Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

La maladie artérielle occlusive périphérique (MAOP)

Cem Cetin, Iris Baumgartner

Quintessenz

- Die PAVK ist eine häufige Manifestation der Arteriosklerose mit einer Inzidenz von 5 bis 11 Erkrankungen auf 1000 Personen pro Jahr und einer mit dem Alter zunehmenden Prävalenz.
- Die PAVK kann als Marker einer generalisierten Arteriosklerose und als Indikator einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines frühzeitigen Todes angesehen werden. Mindestens 10% aller PAVK-Patienten haben eine zerebrovaskuläre Erkrankung und 28% leiden an einer koronaren Herzkrankheit. Etwa zwei Drittel der Patienten mit PAVK versterben an Komplikationen der koronaren Herzkrankheit.
- Rauchen und Diabetes mellitus sind als Risikofaktoren der PAVK wesentlich besser belegt, als dies für die arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie der Fall ist.
- Eckpfeiler der konservativen Therapie sind das Sistieren des Rauchens, die Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und das Bewegungstraining.
- PAVK-Patienten sollten mit einem Statin behandelt werden, wenn 2 der 3 folgenden Kriterien vorliegen: Totalcholesterin (TC) >5,0 mmol/l; LDL-Cholesterin (LDL-C) >2,6 mmol/l; HDL-Cholesterin (HDL-C) <0,9 mmol/l (Heart Protection Study, AGLA).
- PAVK-Patienten profitieren in gleichem Masse wie andere kardiovaskuläre Risikopatienten von der Behandlung mit ACE-Hemmern (HOPE Study).

Quintessence

- *La MAOP est une manifestation fréquente de l'artériosclérose, avec une incidence de 1 à 11 maladies pour 1000 personnes et par an, avec une prévalence augmentant avec l'âge.*
- *La MAOP peut être considérée comme un marqueur d'une artériosclérose généralisée et comme un indicateur d'une plus grande probabilité de mort prématurée. Au moins 10% des patients MAOP ont une maladie cérébrovasculaire et 28% souffrent d'une cardiopathie coronaire. Les deux tiers des patients MAOP environ décèdent de complications de leur cardiopathie coronaire.*
- *La fumée et le diabète sont très nettement mieux confirmés comme facteurs de risque de MAOP que ce n'est le cas pour l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.*
- *Les piliers du traitement conservateur sont l'arrêt de la fumée, le traitement par un inhibiteur de l'adhésivité plaquettaire et l'activité physique.*
- *Les patients MAOP doivent être traités par une statine dès que 2 sur 3 des critères suivants sont remplis: cholestérol total (TC) >5,0 mmol/l; cholestérol LDL (C LDL) >2,6 mmol/l; cholestérol HDL (C HDL) <0,9 mmol/l (Heart Protection Study, GSLA).*
- *Les patients MAOP profitent tout aussi bien du traitement par inhibiteurs de l'ECA que d'autres patients à risque cardio-vasculaire (étude HOPE).*

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 237 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 239 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einführung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist in mehr als 80% der Fälle auf arteriosklerotisch bedingte Gefässwandveränderungen – inklusive der dilatativ-obstruktiven Form der Arteriopathie – zurückzuführen. Andere Ursachen wie Arteriitiden oder Vaskulitiden, die Thrombangiitis obliterans (M. Winiwarter-Bürger), das Poplitea-Entrapement oder eine zystische Adventitiadegeneration und selbst die kardiogene Thromboembolie (M. embolicus) sind seltener. Im Verhältnis zur Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten spielt die Manifestation im Bereich der oberen Extremitäten und der Viszeralarterien in der Praxis eine untergeordnete Rolle.

In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz der PAVK in Abhängigkeit von der Methode, die benutzt wurde, um die Diagnose zu stellen. In frühen epidemiologischen Studien basierten sie auf der Befragung nach den klassischen Symptomen der PAVK (symptomatische PAVK). Diese frühen Studien haben eine Prävalenz für die Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine) von 2–3% bei Männern und 1–2% bei Frauen ≥60 Jahre gezeigt. Bei Einbezug der asymptomatischen PAVK (Stadium I nach Fontaine) identifiziert mittels ABI-Messung, verdreifacht bis vervierfacht sich die Prävalenz auf mindestens 10% aller Männer >50 Jahre [1, 2].

In den 1970er Jahren hat man begonnen, den Arteriendruck mittels Dopplerverfahren zu messen, und die Differenz zwischen dem Knöchelarterien- und dem Oberarmarteriendruck als Knöchel-Arm-Index («ankle-brachial index», ABI) anzugeben (Abb. 1).

