1 Ereignis MALE

Es erfolgte eine Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode, um zu untersuchen, ob der Status der periinterventionellen Statintherapie einen potenziellen Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten eines MALE hat. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die Anzahlen und Anteile von Ereignissen und Zensierungen innerhalb der untersuchten Gruppen.

Tabelle 7: Übersicht über Ereignisse (MALE) und Zensierungen stratifiziert nach periinterventioneller Statineinnahme; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Periinterventionelle Statineinnahme	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
S0	55	18	37	67,3
S1	112	32	80	71,4
S2	364	90	274	75,3
Gesamt	531	140	391	73,6

In diesem Rahmen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abb. 6).

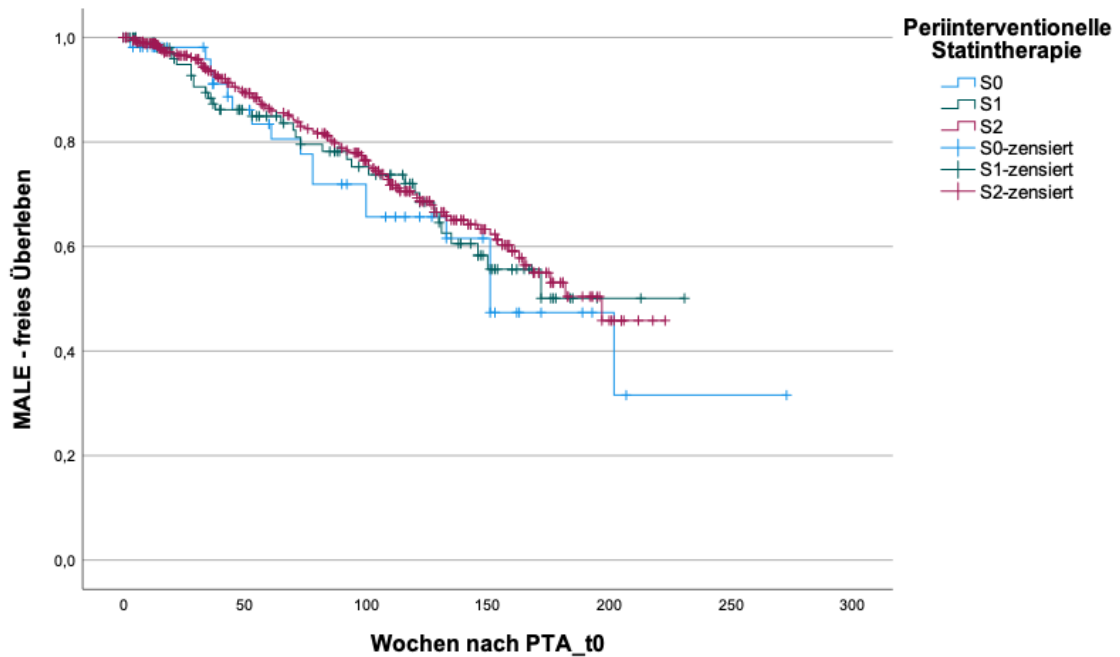


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignis MALE in Abhängigkeit von der periinterventionellen Statintherapie; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Eine Übersicht über die Mediane der Überlebenszeit bis zum Auftreten eines MALE in Wochen mit zugehörigem Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall zeigt Tabelle 9. Neben den Gruppenvergleichen ist auch das durchschnittliche Gesamtüberleben aufgeführt.

Tabelle 8: Mediane für die MALE-freie Zeit [Wochen] in Abhängigkeit von der periinterventionellen Statintherapie; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Mediane				
			95%-Konfidenzintervall	
Periinterventionelle Statintherapie	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
S0	151	22,2	107,4	194,6
S1	-	-	-	-
S2	197	-	-	-
Gesamt	182	11,7	159	205

Es wurden im untersuchten Kollektiv Gruppenvergleiche hinsichtlich der MALE-freien Fälle nach einem halben, einem vollen sowie nach 2,3 und 4 Jahren nach PTA_t0 angestellt. Diese wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: Kumulierter Anteil MALE - freier Fälle nach dem Kaplan-Meier-Schätzer [in %] im Kollektiv Periinterventionelle Statintherapie nach definierten Zeiten [Wochen, Jahren]; [S0] keine Statintherapie vor und nach PTA_t0; [S1] neu begonnene Statintherapie nach PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Peri-interventionelle Statintherapie	½ Jahr (26 Wochen) in %	1 Jahr (52 Wochen) in %	2 Jahre (104 Wochen) in %	3 Jahre (156 Wochen) in %	4 Jahre (208 Wochen) in %
S0	98,1	86,1	65,7	47,4	31,6
S1	94,9	86,2	73,7	55,7	50,1
S2	96,5	89,4	74,4	60,3	45,8

Es wurde der Log-Rank-Test durchgeführt, um hinsichtlich der periinterventionellen Statintherapie einen signifikanten Unterschied im Auftreten eines MALE zu identifizieren. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. $\chi^2 = 0,941$; $p = 0,625$.

4.3.2 Präinterventionelle Statintherapie

4.3.2.1 Ereignis MALE

Es erfolgte eine Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode, um zu untersuchen, ob der Status der präinterventionellen Statintherapie einen potenziellen Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten eines MALE hat. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die Anzahlen und Anteile von Ereignissen und Zensierungen innerhalb der untersuchten Gruppen.

Tabelle 10: Übersicht über Ereignisse (MALE) und Zensierungen stratifiziert nach präinterventioneller Statineinnahme; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Präinterventionelle Statineinnahme	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
S0+S1	167	50	117	70,1
S2	364	90	274	75,3
Gesamt	531	140	391	73,6

In diesem Rahmen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abb. 7).

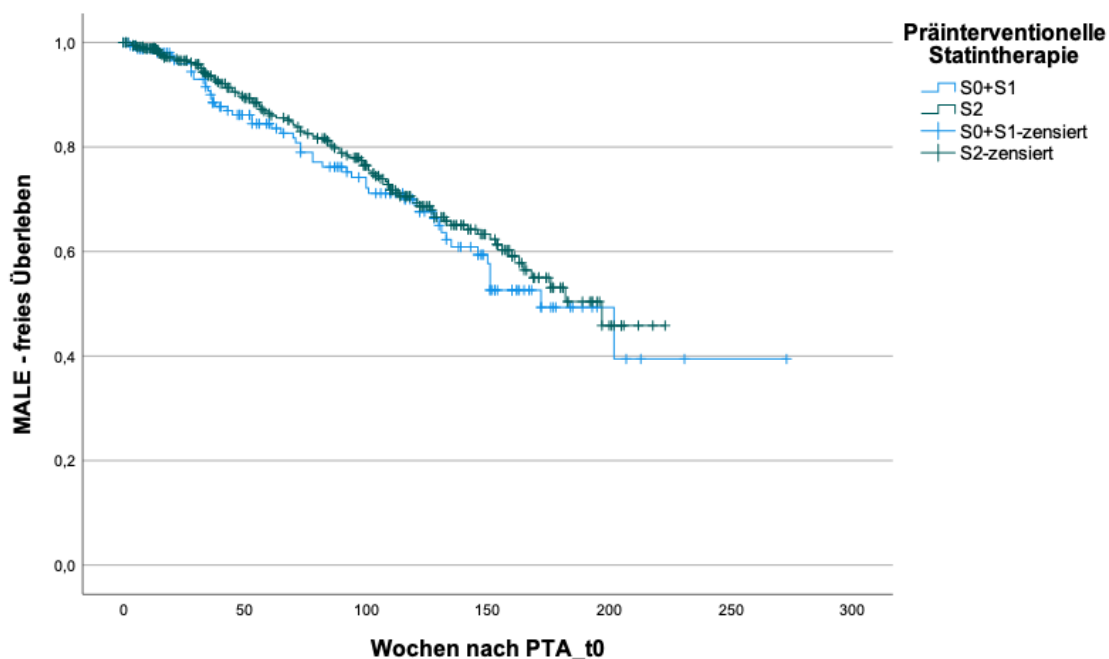


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignis MALE in Abhängigkeit von der präinterventionellen Statintherapie; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Eine Übersicht über die Mediane der Überlebenszeit bis zum Auftreten eines MALE in Wochen mit zugehörigem Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall zeigt Tabelle 12. Neben den Gruppenvergleichen ist auch das durchschnittliche Gesamtüberleben aufgeführt.

