

## Update

# Claudicatio intermittens bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Teil 2

PD Dr. med. Aljoscha Rastan<sup>a</sup>; Dr. med. Jörn Dopheide<sup>b</sup>; Prof. Dr. med. Iris Baumgartner<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Uniklinik, Angiologie, Kantonsspital Aarau; <sup>b</sup> Universitätsklinik für Angiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern

<sup>1</sup> Teil 1 dieses Beitrags ist in der vorangegangenen Ausgabe (49–50) des *Swiss Medical Forum* erschienen.

In Fortsetzung des ersten Teils<sup>1</sup> dieser Übersicht, die die Prävalenz, die Klinik, die Möglichkeiten der Diagnostik und der konservativ-medikamentösen Therapie zum Inhalt hatte, fokussiert der vorliegende zweite Teil auf die invasiven therapeutischen Optionen und die Prävention bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit mit Claudicatio intermittens.

## Perkutan interventionelle- und offene chirurgische Therapie

Bei der Claudicatio intermittens muss die Indikation zur interventionellen oder chirurgischen Therapie deutlich strenger gestellt werden als bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (Amputationsgefahr), da bei Patienten mit Claudicatio intermittens «lediglich» eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden soll.

Basis einer erfolgreichen interventionellen Therapie ist die Kenntnis klassischer und moderner Behandlungsverfahren und die Beherrschung unterschiedlicher Rekanalisationstechniken sowie eine grosse Expertise im Komplikationsmanagement. Dem folgend sollte eine ausreichende Auswahl an Material wie Ballonkathetern (einschliesslich medikamentenbeschichteter Ballons), Stents (einschliesslich nitinol- und medikamentenbeschichteter Stents) und Endoprothesen sowie Thrombektomie- und Atherektomiesystemen zur Verfügung stehen, um je nach Läsionsmorphologie die optimale Therapiemassnahme anbieten zu können. Die Möglichkeit einer CO<sub>2</sub>-gestützten Intervention bei Patienten mit Niereninsuffizienz als Alternative zur intraarteriellen Angiographie mit Kontrastmittel sollte gegeben sein.

Die interventionelle und offene gefässchirurgische Therapie sind sich ergänzende Behandlungsstrategien. Idealerweise werden Patienten in gefässmedizinischen Zentren und im interdisziplinären Konsens einer der Therapieoptionen zugeführt. Die meisten Zentren können hierbei auch auf sogenannte «Hybrideingriffe» als

Kombination von operativen und interventionellen Massnahmen zurückgreifen.

Bei Patienten mit *Beckenarterienläsionen* sind die Ergebnisse der konservativ-medikamentösen Therapie und eines Gehtrainings oft überschaubar. In den meisten Fällen kann hier eine perkutane, interventionelle Behandlung angeboten werden. Dabei liegen die 1-Jahres-Offenheitsraten nach interventioneller Behandlung von Beckenarterien (Stentimplantation) bei 85–90%. Erste Studienergebnisse belegen, dass mit der Implantation von Endoprothesen die guten Ergebnisse der Stents nochmals verbessert werden können. Allerdings müssen die Ergebnisse noch laufender Studien abgewartet werden, bevor hier eine klare Therapieindikation abgeleitet werden kann [1–4].

Bei langstreckigen uni- oder bilateralen Verschlussprozessen weisen gefässchirurgische Rekonstruktionen, bei entsprechend höherem perioperativen Risiko, langfristig die besseren Offenheitsraten im Vergleich zur interventionellen Behandlung auf [5, 6]. Wie auch immer, diese Patienten sollten nach Abwägung der Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten im gefässmedizinischen Konsens und unter Berücksichtigung des Patientenwunschs behandelt werden.