ABI = systolischer Verschlussdruck Knöchelarterien (mm Hg) / systolischer Verschlussdruck Oberarmarterien (mm Hg); Normwert = >0,9.

Abbildung 1.
Die ABI-Messung in der Praxis.

Ein ABI <0,9 ist mit einer 95prozentigen Sensitivität aussagekräftig für das Vorliegen einer angiographisch nachweisbaren PAVK, auch wenn keine klinischen Symptome angegeben werden (asymptomatische PAVK). Grundsätzlich muss bei der Dopplerverschlussdruckmessung der Knöchelarterien sowie der Bestimmung des ABI in geübter Hand mit 1% falsch positiven und 3% falsch negativen Ergebnissen gerechnet werden. Die Verschlussdruckmessung erlaubt eine erste Beurteilung des Schweregrades der arteriellen Durchblutungsstörung. Patienten mit einer Claudicatio intermittens im Stadium II nach Fontaine haben meistens einen ABI zwischen 0,5 und 0,9. Werte unter 0,4 zeigen eine ernsthafte Gefährdung der betreffenden Extremität an, wobei eine kritische (extremitätengefährdende) Ischämie nicht durch den ABI, sondern durch einen absoluten Knöchelarterienverschlussdruck ≤50 mm Hg definiert wird [3, 4]. Bei nicht hochgradigen Stenosen der Beckenachse kann der ABI im Normalbereich zwischen 0,9 und 1,3 liegen, obwohl beim Patienten typische Klaudikationsbeschwerden auftreten. Hier kann eine Laufbandbelastung mit Nachweis eines Abfalls des Knöchelarteriendrucks weiteren Aufschluss bringen. Die Verschlussdruckmessung beim Diabetiker, ebenso wie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, wird oft durch das Vorliegen der sogenannten Mediakalzinose erschwert. Gefässwandverkalkungen führen zur Messung falsch hoher (inkompressibler) Dopplerdruckwerte mit ABI-Werten >1,3. Eine PAVK kann bei diesen Patienten durch die alleinige Knöchelarterienverschlussdruckmessung übersehen werden. Es sollte daher zusätzlich die Grosszehendruckmessung mittels Photoplethysmographie oder Laserdoppler durchgeführt werden, da die Mediakalzinose praktisch nie zu einer Inkompressibilität der Digitalarterien führt [2]. Der Grosszehen-Arm-Index («toe-brachial index», TBI) liegt normalerweise >0,6. Bei einem absoluten Grosszehendruck ≤30 mm Hg liegt eine kritische Ischämie mit zu erwartenden Wundheilungsstörungen vor [5].

Morbidität und Mortalität von Patienten mit PAVK werden durch kardiovaskuläre Ereignisse bestimmt. Sie haben ein dreifach höheres Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben als Personen einer gesunden Vergleichspopulation. Bezüglich der lokalen Beinbeschwerden kommt es bei ca. 50% aller PAVK-Patienten in einem Zeitraum von 5 Jahren zu einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung der Symptome. Bei 16% der Patienten kommt es zu einer Verschlechterung der Klaudikationsbeschwerden, bei etwa 25% wird eine Revaskularisation durchgeführt und weniger als 4% erleiden eine Beinamputation [2]. Demgegenüber stehen eine Mortalität von 30% und eine kardiovaskuläre Ereignisrate von 20% innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (Abb. 2) [6].

Neben der klinisch manifesten, symptomatischen PAVK ist ein ABI <0,9 (⅔ aller PAVK-Patienten!) ein guter Prädiktor für atherothrombotische Ereignisse. Das relative 3-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis steigt mit einer Abnahme des ABI von 0,1 um jeweils 10,2% [7,

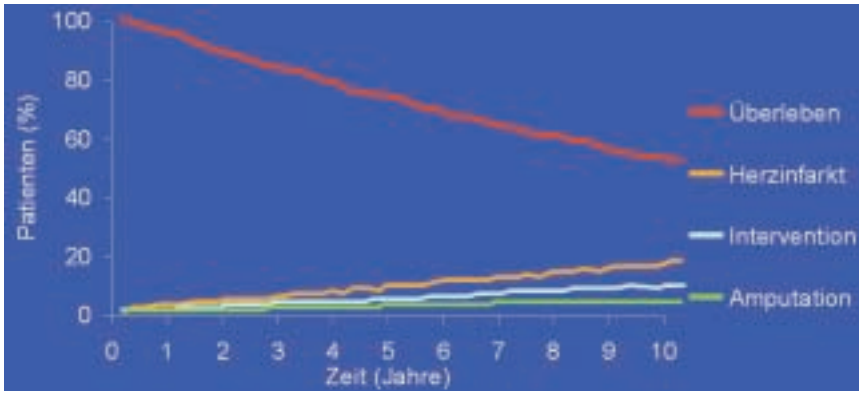

Abbildung 2.
Das Schicksal von Patienten mit Claudicatio intermittens über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren [6].