Tabelle 11: Mediane für die MALE-freie Zeit [Wochen] in Abhängigkeit von der präinterventionellen Statintherapie; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Mediane				
			95%-Konfidenzintervall	
Präinterventionelle Statintherapie	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
S0+S1	172	17,2	138,2	205,8
S2	197	-	-	-
Gesamt	182	11,7	159	205

Es wurden im untersuchten Kollektiv Gruppenvergleiche hinsichtlich der MALE-freien Fälle nach einem halben, einem vollen sowie nach 2,3 und 4 Jahren nach PTA_t0 angestellt. Diese wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: Kumulierter Anteil MALE - freier Fälle nach dem Kaplan-Meier-Schätzer [in %] im Kollektiv Präinterventionelle Statintherapie nach definierten Zeiten [Wochen, Jahren]; [S0+S1] keine Statintherapie vor PTA_t0; [S2] Statintherapie vor und nach PTA_t0

Prä-interventionelle Statintherapie	½ Jahr (26 Wochen) in %	1 Jahr (52 Wochen) in %	2 Jahre (104 Wochen) in %	3 Jahre (156 Wochen) in %	4 Jahre (208 Wochen) in %
S0+S1	95,9	86,2	71,2	52,6	39,5
S2	96,5	89,4	74,4	60,3	45,8

Es wurde der Log-Rank-Test durchgeführt, um hinsichtlich der präinterventionellen Statintherapie einen signifikanten Unterschied im Auftreten einer Restenose zu identifizieren. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. $\chi^2_1 = 0,68$; $p = 0,409$.

4.4 Cox-Regression

4.4.1 Ereignis MALE

Für das Ereignis MALE wurden die Einflussfaktoren präinterventionelle Statintherapie, High Intensity-Statintherapie, Geschlecht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, koronare Herzkrankheit und Nikotinabusus, der in einen aktiven und einen stattgehabten unterschieden wurde, im Cox-Regressionsmodell analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Es zeigten sich hierbei für keinen der Kovariaten ein signifikanter Einfluss.

Tabelle 13: Cox-Regressionsmodell zum Ereignis MALE mit Hazard Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI) und Signifikanztest für die Einflussfaktoren Statintherapie, High-Intensity-Statin, Geschlecht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, koronare Herzkrankheit und Nik

	p-Wert	Hazard ratio (HR)	95%KI
Statintherapie			
[S0+S1]	-	1	-
[S2]	0,218	1,285	0,86 – 1,91
High Intensity Statin [HIS]			
Kein HIS	-	1	-
HIS	0,609	0,887	0,56 – 1,4
Geschlecht			
weiblich	-	1	-
männlich	0,282	1,214	0,85 – 1,73
Diabetes mellitus (DM)			
Kein DM	-	1	-
DM	0,792	1,052	0,72 – 1,54
Hyperlipidämie (HLPD)			
Keine HLPD	-	1	-
HLPD	0,109	0,671	0,41 – 1,09
Koronare Herzkrankheit (KHK)			
Keine KHK	-	1	-
KHK	0,763	0,945	0,66 – 1,36
Nikotinabusus			
Nichtraucher	-	1	-
Aktiv	0,072	1,528	0,96 – 2,42
Ex-Raucher	0,216	1,319	0,85 – 2,04

5 Diskussion

Für PAVK-Patient*innen besteht sowohl in den nationalen als auch internationalen Leitlinien die Empfehlung zur sekundärprophylaktischen Statintherapie, da diese die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität reduzieren können (5, 7, 19, 56, 98). Insgesamt ist die wissenschaftliche Evidenz für direkt auf das extremitätenbezogene PAVK-Outcome einer Statintherapie eher gering. Der hohe Anteil von bestehenden Statintherapien unter den PAVK-Patient*innen erschwert dabei das Studiendesign. Vergleichsstudien, die eine Statintherapie gegenüber keiner Statintherapie untersuchen sind aus sowohl praktischen als auch ethischen Gesichtspunkten nur schwer durchführbar. Die Studienlage zur Assoziation zwischen einer Statintherapie und der PAVK-Progression ist auch aus diesen Gründen limitiert. Somit ist die Frage nach dem speziell auf die Extremität bezogenem Outcome bei PAVK-Patient*innen Gegenstand aktueller Forschung. Dabei ist gerade der Zeitpunkt des Beginns unklar.

Auf dieser Grundlage wurde der Einsatz von Statinen hinsichtlich des Status einer prä- sowie periinterventionellen Statintherapie sowie weiteren potenziellen Einflussfaktoren untersucht. Es wurde die Frage gestellt, ob sich unter den hinsichtlich einer Statineinnahme unterteilten Studienkollektiven nach einer PTA (PTA_{t0}) signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten eines Major adverse limb event (MALE) am ursprünglich intervenierten Gefäßabschnitt finden ließen. Eine endovaskuläre Reintervention wie auch gefäßchirurgische Operation, die auch Amputationen mit Inbegriff, wurden als Indikatoren für eine Progression der PAVK angesehen und als Outcomeparameter definiert. Für keines der untersuchten Studienkollektive konnten mit der Kaplan-Meier-Methode sowie der Cox-Regressions-Analyse signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse in die bisherig publizierte Literatur eingeordnet. Unterschiede der Studiendesigns und uneinheitliche Definitionen der Outcomeparameter erschweren dabei die direkte Vergleichbarkeit.

5.1 Diskussion der Studienkollektive

5.1.1 Gesamtkollektiv

Aus dem Gesamtkollektiv (n=531) dieser Arbeit zeigt sich mit 339 Fällen (63,8%) ein Übergewicht der männlichen Patienten gegenüber 192 Fällen (36,2%) an weiblichen Patientinnen. Eine leichte proportionale Überbelastung des männlichen Geschlechts an PAVK-Fällen scheint konstant mit großangelegten epidemiologischen Studien. Rammos et al. (10) haben in einer Analyse aus Versicherungsdaten von 70,1 Millionen Patient*innen (davon ca. 2 Millionen PAVK-Patient*innen) in Deutschland eine Geschlechterverteilung von etwa 54% männlichen und 46% weiblichen Patient*innen in Deutschland im Jahr 2018 beschrieben. Hierbei gab es zwischen 2009 und 2018 einen kontinuierlichen Trend zu einer anteilig höheren Belastung bei männlichen Patienten.