Der Goldstandard der *Arteria-femoralis-communis* (AFC)-Behandlung bleibt vorerst die Thrombendarterektomie (TEA), wobei erste Studienergebnisse die vermeintlich klare Überlegenheit der chirurgischen Sanierung zur interventionellen Therapie zumindest als diskussionswürdig erscheinen lassen [7, 8]. Es gibt Zentren, die bei bestimmten Läsionscharakteristika



Aljoscha Rastan

eine Strategie «erst interventionelle Therapie» bei der Behandlung der AFC favorisieren.

Die Ergebnisse der interventionellen Therapie der *Arteria femoralis superficialis* und der *Arteria poplitea* konnten in den letzten Jahren, insbesondere aufgrund der Entwicklung medikamentenbeschichteter Ballons («drug-coated balloons» [DCB]) und Stents («drug-eluting stents» [DES]), signifikant verbessert werden. Mit diesen neuen Technologien können heute 1- und 3-Jahres-Offenheitsraten von 90% respektive 75% erwartet werden [9–11]. In letzter Zeit werden diese beeindruckenden Ergebnisse durch Daten getrübt, die einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verwendung von DCB/DES und einer erhöhten Mortalität aufzeigen [12]. Allerdings werden sowohl die Qualität als auch die Interpretation der Studiendaten sehr kontroversen Diskussionen unterworfen, sodass zurzeit eine abschliessende Beurteilung bezüglich des Nutzen-Risiko-Profiles dieser Therapie nicht möglich ist [13]. Gemäss den Richtlinien der amerikanischen «Food and Drug Administration» (FDA) als auch der Swissmedic können DCB und DES explizit weiterhin verwendet werden. Allerdings sollten die Patienten über die derzeit unklare Datenlage einer erhöhten Mortalität nach Verwendung dieser Produkte aufgeklärt werden. Darüber hinaus wird von beiden Instituten eine kritische Abwägung bei der Indikationsstellung zur Verwendung von DCB und DES empfohlen. Bei langstreckigen Okklusionen der femoropoplitealen Arterien ist die Bypass-Chirurgie weiterhin als eine der Therapieoptionen der ersten Wahl etabliert. Allerdings sollte bei hohem Operationsrisiko und/oder nicht vorhandenem Venenmaterial der endovaskulären Therapie der Vorzug gegeben werden [1]. Wie auch immer, aktuell gibt es keine ausreichende Evidenz, die eine Überlegenheit einer der Therapieverfahren (Intervention vs. Bypass) aufzeigt.

Weiterhin deutlich verbesserungswürdig sind die Resultate der interventionellen Therapie bei *Unterschenkelarteriopathie*. Die Ergebnisse der alleinigen Ballonangioplastie (PTA) weisen auf eine zu erwartende 1-Jahres-Offenheitsrate (je nach behandelte Läsionslänge) von lediglich 20–65% hin. Obwohl einige Studien eine signifikante Verbesserung der Offenheitsraten nach dem Einsatz von DCB nachweisen konnten wurden diese Ergebnisse in grossen prospektiven, randomisierten Studien nicht bestätigt, sodass es aktuell keine Indikation für die Verwendung von DCB zur Behandlung von arteriosklerotischen Läsionen der Unterschenkelarterien gibt [14, 15].

Bei fokalen, kurzstreckigen Läsionen der Unterschenkelarterien ist der DES sowohl der PTA als auch dem nicht beschichteten Stent («bare-metal stent» [BMS]) überlegen. In drei prospektiven, multizentrischen,

randomisierten Studien konnten eine signifikante Verbesserung der 1-Jahres-Offenheitsraten und eine Reduzierung der Reintervention an der Zielläsion («target-lesion revascularisation» [TLR]) dokumentiert werden [16, 17]. Einschränkend muss erwähnt werden, dass diese Studienergebnisse in Patientenkohorten mit vorwiegend kritischer Extremitätenischämie beobachtet wurden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Claudicatio intermittens ist somit limitiert. Aktuell ist die Indikation zur interventionellen Therapie einer Claudicatio intermittens auf dem Boden einer alleinigen Unterschenkelarteriopathie streng zu stellen. In Einzelfällen mit sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse sowie eingehender Aufklärung des Patienten kann diese Therapie erwogen werden.