8]. Inwieweit ein ABI <0,9 bei einem asymptomatischen Patienten eine (Sekundär-)Prävention entsprechend heute gültigen Kriterien erfordert, ist die Fragestellung laufender Studien [9].

Klinik

Das erste Fallbeispiel einer Claudicatio intermittens beim Menschen wurde erstmals 1858 vom Pariser Neurologen Jean-Martin Charcot beschrieben. Er prägte den Begriff «intermittierendes Hinken» für einen unter (Geh-)Belastung kontinuierlich an Intensität zunehmenden Beinschmerz, der den Betreffenden zum Anhalten zwingt, in Ruhe komplett und rasch sistiert, und welchem eine PAVK zugrunde liegt. Der Klaudikationsschmerz ist bei gleicher Belastung reproduzierbar, aber an Intensität und Ausmass abhängig vom Grad der Belastung im Rahmen einer definierten Wegstrecke (früheres Auftreten der Klaudikationsbeschwerden beim Bergaufgehen oder Tragen von schweren Lasten). Andere Erkrankungen, die in gleicher Art und Weise intermittierende, belastungsabhängige Beschwerden verursachen können, sind in Tabelle 1 aufgeführt.
Die klinische Auswirkung der PAVK, ob sie nun als Belastungsschmerz, Ruheschmerz oder Gewebeverlust symptomatisch wird, ist primär von der hämodynamischen Auswirkung der Arterienobstruktion abhängig. Die hämodynamischen Auswirkungen sind wesentlich von der Lokalisation und Ausdehnung (z.B. Mehretagenprozess) des Verschlussprozesses und der Kapazität zur Kollateralisation abhängig. Eine Reduzierung des Gefässdurchmessers um die Hälfte bedeutet eine Verminderung des Blutflusses um den Faktor 16 [3].

Stadieneinteilung

Klinische Stadieneinteilung anhand der subjektiven Patientenbeschwerden

Zur Klassifikation der PAVK hat sich für den klinischen Alltag die Stadieneinteilung nach Fontaine I bis IV bewährt. Die in der angelsächsischen Literatur zitierte Rutherford-Klassifikation erweitert die klinische Beschreibung um objektivierbare hämodynamische Kriterien (Tab. 2).
Die chronisch kritische Extremitätenischämie (angloamerikanisch «CLI»: *c*ritical *l*eg *i*schemia) wird als gesonderte Beschreibung der extremitätengefährdenden, chronischen Ischämie definiert. Pro Jahr entwickeln weniger als 1% aller Patienten mit einer Claudicatio intermittens eine CLI [2, 10]. Jeder vierte Patient mit einer CLI erleidet eine Beinamputation [4]. Die CLI entspricht klinisch den Fontaine-Stadien III und IV, wird aber ergänzt durch den hämodynamischen Nachweis einer kritisch gestörten Durchblutung (Knöchelarteriendruck ≤50 mm Hg und/oder Grosszehendruck ≤30 mm Hg). Die Komplexität der mannigfaltigen klinischen Manifestationsformen der PAVK erklärt Begriffsüberschneidungen (Tab. 3) [11].
Eine Sonderstellung nimmt das sogenannte «komplizierte» Stadium II ein. Von einem komplizierten Stadium II spricht man, wenn Gewebeläsionen bei hämodynamisch nicht kritischer Ischämie (absoluter Knöchelarteriendruck >50 mm Hg, Grosszehendruck >30 mm Hg) vorliegen. Die Unterscheidung einer CLI von einem komplizierten Stadium II ist aufgrund des erheblich differierenden Risikos einer Amputation und der absoluten Notwendigkeit zur Revaskularisation im ersteren Fall wichtig.
Ruheschmerzen, vor allem während der Nachtruhe, d.h. in Horizontallage und bei reduzierter Ruheherzleistung, kennzeichnen das Stadium III

Tabelle 1. Differentialdiagnose der Claudicatio intermittens [10].

	Claudicatio intermittens	Claudicatio venosa	Claudicatio spinalis
Schmerzqualität	krampfartig	berstend	elektrisierend
Schmerzbeginn	allmählich zunehmend; beständig	allmählich zunehmend	oft plötzlicher Beginn; unbeständig
Schmerzlinderung	Ruhepause	Hochlagerung des Beines	vornüberbeugen, sitzen
Ort des Schmerzes	Muskelgruppen (Gesäss, Oberschenkel, Unterschenkel)	gesamte untere Extremität	schlecht lokalisierbar; kann die gesamte untere Extremität betreffen
Betroffenes Bein	uni- oder bilateral	meist unilateral	oft bilateral

Tabelle 2. Vergleichende Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford [11].