Das mittlere Alter des untersuchten Gesamtkollektivs betrug 67 Jahre (Mittelwert $67,02 \pm 11,1$ Jahre; Median 67 Jahre). Da die PAVK als Markererkrankung der Atherosklerose in eher höherem Lebensalter auftritt erscheint dies durchaus vergleichbar mit den Daten anderer Studien. Die großangelegte Kohortenstudie aus dem US national Veterans Data von Arya et al (99) zeigte bei 155.647 Patient*innen mit PAVK ein Durchschnittsalter von 66,7 Jahren ($\pm 9,9$ Jahren). Auch hinsichtlich weiterer Komorbiditäten und Risikofaktoren zeigen sich die Daten konstant mit denen der vorliegenden Untersuchung.

5.1.2 Gruppenvergleiche Periinterventionelle und Präinterventionelle Statintherapie

Sowohl das Geschlecht, das Alter, das PAVK-Stadium nach Fontaine als auch der Gefäßtyp zeigten unter den Gruppen keine größeren Ungleichverteilungen. Hinsichtlich der Komorbiditäten war innerhalb der Gruppe ohne Statin zum Zeitpunkt PTA_t0 sowie daran anschließend [S0+S1] eine relativ hohe Belastung mit KHK auffällig, die 31,1% betrug. Dies ist insofern bemerkenswert, als das auch ohne diagnostizierte PAVK, Statine eine klare Empfehlung zur Therapie der KHK aufweisen (85, 100). Somit kann man hier bereits allein durch die Tatsache einer vorliegenden KHK ohne Statintherapie eine Unterversorgung annehmen. Separiert man diese Gruppe in die Fälle, die nach der PTA_t0 eine Statintherapie erhalten hat [S1] und diejenigen Fälle die auch weiterhin ohne Statin verblieben [S0], so kann man feststellen, dass von diesen zusammengenommenen 52 Fällen (31,1%) [S0+S1] insgesamt 28 weiterhin ohne Statintherapie in der Gruppe S0 verblieben. Dies

entspricht einer ungefähren Halbierung der Fälle. Pathogenetisch gibt es Gemeinsamkeiten in der KHK und der PAVK, die bei kombiniertem Auftreten die kardiovaskuläre Prognose verschlechtern können (26, 101). So ist es möglich, dass diese Ungleichverteilung Einfluss auf die untersuchte Überlebenszeit genommen hat. Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe ohne Statin vor und nach PTA_t0 [S0+S1] mehr als die Hälfte der Fälle (62,3%) mit der Nebendiagnose einer Hyperlipidämie, bei der ebenfalls eine Statintherapie empfohlen wird (62). Auch hier kann eine Untertherapie dieser Gruppe vermutet werden. Nach erfolgter PTA_t0 bestand in der Gruppe S0 bei 26 von 55 Fällen die Nebendiagnose einer Hyperlipidämie, was somit fast jedem zweiten Fall (47,3%) betraf. Die Anteile der weiteren erfassten Komorbiditäten DM, Rauchen und aHT zeigten sich unter den Gruppen dagegen in etwa ausgeglichen.

5.2 Diskussion des Outcome MALE im Literaturvergleich

5.2.1 Periinterventionelle und Präinterventionelle Statintherapie und MALE

Für keines der untersuchten Studienkollektive zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Major Adverse Limb event (MALE) im untersuchten Zeitraum. Betrachtet man die aktuelle Literatur zu dem Thema zeigen sich dazu unterschiedliche Angaben. Ein systematisches Review von Pastori et al. (102) aus dem Jahr 2020 ergab eine Senkung im Auftreten eines MALE um 30% (HR 0,702; 95%KI 0,605-0,815) durch die Einnahme von Statinen. Hierbei wurden 51 Studien mit insgesamt 138.060 Patienten eingeschlossen. Allerdings zeigen sich uneinheitliche Definitionen eines MALE sowie große Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Kollektive.

Im Folgenden werden die vorliegenden Untersuchungen mit den Ergebnissen hierzu vergleichbarer von Pastori et al. eingeschlossenen Studien verglichen und dabei Gemeinsamkeiten wie Unterschiede zu der vorliegenden Untersuchung herausgearbeitet. Anteilig wurden von Pastori et al. Studien eingeschlossen, die isoliert den Statineinfluss bei Patient*innen nach Bypassoperationen untersuchten. Da diese Situation nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist, wurden die betroffenen Studien nicht vergleichend herangezogen.

5.2.2 Mohler 2003

Mohler et al. (22) untersuchten in einer doppelt verblindeten randomisiert-kontrollierten Studie primär den Einfluss von Atorvastatin 10mg, 80mg und einer Placeboeinnahme bei 354 Patient*innen im Stadium der Claudicatio Intermittens auf die schmerzfreie Gehstrecke nach 1 Jahr. Als sekundärer Endpunkt wurde neben einer Revaskularisierung oder Amputation auch die symptomatische Verschlechterung der Claudicatio bis zum Ruheschmerz als vaskuläres Event betrachtet. Diese zeigten sich in der zusammengenommenen Atorvastatingruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe ($p=0,003$). Neben dem unterschiedlichem Studiendesign gilt es zu beachten, dass in der vorliegenden Studie zum einen jegliche Statineinnahme - ohne Präferenz eines bestimmten Präparates oder der Dosierung - untersucht wurde, als auch der Outcomeparameter eines vaskulären Events, definiert als MALE begrenzt eine Reintervention und/ oder Amputation inbegriff. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Untersuchung Patient*innen aller PAVK-Stadien eingeschlossen und diejenigen mit einer CLI nicht ausgeschlossen.

5.2.3 Tomoi 2013

Eine japanische Studie von Tomoi et al. (103) untersuchte die Wirksamkeit von Statinen bei 812 Patient*innen (984 Extremitäten) im Stadium der CLI auf infrapoplitealer Höhe unter anderem hinsichtlich eines MALE, das gleichsam mit der vorliegenden Studie als Reintervention oder Amputation gewertet wurde. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich dabei zwischen März 2004 und Juni 2011. Ebenso wie die vorliegende Studie wurde das Outcome mittels der Kaplan-Meier-Methode, die Gruppenvergleiche mittels des log-rank Tests sowie multivariate Einflüsse über eine Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied durch eine Statintherapie im Auftreten eines MALE nach 4 Jahren zeigen (15,6 vs. 17,1%; $p=0,64$). Demgegenüber zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie bei ebenfalls nicht-signifikantem Gruppenvergleich ($p=0,409$) nach 4 Jahren deutlich höhere Raten im Auftreten eines MALE ([S0+S1] 39,5% vs. [S2] 45,8%). Darüber hinaus grenzten Tomoi et al. das Ereignis MALE weniger scharf ein, indem sämtliche die jeweilige Extremität betreffende Reinterventionen als Ereignis gewertet wurden und sich nicht wie in der vorliegenden Untersuchung auf Reinterventionen am ursprünglich von dem zur Index Intervention PTA_t0 betroffenen Gefäßabschnitt oder Amputationen der betroffenen Extremität beschränkt wurde. Allerdings haben sich Tomoi et al. auf Patient*innen im Stadium der CLI auf infrapoplitealer Höhe („below the knee“ = BTK) beschränkt. Hingegen wurden in der vorliegenden Studie Patient*innen sämtlicher PAVK-Stadien und jeglicher Interventionshöhe eingeschlossen. Die überwiegende Mehrheit der Patient*innen der vorliegenden Untersuchung befanden sich im Stadium II und wies Läsionen im Bereich der Becken- oder Oberschenkelarterien auf. Die Fälle einer PTA auf infrapoplitealer Höhe waren mit lediglich 2,4% in der vorliegenden Untersuchung nur gering vorhanden. Hinsichtlich der Unterscheidung zwischen neu verordneten und bereits präinterventionell eingenommenen Statinen geben Tomoi et al. keine Angaben, wobei diese Unterscheidung ein zentraler Aspekt in der vorliegenden Studie war. Auffällig war daneben die vergleichend klein erscheinende Statingruppe (169 Fälle mit Statin vs. 643 Fälle ohne Statin). Hier ist eine auffällige Unterversorgung anzunehmen. Das Alter scheint in der Studie gering höher ($71,0 \pm 10,0$ Jahre Statin-Gruppe; $71,8 \pm 10,1$ Jahre Kontroll-Gruppe) als in der vorliegenden Studie ($67,02 \pm 11,1$ Jahre).