## Postinterventionelles/-chirurgisches Management

Je nach Art (interventionell versus chirurgisch) und Umfang (z.B. Mehretageeingriffe) der Intervention und des verwendeten Materials (DCB, Stent/DES, Endoprothese, Atherektomie, Kunststoff- oder Venenbypass) kann die Indikation für eine TAH und/oder eine OAK gegeben sein. Aufgrund des Umfangs dieses Themas möchten wir an dieser Stelle auf die entsprechenden Leitlinien (z.B. ESC) verweisen. Grundsätzlich gilt: Patienten nach interventioneller Sanierung erhalten in einem Zeitraum von ein (z.B. nach PTA, Stent, Atherektomie) bis zu sechs Monaten (z.B. nach Endoprothesen oder DES im Unterschenkel) eine duale TAH mit Aspirin® 100 mg 1×/Tag und Clopidogrel 75 mg 1×/Tag, gefolgt von einer dauerhaften Monotherapie mit Aspirin® oder Clopidogrel. Bei vorbestehender Indikation zur Antikoagulation erfolgt nach Abwägung des Blutungsrisikos entweder eine Kombinationstherapie mit einem TAH und der OAK für einen Monat (niedriges Blutungsrisiko) oder die alleinige OAK (hohes Blutungsrisiko). Bei Patienten nach Bypassanlage, unabhängig vom verwendeten Bypassmaterial, wird die häufig bereits etablierte TAH mit Aspirin® 100 mg 1×/Tag oder Clopidogrel 75 mg 1×/Tag fortgesetzt. Bei vorbestehender Indikation zur OAK wird diese ohne zusätzliche TAH beibehalten [5].

Zur Evaluation des klinischen Verlaufs und Dokumentation des Interventionserfolgs sind Nachsorgeuntersuchungen unerlässlich. In der Regel beinhalten diese «Basis»-Untersuchungen die ABI-Messung (einschliesslich post Belastung), die Oszillographie (optional) und Duplexsonographie in einem Zeitraum von 3–6 Monaten und 12 Monaten nach dem Eingriff.

Grundsätzlich sollten bei der Wahl der Therapiemassnahme das Stadium der PAVK, die Läsionsmorpholo-

gie, das Nutzen-Risiko-Verhältnis, die Einschränkung der Lebensqualität und der Behandlungswunsch des Patienten berücksichtigt werden. Bei den invasiven Therapiemassnahmen (Intervention oder Chirurgie) ist darüber hinaus die Verfügbarkeit und die vorhandene Expertise vor Ort in den Entscheidungsprozess mit einzubeziehen.

Patienten mit PAVK sind chronisch krank und können nicht abschliessend geheilt werden. Deshalb ist eine regelmässige Kontrolle und Nachsorge notwendig. Dies gilt insbesondere auch für den Verlauf nach konservativ-medikamentösen und/oder interventionell-chirurgischen Therapiemassnahmen.

### Prävention bei Patienten mit PAVK

Patienten mit PAVK leiden an einer generalisierten Form der Atherosklerose. Sie sind somit einem hohen Risiko ausgesetzt, innerhalb der nächsten zehn Jahre ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden [5]. Erschwerend kommt hinzu, dass Patienten mit einer PAVK oft unter Komorbiditäten leiden, die für sich selbst genommen ebenfalls mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder chronische Nierenerkrankungen. Somit kommt der sekundären Prävention bei PAVK Patienten ein besonderer Stellenwert zu.