Fontaine-Stadien	Klinische Beschreibung	Rutherford-Klasssifikation	Klinische Beschreibung	Objektive Kriterien	
I	asymptomatisch	0	asymptomatisch	normale Laufbandbelastung, normaler Hyperämie-Test	
IIa	schmerzfreie Gehstrecke >200 m	1	geringe Claudicatio intermittens	Laufband: 5 Minuten möglich; aKD nach Belastung: >50 mm Hg, aber mindestens 20 mm Hg niedriger als Ruhewerte	
		2	mässige Claudicatio intermittens	zwischen Rutherford-Klasse 1 und 3	
IIb	schmerzfreie Gehstrecke <200 m	3	schwere Claudicatio intermittens	Laufband: 5 Minuten nicht möglich; aKD nach Belastung: <50 mm Hg	
kompliziertes Stadium II	Läsionen bei hämodynamisch *nicht* kritischer Extremitätenischämie (CLI)				
III	Ruheschmerzen	4	Ruheschmerzen	aKD ≤40 mm Hg und/oder aGD ≤30 mm Hg bzw. schwach pulsatile oder flache GZO	**chronisch-kritische Ischämie, >2 Wochen (CLI)**
IV	Ulkus, Nekrose, Gangrän	5	distale trophische Läsionen	aKD ≤60 mm Hg und/oder aGD ≤30 mm Hg; bzw. schwach pulsatile oder flache GZO	
		6	über das metatarsale Niveau reichende trophische Läsionen		

Abkürzungen: Knöchelarteriendruck: aKD, Grosszehenarteriendruck: aGD, Grosszehenoszillographie: GZO.

Tabelle 3. Stadieneinteilung der akuten Ischämie nach Rutherford [11].

Stadien-einteilung		Erklärung/Prognose	Befund		Doppler-Signal	
			Gefühlsstörungen	Bewegungsstörungen	arteriell	venös
I	funktionsfähig	nicht sofort gefährdet	keine	keine	hörbar	hörbar
II	bedroht					
	marginal	Extremitätenerhalt bei zeitgerechter Wiederherstellung der arteriellen Perfusion	minimal (Zehen) oder keine	keine	nicht hörbar	hörbar
	unmittelbar	Extremitätenerhalt bei sofortiger Wiederherstellung der arteriellen Perfsuion	zehenüberschreitend mit Ruheschmerzen	leicht bis mässig	nicht hörbar	hörbar
III	irreversibel	Nekrose oder irreversible Nervenschädigung	ausgedehnter Sensibilitätsverlust	Lähmung (Rigor)	nicht hörbar	nicht hörbar

nach Fontaine. Der vaskuläre Ruheschmerz tritt typischerweise erst nach einem schmerzfreien Zeitintervall von einigen Stunden auf und betrifft zumeist die Zehen und den Vorfuss. Schwerste Form der PAVK ist das Stadium IV nach Fontaine mit distal betonten Läsionen im Bereich vor allem druckbelasteter Prädilektionsstellen (periungual, interdigital, lateraler Fussrand, Ferse). Diabetiker überspringen häufig das Stadium II und III (Klaudikationsbeschwerden und Ruheschmerzen durch eine bestehende Polyneuropathie vermindert) und werden oft erst im Stadium IV mit Ulzerationen, Nekrosen und Gangrän vom Arzt gesehen [12].

Das akute Ischämiesyndrom der unteren Extremitäten ist am häufigsten Folge einer Thromboembolie kardialen Ursprungs. Lokal kann dem Ischämiesyndrom aber auch die Thrombosierung eines Popliteaaneurysmas (± distale Embolisation), ein thrombotischer Verschluss bei vorbestehender PAVK («acute-on-chronic» disease) oder sehr selten auch eine Gerinnungsstörung zugrunde liegen. Die klinischen Charakteristika des akuten Arterienverschlusses sind die 6 *P* nach Pratt – aufgelistet in der Reihenfolge ihres zeitlichen Auftretens: *p*ulselessness (Pulslosigkeit), *p*allor (Blässe), *p*ain (laktazidotisch bedingter Schmerz), *p*aresthesia (Sensibilitätsstörungen/-verlust), *p*aralysis (Bewegungsstörungen/Lähmung) und *p*rostration (Erschöpfung mit lebensgefährdender, nekrosebedingter Toxinfreisetzung) (Tab. 3).