5.2.4 REACH registry 2014

Kumbhani et al. (104) analysierten den Einfluss einer Statintherapie auf den Extremitätenerhalt bei 5861 symptomatischen PAVK-Patient*innen mit Daten aus dem REACH Registry. Bypass-Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurde über 4 Jahre (2003/2004 bis 2008) eine Statineinnahme gegen keine Statineinnahme untersucht und unter anderem - ebenso wie in der vorliegenden Studie - die Zeit bis zur Durchführung einer erneuten endovaskulären oder chirurgischen Revaskularisierung statistisch mittels der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Vergleichend zur vorliegenden Studie wurde der Status der Statineinnahme zum Zeitpunkt der Studien-Aufnahme untersucht. Dies entspricht dem in der vorliegenden Untersuchung Präinterventioneller Status ([S0+S1] vs. [S2]) genannten Bedingungen. In der multivariaten Analyse zeigte sich bei einem HR von 0,83 (95%KI 0,72-0,95, p= 0,0079) ein positiver Effekt einer Statineinnahme hinsichtlich einer erneuten Revaskularisierung, was in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte (Tab. 17). Das Alter der Patient*innen scheint in der Studie vergleichbar ($68,0 \pm 9,5$ Jahre Statin-Gruppe; $70,0 \pm 10,0$ Jahre No-Statin-Gruppe) mit der vorliegenden Untersuchung ($67,02 \pm 11,1$ Jahre).

5.2.5 Dosluoglu 2014

Dosluoglu et al. (105) untersuchten retrospektiv bei 717 Patient*innen im Stadium der CLI den Statineinfluss auf die Offenheitsrate nach chirurgischer oder endovaskulärer Revaskularisierung im Zeitraum zwischen 2001 und 2009. Ebenso wie die vorliegende Untersuchung wurden die Gruppen hinsichtlich des präinterventionellen Status einer Statintherapie separiert. Der Verlust der Offenheit, die als mindestens 50%ige Restenose bis hin zur Okklusion sowie Flussbeschleunigung von mindestens 300% oder Abwesenheit eines zuvor palpablen Pulses definiert wurde zeigten sich ebenso wie der Extremitätenerhalt zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstützen somit denjenigen von Dosluoglu. Auch wenn nicht speziell eine Reintervention als Ereignis gewertet wurde, machen die definierten Outcomeparameter dennoch eine folgende Reintervention wahrscheinlich. Die Autoren untersuchten auch speziell das Auftreten eines MALE, welches sie hingegen nur als gefäßchirurgische Sanierung oder Amputation werteten. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dosluoglu et al. schlossen - anders als in der vorliegenden Untersuchung - nur Patient*innen im

Stadium der kritischen Extremitätenischämie in ihre Studie ein, wogegen sich in diesem Studienkollektiv Patient*innenfälle sämtlicher PAVK-Stadien wiederfinden. Untersucht wurden beinahe ausschließlich männliche Patienten (99%). Sowohl das Alter (Statingruppe 67 ± 2 Jahre, Nicht-Statingruppe 80 ± 2 Jahre) als auch die Begleiterkrankungen und Risikofaktoren zeigten sich neben einer relativ hohen Belastung mit Fällen mit Diabetes mellitus (Statingruppe 51%, Nicht-Statingruppe 42%) verglichen mit der vorliegenden Untersuchung ohne größere Abweichungen.

5.2.6 Aiello 2012

Aiello et al. (106) untersuchten retrospektiv die primäre und sekundäre Offenheit nach einer PTA in einem Kollektiv aus 646 Fällen (904 Extremitäten) bezüglich des Einflusses einer vorbestehenden Statintherapie (319 Fälle, 49%) gegenüber keiner vorbestehenden Statintherapie (327 Fälle, 51%) mittels Kaplan-Meier sowie multivariater Analyse. Die Studie weist damit Parallelen zu der vorliegenden Untersuchung auf. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 2004 bis 2009. Das Durchschnittsalter lag dagegen mit 77 ± 11 Jahren etwa 10 Jahre höher als das Gesamtkollektiv dieser Studie ($67,02 \pm 11,1$ Jahre), was hinsichtlich altersbedingter Multimorbidität die Vergleichbarkeit einschränkt. So umfasste das Kollektiv von Aiello et al. mehr Fälle von DM (69,5% vs. 34,1). In der vorliegenden Studie zeigte sich dagegen ein deutlich höherer Anteil an aktiven Rauchern (aktiv 42,6% vs. 10,2%). Aiello et al. schlossen darüber hinaus nur Patient*innen im Stadium der kritischen Extremitätenischämie in ihre Studie ein, wogegen sich in diesem Studienkollektiv Patient*innenfälle sämtlicher PAVK-Stadien nach Fontaine wiederfinden. Die Studienautoren konnten in der Statingruppe nach 24 Monaten postinterventionell eine höhere primäre (43% vs. 33% $p=0,007$) sowie sekundäre (66% vs. 51%, $p=0,001$) Offenheitsrate zeigen. Dabei werteten sie eine Restenose ab 50% bis zu einer Okklusion als Ereignis. Daneben zeigte sich durch eine Statintherapie auch das Gesamtüberleben und der Extremitätenerhalt positiv beeinflusst. Dadurch schließen Aiello et al. auf Vorteile einer präinterventionell vorbestehenden Statintherapie hinsichtlich der Offenheitsrate. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei oben genannten Unterschieden nach 48 Monaten eine nicht signifikante Offenheitsrate in der Gruppe S0 bei 65,7% und 74,4% in der Gruppe S2. Auch in der multivariaten Analyse zeigte Aiello et al. einen positiven Einfluss von Statinen hinsichtlich der

Offenheitsrate (HR 0,77 (95%KI 0,65-0,92) $p= 0,005$), wogegen die Daten in der vorliegenden Studie sehr heterogen ausfielen (HR 1,285 (95%KI 0,86-1,91) $p= 0,218$).

5.2.7 Iida 2015

Die Autoren um Iida et al. (107) untersuchten im Rahmen einer prospektiven Multicenter-Studie aus Japan bei 314 PAVK-Patient*innen im Stadium der CLI nach einer endovaskulären Therapie auf infrainguinaler Höhe das amputationsfreie Überleben hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren. Der Beobachtungszeitraum betrug etwa 3 Jahre (2009/2011 bis 2014). Als sekundärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten von MALE untersucht. Betrachtet man die Definition dieses Outcomeparameters fällt jedoch auf, dass zum einen Amputationen erst oberhalb des Sprunggelenks eingeschlossen wurden und zum anderen Reinterventionen via einer Angioplastie mit und ohne Stenting nicht als MALE definierendes Ereignis gewertet wurden. In der vorliegenden Studie wurden diese allerdings mit einbezogen, was die Vergleichbarkeit hierzu deutlich einschränkt. Die Autoren konnten hinsichtlich des Auftretens eines MALE nach 3 Jahren ein erniedrigtes HR von 0,28 (95%KI 0,1-0,81, $p= 0,002$) durch eine Statintherapie feststellen. Daneben beschränkt sich die vorliegende Studie nicht auf Patient*innen im Stadium der CLI sondern umfasst PAVK-Patient*innen sämtlicher PAVK-Stadien und nicht allein auf Interventionen infrainguinaler Höhe. Die Patient*innen der Studie von Iida waren älter ($73,1 \pm 9,8$ Jahre; sowie separiert ≤ 80 Jahre: 82 Jahre) als diejenigen der vorliegenden Untersuchung und zeigten mit 71% der Fälle einen ausgesprochen hohen Anteil an Diabetiker*innen. 65% der Fälle waren männlichen Geschlechts.

5.2.8 Kim 2016

Eine Studie von Kim et al. (108) aus dem Jahr 2016 zeigte in einem Kollektiv von 135 Patient*innen eine geringere Restenoserate nach einem Jahr (28,6% vs. 45,5%, $p= 0,05$) und zwei Jahren (38,5% vs. 56,8%, $p= 0,04$) postinterventionell, wenn Statine bereits präinterventionell oder direkt postinterventionell eingenommen wurden, gegenüber denjenigen Patient*innen, die keine Statine erhielten. Die Odds ratio für eine Restenose nach einem Jahr sank bei einer Statintherapie auf etwa die Hälfte (OR 0,48; 95%-KI 0,227-1,014; $p= 0,05$). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Neben methodischen Unterschieden weisen jedoch

auch die Kollektive entscheidende Differenzen auf. Die Patient*innen waren im Mittel fünf Jahre älter als das Kollektiv dieser Studie. Daneben wurde sich auf Fälle die erstmalig eine PTA im Gebiet der femoropoplitealen Gefäßstrombahn erhielten und dabei via einer Nitinol-Stentimplantation versorgt wurden beschränkt. Patient*innen im Stadium der kritischen Extremitätenischämie, die verglichen mit Patient*innen in den darunterliegenden PAVK-Stadien eine schlechtere Prognose haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der Outcomeparameter Restenose wurde ab einer 50% Stenose als Ereignis gewertet, wohingegen die vorliegende Untersuchung primär MALE in Form von Reinterventionen oder Amputationen untersuchte. Kim et al. werteten auch Stenosen in der Nähe des ursprünglich intervenierten Gefäßes als Restenose. Vermutlich erschwert gerade die unterschiedliche Gewichtung der prozentualen Stenosegrade die Vergleichbarkeit der Studien. Demnach würde möglicherweise eher die Entstehung und Progression höhergradiger Restenosen durch eine Statintherapie beeinflusst werden. Dies gilt es in weiteren Studien zu untersuchen. Denkbar wäre auch ein bei niedergradigen Stenosen funktionelleres Kompensationsvermögen durch blutführende Kollateralen, welche bei höhergradigen Stenosen schneller erschöpft wären.

5.2.9 De Grijns 2018

De Grijns et al. (109) untersuchten retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren (2004-2014) den Zusammenhang einer Statineinnahme mit der Offenheitsrate bei 250 PAVK Patient*innen (308 Extremitäten) nach einer Nitinol-Stent Implantation im Bereich der femoralen oder poplitealen Gefäße. Die Autoren stellten dabei keinen signifikanten Einfluss einer präinterventionellen Statineinnahme auf die Offenheitsrate fest, werteten die Ergebnisse aber als Trend hinsichtlich längerer Offenheitsraten durch eine Therapie mit Statinen ($p= 0.18$), was sich im Ergebnis gleichartig nicht-signifikant zu der vorliegenden Studie zeigt ($p= 0,409$). De Grijns et al. nehmen Bezug auf Aiello et al. (106) und schließen dabei speziell auch Patient*innen im Stadium der Claudicatio intermittens mit ein. So wurden auch in der vorliegenden Studie Patient*innen sämtlicher PAVK-Stadien betrachtet. Allerdings wurde sich anders als bei De Grijns et al. nicht auf Patient*innen nach (Nitinol-) Stenting beschränkt und umfasste auch reine endovaskuläre Dilatationen. Als Outcomeparameter wurde ein Stentverschluss oder eine Restenose $\leq 70\%$ definiert ohne dass eine anschließende Reintervention oder Amputation erfasst worden ist, was allerdings als wahrscheinliche

Konsequenz der Befunde zu werten wäre und primärer Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie war. Gleichsam wie die vorliegende Untersuchung wurde methodisch der Kaplan-Meier Schätzer genutzt, die Überlebenszeitkurven mit dem log-rank-Test untersucht und für die multivariaten Einflussfaktoren die Cox-Regressionsanalyse verwendet. Hervorzuheben ist die Erfassung der Statincompliance, die im Mittel nach 2 Jahren etwa 87% betrug.

5.2.10 Ardati 2012

Die Studie von Ardati et al. (52) ergab Hinweise darauf, dass der Zeitpunkt des Beginns einer medikamentösen Atherosklerose-Therapie, die auch Statine beinhaltet einen Einfluss auf weitere PAVK-assoziierte Ereignisse haben kann. Die Autoren der Studie untersuchten dabei in einem Kollektiv von 1357 Fällen die Kombination aus ASS und Statinen zusammen, wohingegen in der vorliegenden Untersuchung der Fokus einzig auf die Statine gelegt wurde. Die Autoren konnten hierbei eine Reduktion des OR um 0,45 (95%-KI 0,29-0,71) durch eine kombinierte Medikation mit ASS und Statinen nach bereits 6 Monaten zeigen. Verglichen mit der vorliegenden Studie entsprach sich das Altersniveau weitgehend. In das von Ardati et al. untersuchte Kollektiv wurden nur Patient*innen mit einer kritischen Extremitätenischämie aufgenommen, wohingegen das untersuchte Kollektiv dieser Studie deutlich heterogener war und sämtliche PAVK-Stadien umfasste. Da nur der kombinierte Einfluss von Statin und ASS untersucht wurde, stellt sich die Frage nach dem einzelnen Einfluss der genannten Wirkstoffe. Vergleicht man die Ergebnisse von Ardati et al. mit Tabelle 13 der vorliegenden Studie lässt sich dortig der von Ardati et al. beschriebene Benefit einer vorbestehenden Statintherapie gegenüber keiner Statintherapie nach 6 Monaten nicht reproduzieren. Möglicherweise sind hier die methodischen Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zu groß.

5.3 Haupterkenntnisse der Studie

- Es konnten keine signifikante Assoziation einer verlängerten MALE-freien Zeit durch eine präinterventionell vorbestehende Statintherapie gezeigt werden.
- Auch eine postinterventionell neu begonnene Statintherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die MALE-freie Zeit im untersuchten Zeitraum.
- Ein beträchtlicher Teil des Gesamtkollektivs von 10,4% befand sich entgegen den geltenden Leitlinienempfehlungen nach einer PTA ohne sekundärprophylaktische Statintherapie.

5.4 Limitationen der Studie

Das retrospektive Design dieser Studie impliziert per se mehrere Limitationen. Es konnte keine Randomisierung und prospektive Nachbeobachtung stattfinden, sodass die Ergebnisse dieser Studien dazu dienen sollten aufbauende Hypothesen zu generieren, um diese weiter erforschen zu können. Des Weiteren ergaben sich zum Teil erhebliche Unterschiede der Nachbeobachtungszeiträume sowie eine nur eingeschränkte Vollständigkeit des Follow-up, was Einfluss auf die Überlebenszeitberechnung ausübte. Bei einem beträchtlichen Teil des Ursprungskollektivs (n= 801) wurden die angiologischen Kontrolluntersuchungen bei auswärtigen Angiologen, Gefäßchirurgen oder Hausärzten durchgeführt, auf deren Befunde kein dokumentarischer Zugriff möglich war. Erfreulicherweise konnte dieses Lost-to Follow-up durch die Kooperation mit der Gemeinschaftspraxis PD Dr. Menzel eingegrenzt werden. Darüber hinaus gab es auch Fälle, in denen nach einer andernorts durchgeführten Nachbehandlung eine wiederholte Konsultation der Abteilung für Angiologie der Universitätsmedizin Mainz stattgefunden hat und so anamnestische Angaben bezüglich der Outcomeparameter vervollständigt werden konnten.

Ferner konnten keine Todesfälle innerhalb der Nachbeobachtungszeiträume festgestellt werden. Durch die nachgewiesenermaßen erhöhte Mortalität der PAVK, ist es zuzüglich des Risikos der sonstigen mortalitätserhöhenden Komorbiditäten, allerdings wahrscheinlich, dass ein Teil des ausgeschlossenen Kollektivs einen Todesfall erlitten hat. Vermutlich vernachlässigbar ist ein Nichterscheinen zu vereinbarten angiologischen Kontrollterminen in den letzten Datenerfassungswochen im Mai 2020, aus patientenseitiger Befürchtung einer Ansteckung mit SARS-CoV-2.

Die Erhebung des angiologischen Status im Rahmen einer Akutversorgung als auch der Kontrolluntersuchungen ist ein standardisierter Prozess. Allerdings ist dieser untersucherabhängig und nur eingeschränkt vergleichbar, was zu Verzerrungen (Bias) geführt haben könnte.

Die wichtigste Limitation dieser Studie liegt in der geringen Größe des Gesamtkollektivs mit n= 531 Fällen. Zudem gab es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Fallzahlen der einzelnen Studienkollektive. Die Gruppe S0 war mit n= 55 Fällen gegenüber den Gruppen S1 mit n= 112 und S2 n= 364 unterrepräsentiert, was die Vergleichbarkeit untereinander und damit auch die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation der PAVK-Patient*innen einschränkt.

Hinzu kommt, dass das verschriebene Statin einzig zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und Entlassung erfasst werden konnte. Unklar dagegen ist, ob im Nachbehandlungszeitraum ein Wechsel der Statinmedikation, -dosis oder -intensität durchgeführt worden ist oder es zu einem Absetzen des Statins gekommen ist. Möglich ist auch eine spätere Statin-Neuverschreibung in der Gruppe S0 seitens der Nachbehandler*innen. Dabei ist zu beachten, dass die Gruppeneinteilung anhand der erfassten Medikamentenliste zum Zeitpunkt der PTA_t0 durchgeführt wurde und es durch Übertragungsfehler oder einer lückenhaften Erhebung in einzelnen Fällen zu falschen Zuordnungen gekommen sein könnte.

Außerdem ist auch die Therapieadhärenz seitens der Patient*innen fraglich. Dieser Studie liegt die Annahme zugrunde, dass Medikamente entsprechend der ärztlichen Verschreibung eingenommen wurden. Es kann aber vermutet werden, dass ein Teil des Patientenkollektivs über eine nur eingeschränkte Tablettencompliance verfügte (110).

Es wurden keine Daten bezüglich weiterer möglicher Einflussfaktoren wie Medikamente oder Lifestyle-modifizierender Interventionen erfasst. Beispielhaft sei hier die Ernährung oder das standardisierte Gehtraining genannt. Hierdurch sind Confounding-Effekt denkbar.

Daten aus der Heart Protection Study Collaborative (70) zeigten einen von der Senkung des Ausgangs- LDL Cholesterins unabhängigen positiven Einfluss von Statinen bei PAVK-Patient*innen hinsichtlich vaskulären und kardialen Ereignissen. Trotz dessen wäre aus Gründen des Monitorings der Therapieadhärenz und möglicher Erkenntnisgewinne eine periinterventionelle Erfassung der LDL-Cholesterinwerte als Surrogatparameter wünschenswert gewesen. In jüngeren Studien demonstrierte positive Einflüsse einer effektiven LDL-Senkung mit PCSK9-Inhibitoren lassen einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen LDL-Spiegel und verringerter Krankheitslast vermuten (63, 64, 111). Leider handelte es sich hierbei um keinen in der Klinikabteilung standardmäßig erfassten Parameter, sodass der Fokus dieser Studie auf klinische Outcomeparameter gelegt wurde.

Darüber hinaus war es kein Ziel der Studie unerwünschte Nebenwirkungen oder Komplikationen, die aus einer Statintherapie folgen können, zu erforschen. Auch wenn Statine als allgemein gut verträglich gelten (89, 94), fehlen hinreichende

wissenschaftliche Daten, die ihre Sicherheit auch in kleineren Populationen oder speziellen Altersgruppen untersuchen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf die Allgemeinheit der von der PAVK-Betroffenen ist durch das monozentrische Design eingeschränkt. Standortvariable Einflüsse könnten ebenso wie fehlende genetische Diversität zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Diese gilt es in multizentrischen Studien genauer zu untersuchen.

Trotz größtmöglicher Sorgfalt und wiederholter Kontrollen können Eingabefehler meinerseits nicht ausgeschlossen werden. Auch sind Eingabefehler in den klinikinternen Dokumenten nicht vollständig ausschließbar.

Die Pathogenese der Atherosklerose wie auch die Ergebnisse nach Durchführung einer PTA werden durch das komplexe Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren beeinflusst auf die eine Statintherapie nur begrenzt einwirken kann. Die isolierte Betrachtung der Therapie mit dieser Medikamentengruppe kann diese Zusammenhänge nicht in ihrer Gänze erfassen.

5.5 Ausblick

Aufgrund des demografischen Wandels und der vorliegenden epidemiologischen Daten ist von einer weiteren weltweiten Zunahme der PAVK-Inzidenz auszugehen, was, neben den negativen patient*innenseitigen Folgen, auch unsere Gesundheitssysteme vor enorme Herausforderungen stellt. Die vorliegende Arbeit konnte die Annahme, dass sich eine Statintherapie über den Nutzen der Senkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos hinaus, hinsichtlich der untersuchten Outcomeparameter positiv auf die PAVK-Progression auswirken kann nicht stützen.

Dennoch gehören Statine zur aktuellen medikamentösen Standardtherapie, um erhöhte Cholesterinwerte effektiv zu senken und PAVK-Patient*innen vor atherosklerotischer Progression zu schützen (70).

Es sei daneben darauf hingewiesen, dass weitere blutfettsenkende Medikamente einen ergänzenden Charakter haben können. Eine kostenintensive Therapie mit Biologika wie den PCSK9-Inhibitoren wird aktuell intensiv erforscht, besitzt bisher aber bisher nur eine Empfehlung in speziellen Kollektiven (62-64, 111). Mit wachsender wissenschaftlicher Evidenz des Nutzens dieser Medikamentengruppe sowie durch zukünftig mittels modernerer Verfahren erniedrigten Herstellungskosten wären eine kostengünstigere Produktion und ein verbreitert zugänglicheres Angebot denkbar.

In Zukunft ist es erforderlich Faktoren, die zu einer sowohl behandler*innen- als auch patient*innenseitig mangelnden Compliance der Statintherapie führen können zu identifizieren und diesen entgegenzuwirken. Dazu sind eine stete und allseitige Aufklärungsarbeit sowie ein kontinuierlicher wissenschaftlicher Diskurs nötig. Ein weiteres Augenmerk sollte auf eine intensivere Beachtung und Einhaltung der medikamentösen PAVK-Leitlinienempfehlungen in den stationären und ambulanten Aufenthalten sowie der verbesserten Zugänglichkeit zu spezialisierten Behandlern der PAVK, wie Angiologen oder Gefäßchirurgen, gelegt werden.

6 Zusammenfassung

Die vor allem durch Atherosklerose bedingte PAVK gilt als chronisch progrediente Erkrankung des arteriellen Gefäßbaumes, die sich klinisch an der unteren Extremität manifestiert (26). In der PAVK-Therapie weisen Statine den höchsten Empfehlungsgrad auf (5, 7, 19, 98, 112). Dieser begründet sich vornehmlich in der nachgewiesenen Senkung des kardiovaskulären Risikos, das bei PAVK-Patient*innen per se erhöht ist. Darüber hinaus gibt es wissenschaftlichen Anhalt dafür, dass Statine neben der Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase, hinsichtlich der Atherosklerose-Pathogene günstige pleiotrope Effekte aufweisen (76). Die Datenlage, die den Statineinfluss speziell bezüglich der PAVK-Progression und deren assoziierter Komplikationen analysiert ist dagegen insgesamt eher schwach. Darüber hinaus gibt es trotz der nachgewiesenen positiven Effekte gleichzeitig deutliche Hinweise dafür, dass PAVK-Patient*innen hinsichtlich einer Statintherapie untertherapiert sind (10-12). Auch die vorliegende Studie nährt diese Annahme, da ein erheblicher Teil des untersuchten Kollektivs von 10,4% keine medikamentöse Therapie mit Statinen erhalten hat. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Untersuchung des Outcomes von 531 Patient*innenfällen nach perkutaner transluminaler Angioplastie, die im Zeitraum August 2015 bis September 2017 in der Klinik Kardiologie III-Angiologie des Zentrums für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz behandelt und bis Mai 2020 nachbeobachtet wurden. Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Statinen mit direkt PAVK-assoziierten Komplikationen zu analysieren. Hierbei wurde der Fokus auf den peri- und präinterventionellen Status einer Statintherapie zum Zeitpunkt einer Index-PTA (PTA_{t0}) gelegt. Die Outcomeparameter stellte die Zeit bis zu einem Major adverse limb event (MALE) dar, was als interventionelle oder gefäßchirurgische Reintervention am von einer Index-Intervention betroffenen Gefäßabschnitt sowie Amputationen ab Lisfranc-Höhe an der betroffenen Extremität definiert wurde. Es zeigte sich für keines der untersuchten Kollektive eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines MALE. Die dazu bisherig publizierte Literatur zeigt ein heterogenes Bild, wobei unterschiedliche Studiendesigns und uneinheitliche Definitionen die Vergleichbarkeit erschweren. Die PAVK bleibt eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, die die Lebensqualität der Patient*innen deutlich einschränken kann. Weitere Erkenntnisse zu den (pleiotropen) Einflussfaktoren und deren Gewichtung für eine damit möglichst individuelle Therapiegrundlage bedürfen in Zukunft einer breiteren wissenschaftlichen Aufmerksamkeit.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Espinola-Klein C. Principles of angiology in lower extremity arterial disease (LEAD). *Herz*. 2020;45(2):201-8.
2. get ABISg. getABI: German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality. *Vasa*. 2002;31(4):241-8.
3. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. [Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(24):1798-802.
4. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1818-32.
5. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Zemmerich CS, Ruemenapf G. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease - a comprehensive update 2016. *Vasa*. 2017;46(2):79-86.
6. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e86-92.
7. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) S-LD, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, 4.1, 18.09.2024, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-003>, Zugriff am 10.11.2024.
8. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
9. Sharma S, Thapa R, Jeevanantham V, Myers T, Hu C, Brimacombe M, et al. Comparison of lipid management in patients with coronary versus peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1320-5.
10. Rammos C, Steinmetz M, Lortz J, Mahabadi AA, Petrikhovich O, Kirsch K, et al. Peripheral artery disease in Germany (2009-2018): Prevalence, frequency of specialized ambulatory care and use of guideline-recommended therapy - A population-based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;5:100113.
11. Pereg D, Neuman Y, Elis A, Minha S, Mosseri M, Segev D, et al. Comparison of lipid control in patients with coronary versus peripheral artery disease following the first vascular intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1266-9.
12. Bonaca MP, Hess CN. ASCVD Risk and Statin Use in PAD: Implementing a New Approach to an Old Problem. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(3):265-7.
13. Hua S, Isasi CR, Kizer JR, Matsushita K, Allison MA, Tarraf W, et al. Underuse of Cardiovascular Medications in Individuals With Known Lower Extremity Peripheral Artery Disease: HCHS/SOL. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015451.
14. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18):2293-300.
15. Donker J, de Vries J, Ho GH, Goncalves FB, Hoeks SE, Verhagen HJ, et al. Review: Quality of life in lower limb peripheral vascular surgery. *Vascular*. 2016;24(1):88-95.
16. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(9):e171-e91.

17. de Donato G, Setacci F, Mele M, Giannace G, Galzerano G, Setacci C. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol. *Ann Vasc Surg.* 2017;41:300-7.
18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
19. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1s):S1-S109.e33.
20. Parmar GM, Novak Z, Spangler E, Patterson M, Passman MA, Beck AW, et al. Statin use improves limb salvage after intervention for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2019;70(2):539-46.
21. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):463-74.
22. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108(12):1481-6.
23. McDermott MM, Spring B, Tian L, Treat-Jacobson D, Ferrucci L, Lloyd-Jones D, et al. Effect of Low-Intensity vs High-Intensity Home-Based Walking Exercise on Walk Distance in Patients With Peripheral Artery Disease: The LITE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(13):1266-76.
24. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol.* 2003;92(6):711-2.
25. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463-654.
26. Espinola-Klein C, Vosseler M, Abegunewardene N, Himmrich L, Schlosser A, Schuster CJ. [Peripheral arterial occlusive disease as predictor of high atherosclerotic burden]. *Herz.* 2019;44(1):40-4.
27. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018;8(3).
28. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318-26.
29. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-26.
30. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985;71(3):510-5.

31. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.
32. Malyar N, Furstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(34):2706-14.
33. 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(6):738-43.
34. American Diabetes A. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
35. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):704-11.
36. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;99(6):362-9.
37. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):883-95.
38. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):498-507.
39. Lawall H, Geisbusch P, Lobmann R. [Macroangiopathy in diabetes mellitus]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(22):1606-13.
40. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42551.
41. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):894-9.
42. Yang CP, Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Hwang KL, et al. Fasting plasma glucose variability and HbA1c are associated with peripheral artery disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):4.
43. Daskalopoulou SS, Pathmarajah M, Kakkos SK, Daskalopoulos ME, Holloway P, Mikhailidis DP, et al. Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication. *Circ J*. 2008;72(3):441-8.
44. Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Impact of LDL Cholesterol on Microvascular Versus Macrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(11):1465-76.
45. Kronenberg F. Lipoprotein(a). In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Cham (CH)2022. p. 201-32.
46. Signorelli SS. How to Treat Patients with Essential Hypertension and Peripheral Arterial Disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(31):4598-602.
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.

48. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol.* 2018;37(4):327-34.
49. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. *J Endovasc Ther.* 2002;9(1):59-66.
50. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH, Jr., Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med.* 2003;8(4):237-42.
51. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation.* 2005;112(17):2703-7.
52. Ardati AK, Kaufman SR, Aronow HD, Nypaver TJ, Bove PG, Gurm HS, et al. The quality and impact of risk factor control in patients with stable claudication presenting for peripheral vascular interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):850-5.
53. Brook RD. Is air pollution a cause of cardiovascular disease? Updated review and controversies. *Rev Environ Health.* 2007;22(2):115-37.
54. Espinola-Klein C, Weisser G. [Vascular diagnostics in peripheral arteries]. *Internist (Berl).* 2017;58(8):787-95.
55. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):492-8.
56. Espinola-Klein C. [ESC guidelines 2017 on peripheral arterial diseases : Summary of the most important recommendations and innovations]. *Herz.* 2017;42(8):721-7.
57. Zubair A, Lotfollahzadeh S. Peripheral Arterial Duplex Assessment, Protocols, And Interpretation. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
58. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta.* 1954;21(5-6):499-533.
59. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019;48(Suppl 102):1-79.
60. Espinola-Klein C. Antithrombotic therapy after peripheral revascularization. *Deut Med Wochenschr.* 2021;146(03):136-40.
61. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
62. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.
63. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-50.
64. Kroger K, Espinola-Klein C, Hoffmann U, Kalka C, Lawall H, Weiss N. [Peripheral Arterial Disease: When is a PCSK9 Inhibitor Useful?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(19):1391-6.

65. Dopheide JF, Rubrech J, Trumpp A, Geissler P, Zeller GC, Schnorbus B, et al. Supervised exercise training in peripheral arterial disease increases vascular shear stress and profunda femoral artery diameter. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(2):178-91.
66. McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1612-20.
67. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammataro T, Agricola E, 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(5):359-64.
68. Espinola-Klein C. [Peripheral arterial disease]. *Internist (Berl).* 2011;52(5):549-60; quiz 61.
69. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3-11.
70. Heart Protection Study Collaborative G. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007;45(4):645-54; discussion 53-4.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
72. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485-94.
73. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209.
74. Sun L, Wolska A, Amar M, Zubiran R, Remaley AT. Approach to the Patient With a Suboptimal Statin Response: Causes and Algorithm for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):2424-34.
75. Alaarg A, Zheng KH, van der Valk FM, da Silva AE, Versloot M, van Ufford LC, et al. Multiple pathway assessment to predict anti-atherogenic efficacy of drugs targeting macrophages in atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol.* 2016;82:51-9.
76. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.
77. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol.* 2003;91(4A):4B-8B.
78. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005;97(12):1232-5.
79. Liao JK, Bettmann MA, Sandor T, Tucker JI, Coleman SM, Creager MA. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res.* 1991;68(4):1027-34.
80. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998;97(12):1129-35.
81. Forstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol.* 2011;164(2):213-23.
82. Hong FF, Liang XY, Liu W, Lv S, He SJ, Kuang HB, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment. *Inflamm Res.* 2019;68(6):429-41.

83. Sorensen AL, Hasselbalch HC, Nielsen CH, Poulsen HE, Ellervik C. Statin treatment, oxidative stress and inflammation in a Danish population. *Redox Biol.* 2019;21:101088.
84. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, Alon A, Klimas MT, Dansky H, et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(10):909-17.
85. Heart Protection Study Collaborative G. 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.
86. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol.* 1998;81(3):333-5.
87. Harris SK, Roos MG, Landry GJ. Statin use in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1881-8.
88. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(2):79-87.
89. Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, Marschall U, Debus ES, Behrendt CA. Long-Term Effectiveness and Safety of Initiating Statin Therapy After Index Revascularization In Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e018338.
90. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(1):291.
91. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 2002;288(4):455-61.
92. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1410-21.
93. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
94. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):757-69.
95. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389(10088):2473-81.
96. Balletshofer B, Ito W, Lawall H, Malyar N, Oberlander Y, Reimer P, et al. Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(S 01):S105-S13.
97. Sagris M, Katsaros I, Giannopoulos S, Rosenberg RD, Altin SE, Rallidis L, et al. Statins and statin intensity in peripheral artery disease. *Vasa.* 2022;51(4):198-211.
98. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305-68.

99. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;137(14):1435-46.
100. Jia S, Liu Y, Yuan J. Evidence in Guidelines for Treatment of Coronary Artery Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1177:37-73.
101. Aboyans V, Abola MTB. The EUCLIDian perspective of global peripheral artery disease (PAD). *Vasc Med*. 2022;27(1):30-2.
102. Pastori D, Farcomeni A, Milanese A, Del Sole F, Menichelli D, Hiatt WR, et al. Statins and Major Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):866-75.
103. Tomoi Y, Soga Y, Iida O, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, et al. Efficacy of statin treatment after endovascular therapy for isolated below-the-knee disease in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28(4):374-82.
104. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864-72.
105. Dosluoglu HH, Davari-Farid S, Pourafkari L, Harris LM, Nader ND. Statin use is associated with improved overall survival without affecting patency and limb salvage rates following open or endovascular revascularization. *Vasc Med*. 2014;19(2):86-93.
106. Aiello FA, Khan AA, Meltzer AJ, Gallagher KA, McKinsey JF, Schneider DB. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):371-9; discussion 80.
107. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, Fukunaga M, Yokoi Y, Yokoi H, et al. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, Multi-Center, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1493-502.
108. Kim W, Gandhi RT, Pena CS, Herrera RE, Schernthaner MB, Acuna JM, et al. The Influence of Statin Therapy on Restenosis in Patients Who Underwent Nitinol Stent Implantation for de Novo Femoropopliteal Artery Disease: Two-Year Follow-up at a Single Center. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(10):1494-501.
109. de Grijis D, Teixeira P, Katz S. The association of statin therapy with the primary patency of femoral and popliteal artery stents. *J Vasc Surg*. 2018;67(5):1472-9.
110. Mahtta D, Ahmed ST, Ramsey DJ, Akeroyd JM, Lee MT, Rodriguez F, et al. Statin Prescription Rates, Adherence, and Associated Clinical Outcomes Among Women with PAD and ICVD. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):745-54.
111. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
112. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6S):3S-125S e40.

8 Danksagung

Meine Danksagung wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