Die allgemeine kardiovaskuläre Prävention sollte multidisziplinär erfolgen. Neben der bestmöglichen medikamentösen Behandlung («best medical therapy» [BMT]) beinhaltet die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren auch nicht pharmakologische Massnahmen wie Rauchstopp, eine gesunde Diät, Gewichtsreduzierung und regelmässige körperliche Bewegung [18, 19]. Auf die Bedeutung eines strukturierteren Gehtrainings kann in diesem Zusammenhang ausdrücklich hingewiesen werden. Die pharmakologische Behandlung beinhaltet antihypertensive, lipidsenkende und antithrombotische Medikamente. Bei Patienten mit Diabetes sollte darüber hinaus ein optimaler Glukosewert angestrebt werden.

#### Rauchstopp

Es sollte kein Zweifel mehr daran bestehen, dass ein konsequenter Rauchstopp eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisraten und Mortalität insbesondere bei Patienten mit PAVK begünstigt [20, 21].

Das Management und die therapeutische Unterstützung mit nicht pharmakologischen oder pharmakologischen Massnahmen ist zu komplex, um hier entsprechend gewürdigt zu werden. Hier möchten wir auf die aktuellen Leitlinien der ESC verweisen [5].

#### Arterielle Hypertonie

Eine Senkung des systolischen Blutdrucks reduziert die kardiovaskuläre Eventrate signifikant [22]. Gemäss den Leitlinien der Task Force der ESC mit der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie sollte der Zielblutdruck unter 140/90 mm Hg liegen, ausser bei Patienten mit Diabetes mellitus als Komorbidität, bei denen ein diastolischer Blutdruck unter 85 mm Hg als sicher eingestuft wird [23–25]. Bei PAVK-Patienten sollte beachtet werden, dass der systolische Blutdruck nicht unter Werte von 110–120 mm Hg gesenkt wird, da zwischen systolischem Blutdruck und kardiovaskulären Ereignissen eine J-kurvenartige Beziehung besteht, die gemäss der INVEST-Studie (INternational VErapamil-SR/Trandolapril) besonders PAVK-Patienten betrifft [26]. Medikamentös sind im Allgemeinen alle Klassen an Antihypertensiva (Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker), entweder als Monotherapie oder in Kombination, geeignet. Je nach Komorbiditäten werden manche Wirkstoffgruppen anderen bevorzugt. Betablocker sind bei PAVK-Patienten in den Fontaine-Stadien I und II nicht kontraindiziert, da sie die Gehstrecke nicht negativ beeinflussen, sondern das Auftreten kardiovaskulärer Ergebnisse sogar verringern können [27]. Auch in den Stadien III oder IV ist bei entsprechender Indikation eine Betablockertherapie möglich.

#### Diabetes mellitus

Die Entwicklung einer PAVK ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Diabetes mellitus. Darüber hinaus führt die Koexistenz von PAVK und Diabetes mellitus nicht nur zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebenserwartung (unabhängig vom PAVK-Stadium), sondern erhöht ebenfalls das Risiko einer kritischen Beinischämie und damit einer Amputation [28]. Die PAVK-Behandlung mit oder ohne Diabetes mellitus unterscheidet sich jedoch nicht im Prinzip. Allgemein sind die Behandlungsziele in Bezug auf die Glykämie vergleichbar. Um die mikrovaskulären Komplikationen zu reduzieren wird ein HbA<sub>1c</sub>-Ziel von <7% (<53 mmol/mol) empfohlen. Bezüglich der Reduktion makrovaskulärer Risiken sind keine vergleichbar eindeutigen Daten vorhanden. Die HbA<sub>1c</sub>-Ziele sollten individuell angepasst werden und bei älteren, geschwächten Patienten mit weniger strengen Zielbereichen. HbA<sub>1c</sub>-Werte von <8% (64 mmol/mol) oder <9% (75 mmol/mol)] können hier als adäquat angesehen werden (bei limitierter Lebenserwartung, multiplen Komorbiditäten und häufigen hypoglykämischen Episoden).