Das PAVK-Stadium IV nach Fontaine als schwerste Form der PAVK

Die Prädilektionsstellen für ischämiebedingte, trophische Veränderungen in Form von Ulzera, Nekrosen und Gangrän sind Ferse, Fussballen, Aussen- und Innenknöchel, das Köpfchen des 5. Mittelfussknochens, die Zehenspitzen und periungual sowie die interdigitalen Bereiche («kissing ulcer»). Fussdeformitäten, z.T. bedingt durch eine Neuropathie der peripheren Motoneurone und damit verbundene Fehl- und Überbelastungen von bestimmten Fussregionen sind ein wichtiger Prädispositionsfaktor bei Diabetikern. Lokalisierte Hautverdickung und Kallusbildung sind erste Anzeichen einer Fehlbelastung. In diesem Fall ist die Verordnung von individuell angepassten orthopädischen Serienschuhen unerlässlich.

Dermale Mykosen der Interdigitalräume sind oftmals verantwortlich für Rhagadenbildung. Sie bilden beim PAVK-Patienten eine potentielle Gefahrenquelle für eine Ulkusentstehung und gehören deshalb auf jeden Fall antimykotisch behandelt. Sind Druckulzera und -nekrosen einmal entstanden, ist eine Wundheilung ohne Revaskularisation in der Regel nicht zu erwarten. Die Wunde als Eintrittspforte für gewöhnliche Hautkeime birgt ein grosses Risiko eines Sekundärinfektes. Eine Röntgenaufnahme des infizierten Areals, gegebenenfalls eine Magnetresonanztomographie (MRT), zum Ausschluss einer Osteomyelitis ist obligatorisch. Eine Sondierung der Wunde mittels Knochensonde gibt den sichersten klinischen Hinweis auf das Vorliegen einer Osteomyelitis («probe-to-bone»-Test).

Therapeutisch soll neben einer Revaskularisation (PTA und/oder Bypassoperation) zeitgerecht eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden, da bei Patienten mit CLI sekundäre Infektionen ischämischer Läsionen einen wesentlichen Risikofaktor für eine Amputation darstellen [13].

Therapie

Die Behandlung der PAVK besteht neben der Therapie der lokalen Symptome in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod). Die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren ist wie bei der koronaren Herzkrankheit auch bei der PAVK unerlässlich und prognoseverbessernd (Abb. 3 und Tab. 4) [3].

Nikotinabstinenz

Das Zigarettenrauchen ist der wichtigste Risikofaktor der PAVK. Der gut gemeinte ärztliche Rat einer Rauchabstinenz wird jedoch nur von etwa 13% der Patienten umgesetzt. Die Erfolgsrate kann durch eine adäquate Mono- oder kombinierte Nikotinersatztherapie in Form von Pflastern, Kaugummis und Sprays auf 26% verdoppelt werden und sollte deshalb grundsätzlich jedem Patienten versuchsweise angeboten werden. Dasselbe gilt für eine Medikation mit Bupropion (Zyban®). Basierend auf den Ergebnissen der Framingham-Studie ist das Risiko von Rauchern, im Laufe ihres Lebens an einer PAVK zu erkranken, fast doppelt so hoch wie jenes Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken. Raucher erkranken im Durchschnitt 10 Jahre früher an einer PAVK als Nichtraucher [14]. Selbst nach fünfjähriger Nikotinkarenz beträgt das relative PAVK-Risiko noch immer 3,0 – verglichen mit 3,7 bei fortgesetztem Nikotinkonsum. Durch eine konsequente Nikotinabstinenz kann die 10-Jahres-Mortalitätsrate von 54% auf 18% gesenkt werden. Daten zur PAVK belegen, dass durch eine Rauchabstinenz innerhalb von 7 Jahren die manifeste CLI von 16% auf 0% sinkt [10].

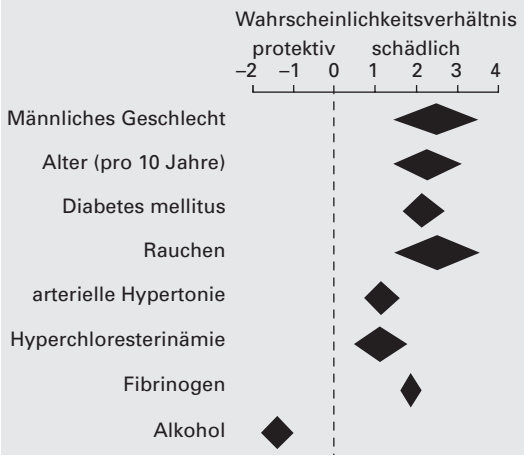

Abbildung 3.
Risikofaktoren der PAVK (TransAtlantic Inter-Society Consensus, TASC) [3].

Thrombozytenaggregationshemmung

Ein Eckpfeiler der medikamentösen Therapie arteriosklerotischer Erkrankungsmanifestationen ist die Thrombozytenaggregationshemmung. In der 2002 erschienenen Metaanalyse der *Antithrombotic Trialists' Collaboration* wird anhand von 9214 mit Plättchenhemmern behandelter PAVK-Patienten aus 42 randomisierten Studien eine Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse (nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod) von 23% im Vergleich zu Placebo errechnet [15]. Diese Risikoreduktion bei PAVK-Patienten entspricht der von Patienten mit manifester koronarer oder zerebrovaskulärer Gefässerkrankung, für welche die Thrombozytenaggregationshemmung viel mehr Selbstverständlichkeit ist als für PAVK-Patienten [16]. In einer früheren Metaanalyse der *Antiplatelet Trialists' Collaboration* wurde gezeigt, dass sich die lokale thrombotische Ver-

Tabelle 4. Stadienabhängige Therapie der PAVK (angepasst nach [33, 34]**).**

Stadium I	Lebensstiländerung: Gewichtsreduktion, physische Aktivität; medikamentöse Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (RF): Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkarenz
Stadium II	Lebensstiländerung, Gehtraining, Nikotinkarenz, Azetylsalizylsäure (ASS) 100 mg/d, Behandlung der RF
IIa	evtl. PTA, selten chirurgische Rekonstruktion
IIb	invasive revaskularisierende Massnahmen (interdisziplinäre Diskussion: Angiologie, Gefässchirurgie; PTA mit/ohne Stent-Einlage, chirurgische Rekonstruktion)
Kompliziertes Stadium II	Rekonstruktion bei protrahierter Wundheilung (PTA oder Chirurgie), suffiziente Wundbehandlung, Infekttherapie
Stadium III	absolute Indikation zur Revaskularisation (PTA oder Chirurgie); allgemeine Massnahmen wie Schmerztherapie, Ödembekämpfung (ischämisches Ödem)
Stadium IV	absolute Indikation zur Revaskularisation (PTA oder Chirurgie); standardisierte Begleitbehandlung; Schmerztherapie, Ödembehandlung; empirische Antibiotikatherapie bei Weichteilinfekt und/oder Osteomyelitis; angepasste Wundbehandlung (trocken zur Demarkation von Nekrosen); evtl. stationäre Aufnahme zur Entlastung von Läsionen und Festlegung der Lokalpflege; orthopädische Beurteilung/Schuhversorgung; Ilomedinbehandlung

schlussrate (spontan, nach PTA oder Bypassoperation) durch eine Thrombozytenaggregationshemmung um 43% reduziert [17, 18].
Clopidogrel (ADP-Rezeptor-Antagonist; Plavix®) ist ein neuerer Thrombozytenaggregationshemmer, der in einer Dosierung von 75 mg gastrointestinal besser vertragen wird als Aspirin (ASS). In der CAPRIE (*C*lopidogrel versus *A*spirin in *P*atients at *R*isk of *I*schemic *E*vents)-Studie wurde bei 19 185 Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 2 Jahren die therapeutische Wirksamkeit von Clopidogrel mit der von ASS verglichen. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 6452 eine PAVK. Während die relative Risikoreduktion für die gesamte Studienpopulation 8,7% (p = 0,043) zugunsten von Clopidogrel betrug, war die Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) in der Subgruppe von Patienten mit PAVK mit 23,8% am deutlichsten nachweisbar (Abb. 4 📷) [7]. Die im Jahre 2001 abgeschlossene CURE-Studie (*C*lopidogrel in *U*nstable Angina to Prevent *R*ecurrent *E*vents) hat erste Hinweise für die kardiovaskuläre Überlegenheit der Kombinationstherapie Clopidogrel/ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie geliefert. Inwieweit eine Kombinationstherapie auch bei einer breiter gefassten Risikopopulation eine klinisch relevante Risikoreduktion bei ausreichender Sicherheit zeigt, ist Gegenstand der Prüfung der im letzten Jahr angelaufenen CHARISMA-Studie (*C*lopidogrel for *H*igh *A*therothrombotic *R*isk and *I*schaemic *S*tabilization, *M*anagement and *A*voidance).

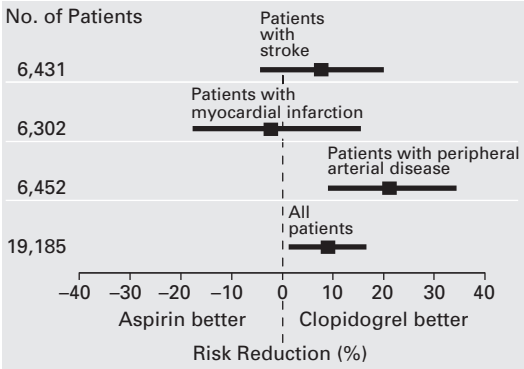

Abbildung 4.
CAPRIE-Studie: Relative 95prozentige Risikoverringerung kardiovaskulärer Ereignisse [7].

Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus erhöht das Risiko, an einer symptomatischen PAVK zu erkranken, auf das vierfache. Die Prävalenz der PAVK beträgt bei Diabetikern 20mal mehr als jene von gleichaltrigen Vergleichspersonen ohne Diabetes mellitus [19]. Gleichzeitig steigt bei Diabetikern die Inzidenz einer Amputation um das 7- bis 10fache [20, 21]. Jeder Patient mit Diabetes mellitus bedarf einer aggressiven Blutzuckereinstellung, mit dem Ziel der Normalisierung des Blutzuckerspiegels, nicht allein um das Risiko einer PAVK, sondern auch eines Myokardinfarktes, eines Schlaganfalls und des kardiovaskulären Todes zu senken [22, 23]. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Makroangiopathie sollte ein HbA_{1c} von <7% angestrebt werden.

Arterielle Hypertonie

Der Nutzen einer medikamentösen Behandlung der Hypertonie in bezug auf die Reduzierung eines Schlaganfalls und von koronaren Ereignissen ist gut belegt [3]. Es sollte für PAVK-Patienten ein Zielwert von <140/85 mm Hg bei Nichtdiabetikern und <130/80 mm Hg bei Diabetikern angestrebt werden [10]. Obwohl ein tieferer Sy-

stemdruck die Klaudikationssymptomatik des Patienten grundsätzlich verschlechtern kann, sollte dies aufgrund der Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse als sekundär angesehen werden. Inwieweit bei Patienten mit CLI ohne Revaskularisationsmöglichkeiten eine vorübergehende therapeutische Hypertonie akzeptiert werden kann, um eine Heilung von Läsionen zu erreichen, muss individuell entschieden werden. Eine Behandlung mit Betablockern ist bei Patienten mit PAVK nicht kontraindiziert.

In der Heart-Outcomes-Prevention-Evaluation (HOPE)-Studie konnte gezeigt werden, dass Ramipril die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität um zirka 25% zu senken vermag (Abb. 5) [24]. Angesichts dieser Datenlage ist die Verordnung eines ACE-Hemmers auch bei PAVK-Patienten mit Hypertonie als Therapie der ersten Wahl zu empfehlen, insofern keine kritische Nierenarterienstenose vorliegt [10].

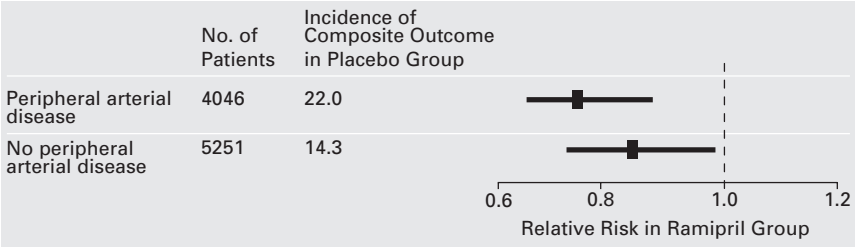

Abbildung 5.
HOPE-Studie: Relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit und ohne PAVK unter Ramipril [24].

Hyperlipidämie

Bei Hyperlipidämie erhöht sich das Risiko, an einer symptomatischen PAVK zu erkranken, auf das zweifache und 50% aller Patienten mit PAVK haben eine nachgewiesene Hyperlipidämie. Die Empfehlung aus dem *National Cholesterol Education Program* (NCEP) schreibt auch bei allen PAVK-Patienten die routinemässige Bestimmung der Blutlipide vor [25]. Entsprechend des NCEP wird das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei der PAVK dem der manifesten koronaren Herzkrankheit gleichgesetzt (Hochrisikogruppe: Ereignisrate >20% innerhalb von 10 Jahren). Der anzustrebende Zielwert für das LDL-Cholesterin liegt daher für Patienten mit PAVK, identisch zur koronaren Herzkrankheit, bei <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) [26].

Die Senkung des Gesamtcholesterins sowie des LDL-Cholesterins durch Statine um 25% senkt die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der PAVK-Patienten um ein Viertel – ungeachtet ihres Alters, Geschlechts oder der Ausgangscholesterinkonzentration [27]. Das Lipidprofil sollte vor und sechs Wochen nach Therapiebeginn bestimmt werden [10]. Statine können nachweislich die Progression der Arteriosklerose und die Verschlechterung der Claudicatio intermittens verzögern, manchmal sogar verhindern [28]. Morphologisch lässt sich dies anhand der Abnahme der Intima-Media-Dicke (IMT) als kardiovaskulärem Risikomarker sowie der Stabilisierung arteriosklerotischer Plaques zeigen.

Bewegung und Gehtraining

Die Minderversorgung der Beinmuskulatur mit Sauerstoff und Nährstoffen bringt Einbussen ihrer Flexibilität, ihrer Kraftentwicklung und ihrer Koordination. Vermutlich führen ischämische Prozesse zu pathologischen Veränderungen in neuronal-sensorischen und neuronal-motorischen Einheiten. Dies spiegelt sich in einer gesteigerten Sturzneigung und einer erhöhten Verletzungsanfälligkeit dieser Patienten. Dieser Tatsache kann man mit gesteigertem körperlichem Training begegnen [29]. Nachweislich weisen Patienten, die gewollt oder ungewollt durch die PAVK immobil sind, einen höheren Anteil an depressiven Entwicklungen auf [30].

Tägliches Gehtraining, gekoppelt mit entsprechender Ausschaltung der kardiovaskulären Risikofaktoren, ganz besonders des Zigarettenkonsums [31], sind die Hauptpfeiler der konservativen Therapie der Claudicatio intermittens [32]. Prospektive Studien haben ergeben, dass ein konsequent durchgeführtes Gehtraining über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten die durchschnittliche schmerzfreie Gehzeit und -strecke um 134% steigert sowie die durchschnittliche maximale Gehzeit und -strecke um 96% [2]. Ein täglich ausgeführtes Gehtraining senkt die kardiovaskuläre Mortalitätsrate um 24% [10].

Literatur

1 Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. Chest 2001;119:283S–299S.
2 Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation 1996;94:3026–49.
3 Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC). Review. J Vasc Surg 2000; 31:S1–S296.
4 Ross J Jr, Chien KR, et al. Chronic critical leg ischemia. Consensus document. Circulation 1991; Supplement 84,IV1–IV26.
5 Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association. Circulation 1993;88:819–28.
6 Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet 2001;358: 1257–64.
7 No authors listed. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–39.
8 Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:538–45.
9 Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. Arch Intern Med 2003;163:1469–74.

10 Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. BMJ 2003;326:584–8.
11 Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. J Vasc Surg 1997;26:517–38.
12 Ploenes C. Stadienabhängige Therapie der PAVK bei geriatrischen Patienten. Geriatrie Journal 2002.
13 Kummer O, Widmer M, Vögele J, Mahler F, Baumgartner I. Does infection affect limb salvage in chronic critical ischemia? VASA 2003;32:18–21.
14 Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. Geriatrics 1973;28:61–8.
15 No authors listed. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324:71–86.
16 Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286:1317–24.
17 No authors listed. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. BMJ 1994;308:159–68.
18 No authors listed. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81–106.
19 Beach KW, Brunzell JD, Strandness DE Jr. Prevalence of severe arteriosclerosis obliterans in patients with diabetes mellitus: relation to smoking and form of therapy. Arteriosclerosis 1982;2:275–280.
20 Jonason T, Ringqvist I. Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patients with intermittent claudication. Acta Med Scand 1985;218:27–33.
21 Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. BMJ 1978;1:1379–81.
22 No authors listed. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
23 No authors listed. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Cardiol 1995;75: 894–903.
24 No authors listed. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE sub-study. Lancet 2000;355:253–8.
25 No authors listed. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993;269:3015–23.
26 No authors listed. Executive Summary of the 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). JAMA 2001;285:2486–97.
27 No authors listed. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360: 7–22.
28 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001;344:1608–21.
29 Gardner AW. The relationship between history of falling and physical function in subjects with peripheral arterial disease. Vascular Medicine 2001;6:223–7.
30 Arseven A. Peripheral arterial disease and depressed mood in older men and women. Vascular Medicine 2001;6: 229–34.
31 Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. Br J Surg 1982;69 (suppl):S24–S26.
32 Meyer K, Kirchberger I, Gartenmann Ch, et al. Effects of exercise training program on functional capacity and quality of life in patients with peripheral arterial occlusive disease. Evaluation of a pilot project. Vasa 2002;31:29–34.
33 Mahler F. Behandlung der peripher arteriellen Verschlusskrankheit. Praxis 2001;90:108–12.
34 Welter HF, Kettmann R, Grothe A. Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Symptomatik, Basisdiagnostik und Stufentherapie. MMW 2002;24:39–41.

Korrespondenz:
Prof. I. Baumgartner
Departement Herz und Gefässe
Abteilung für Angiologie
Universitätsspital
CH-3010 Bern
iris.baumgartner@insel.ch