#### Dyslipidämie

Die Behandlung des Lipidprofils, insbesondere des LDL-Cholesterins (LDL-C), bei Patienten mit arterio-

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Aljoscha Rastan  
Medizinische Universitäts-  
klinik  
Kantonsspital Aarau  
Tellstrasse 25  
CH-5001 Aarau  
aljoscha.rastan[at]ksa.ch

sklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen ist von zentraler Bedeutung. Die Evidenz in Bezug auf die Rolle von LDL-C für die Entstehung respektive den Progress der kardiovaskulären Erkrankungen ist eindeutig. Neben genetischen Studien weisen pharmakologische randomisiert-kontrollierten Studien in dieselbe Richtung. Ein natürlich oder pharmakologisch erniedrigtes LDL-C ist mit einer entsprechend niedrigeren kardiovaskulären Ereignisrate und Mortalität vergesellschaftet [29]. Hier kann mittlerweile nicht mehr von der Cholesterin-Hypothese gesprochen werden, und jedwedes Leugnen («Cholesterin-Lüge») dieser Fakten muss als fahrlässig bezeichnet werden. Die aktualisierten Leitlinien der ESC zur Dyslipidämie empfehlen mittlerweile bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (auch PAVK-Patienten) einen Ziel LDL-C-Wert von unter 1,4 mmol/l (55 mg/dl) (zuvor unter 1,8 mmol/l (70 mg/dl)). Bei kardiovaskulären Ereignissen trotz Einhaltung des LDL-C-Zielwertes kann ein weiteres Senken auf unter 1 mmol/l (35 mg/dl)

in Erwägung gezogen werden. Um diese «ambitionierten» Zielwerte zu erreichen, sind Statine mit hoher Wirksamkeit (z.B. Atorvastatin, Rosuvastatin) zu verschreiben. Bei Versagen dieser Medikation kann eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen. Sollte durch diese Kombination eine Senkung in den Zielbereich nicht möglich sein, empfehlen die Leitlinien den Einsatz von PCSK-9-Hemmern (PCSK-9 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Zum jetzigen Zeitpunkt ist dies nur mit Antikörpern (Alirocumab, Evolocumab), die gegen PCSK-9 gerichtet sind, möglich. In Zukunft wird es neben der bereits erprobten siRNA-Injektion («small-interfering RNA; Inclisiran) auch eine orale Applikationsform (in Erprobung) geben [30].

Unabhängig von der Art der lipidsenkenden Therapie gilt es als gesichert, dass der LDL-C so tief wie möglich unter den Zielbereich von aktuell 1,4 mmol/l (55mg/dl) und um 50% des Ausgangswertes gesenkt werden sollte. Eine Plaqueregression für die Koronararterien ist ab einem LDL-Wert von <1,8 mmol/l (70 mg/dl) gezeigt [31]. Ab welchem LDL-C-Wert eine Plaqueregression in den peripheren Arterien erfolgt, ist zurzeit nicht untersucht, es ist aber anzunehmen, dass es sich hier ähnlich verhält. Dass das Senken des LDL-C-Wertes um 1 mmol/l mit einer Risikoreduktion von fast 25% vergesellschaftet ist, wurde bereits vor fast 15 Jahren festgestellt, hat aber von seiner Aktualität nichts verloren. Die Aussichten, diese Ziele zu erreichen, sind mit den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten durchaus günstig.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2020.08606>.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die invasiven Therapieoptionen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) gliedern sich in die perkutan interventionelle und die offen chirurgische Therapie.
- Die Auswahl der Therapiestrategie bei Claudicatio intermittens richtet sich nach klinischer Symptomatik, Läsionscharakteristika, Nutzen-Risiko der jeweiligen Behandlungsstrategie und Patientenwunsch. Bei den invasiven Therapiemassnahmen sollte die Expertise vor Ort berücksichtigt werden.
- Die engmaschige Kontrolle und stetige Therapieoptimierung bei kardiovaskulären Risikofaktoren ist eminent zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen.