

«Die präventive Behandlung von Risikopatienten ist das Ziel»

Die Angiologin Iris Baumgartner über die Bedeutung der arteriellen Verschlusskrankheit, mangelhafte Diagnostik und Therapie und aktuelle Initiativen

INTERVIEW: CLAUDIA REINKE

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine klinische Manifestation der generalisierten Arteriosklerose mit einem Risikoäquivalent ähnlich der manifesten KHK. Aufgrund fehlender oder fehlgedeuteter Symptome bleibt die pAVK allerdings oft lange unerkannt, und eine Sekundärprävention ist noch nicht selbstverständlich, beklagt die Angiologin Professor Dr. med. Iris Baumgartner, Bern, in einem Gespräch mit ARS MEDICI.

ARS MEDICI: Frau Professor Baumgartner, wenn über Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre Folgen gesprochen oder publiziert wurde, dominierte bis vor kurzem noch der Begriff «Arteriosklerose». Heute, so scheint es, wird er zunehmend durch den Fachausdruck «Atherothrombose» ersetzt. Woran liegt das? Könnten Sie die beiden Begriffe kurz definieren?

Iris Baumgartner: Aus pathologisch-anatomischer Sicht lassen sich die verschiedenen atheromatösen Läsionen wie folgt definieren: Als Arteriosklerose werden Krankheiten bezeichnet, die mit einer Verdickung und Verhärtung der Arterienwand einhergehen; die Atherosklerose, Atheromatose oder obliterierende Arteriosklerose ist die klinisch wichtigste Unterform. Sie äussert sich in der Frühphase als Fettstreifen («Fatty streaks»). Später entwickeln sich fibröse Plaques und Atherome. Schon in diesem Stadium können die Intimapolster verkalken. Klinische Symptome treten meist dann auf, wenn die Plaques ulzerieren und sich Thromben aufpfropfen. Mit dem Ausdruck Athero-

thrombose wird ein Teilaspekt der Atherosklerose beschrieben, nämlich ein auf dem Boden der Atherosklerose durch beispielsweise Plaqueruptur entstehender thrombotischer Gefässverschluss mit der klinischen Konsequenz eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalles. Während die Atherosklerose vorwiegend zu belastungsabhängigen, transienten Beschwerden führen kann, wie Angina pectoris oder Claudicatio intermittens beim Patienten mit Durchblutungsstörungen der Beine, stellt die Atherothrombose, also das Blutgerinnsel, der Thrombuspfropf, der sich auf der atherosklerotischen Plaque bildet, das wirklich lebensbedrohliche Endereignis dar. Es ist der Myokardinfarkt, der akute Beinarterienverschluss, der plötzlich zu einer schweren Durchblutungsstörung führt oder ein von der Halsschlagader ausgehendes thrombotisches Gerinnsel, welches in kleinere Hirngefässe abgeschwemmt wird, und das letztlich zum Schlaganfall führt.

Die Atherosklerose beginnt ja offenbar schon im frühen Erwachsenenalter und bleibt lange symptomlos – lassen sich bevorstehende atherothrombotische Ereignisse heute frühzeitig erkennen?

Das Problem atherothrombotischer Ereignisse ist, dass nicht einmal der Schweregrad einer Atherosklerose oder einer einzelnen Einengung in einem Gefäss vorhersagt, wann mit einem atherothrombotischen Ereignis zu rechnen ist. Es gibt Herzinfarktpatienten, die im verschlossenen Infarktgefäss keine hochgradige Stenose hatten, während in anderen Koronargefässen gravierende Stenosen nachweisbar waren. Atherosklerotische Läsionen müssen also noch nicht einmal zu Gefässverengungen führen und können



Professor Iris Baumgartner fordert ein stärkeres Bewusstsein für die Bedeutung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

doch ausserordentlich gefährlich werden, wenn sie plötzlich aufbrechen und schwere atherothrombotische Komplikationen auslösen. Wie atherosklerotische Patienten mit stark erhöhtem Risiko atherothrombotischer Ereignisse frühzeitig und besser identifiziert werden können, gehört immer noch zu den offenen Fragen.

Die heutigen Behandlungsrichtlinien beschäftigen sich ja in erster Linie mit der Sekundärprävention, das heisst, die Präventionsmassnahmen kommen in der Regel zu spät, nämlich erst, wenn das Ereignis, das letztlich verhindert werden soll, schon stattgefunden hat. Ist das denn befriedigend?

Es ist tatsächlich so, dass wir eigentlich das Endstadium einer Krankheit behandeln, die nicht reversibel ist, das heisst, wir stabilisieren letztlich ein Finalstadium. Evidenzbasierte Resultate zu Präventionsmassnahmen, nämlich Senkung der Blutfette, Senkung des Blutdrucks, Einstellung der Zuckerkrankheit, Einstellen des Rau-

«Die präventive Behandlung von Risikopatienten ist das Ziel»

chens, sind in der überwiegenden Mehrzahl der Studien bei Patienten gewonnen worden, die bereits ein atherothrombotisches Ereignis durchgemacht haben. In diesen Studien wurde zwar bewiesen, dass Medikamente, wie Plättchenhemmer, Statine, Antihypertensiva oder Antidiabetika, die Langzeitprognose dieser Patienten verbessern, sodass sich durch die Behandlung jedes einzelnen Risikofaktors die Wahrscheinlichkeit eines weiteren atherothrombotischen Ereignisses um 10 bis zu mehr als 50 Prozent reduzieren lässt. Aber wir befinden uns damit im Bereich der Sekundärprävention.

“Viele Patienten haben schon seit Wochen oder Monaten Beinbeschwerden, bevor sie zum Arzt gehen. Viele ignorieren auch die Symptomatik.”

Die Primärprävention ist das erstrebenswerte Ziel der Zukunftsmedizin. Die Datenlage ist zurzeit aber noch zu dürrig, um generelle Empfehlungen machen zu können. Es gibt Primärpräventions-Studien mit Lipidsenkern; es gibt auch Daten zum Einsatz von Plättchenhemmern bei Diabetikern, und der Trend führt tatsächlich dahin, dass Patienten mit stark erhöhtem Risiko regelmässig Acetylsalicylsäure (ASS) nehmen sollten. Die Primärprävention ist aber im medizinischen Alltag nicht etabliert und auch noch nicht schlüssig bewiesen; ganz abgesehen davon, dass die Primärprävention in breitem Mass neue Diskussionen zu den Gesundheitskosten aufwerfen wird, mit der Frage, ob wir uns das leisten wollen.

Wünschenswert wäre, dass wir von der Sekundärprävention der schon schwerkranken Patienten, die sich bereits im Finalstadium der Atherosklerose befinden, zur präventiven Behandlung von Risikopatienten gelangen, um so bereits das erste Ereignis zu verhindern und damit die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Entsprechende Guidelines werden wahrscheinlich in den nächsten Jahren kommen.

Wenden wir uns nochmals der Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse zu. Eines der wichtigsten Therapiekonzepte ist hier sicher die irreversible Blockade der Thrombozytenfunktion, die sich unter anderem mit der bewährten Standardsubstanz Acetylsalicylsäure, aber auch mit dem neuen Plättchenhemmer Clopidogrel erzielen lässt. Wann ist für Sie die eine, wann die andere Substanz indiziert?

Für Aspirin® ist die Datenlage ausserordentlich komfortabel, da es der am längsten auf dem Markt befindliche Plättchenhemmer ist. Seit Jahren veröffentlicht die britische «Antiplatelet Trialist Collaboration» in regelmässigen Abständen Metaanalysen aller randomisierten kardiovaskulären Studien mit Plättchenhemmern im «British Medical Journal». 2002 gab es eine aktuelle Metaanalyse, die mittlerweile Daten von etwa 135 000 Patienten umfasst. Das relative Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei verschiedenen Manifestationsformen der Atherosklerose (koronar, zerebrovaskulär, peripher) wird durch eine Gabe von 75 bis 325 mg Aspirin um 25 Prozent gesenkt. Darüber hinaus zeigen Studien, dass die Gabe von Aspirin in Kombination mit dem Plättchenhemmer Dipyridamol beim Schlaganfallpatienten eine günstige Wirkung hat. Die Kombinationsbehandlung hat sich bisher allerdings nicht recht durchgesetzt, da bei anderen vaskulären Indikationen kaum Daten vorliegen.

Ein anderer Plättchenhemmer mit komfortabler evidenzbasierter Datenlage ist Clopidogrel (Plavix®). Es gab zunächst die 1997 in «Lancet» publizierte CAPRIE-Studie, die für Clopidogrel im direkten Vergleich mit Aspirin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil ergeben hat (RRR 8,7%, $p = 0,043$). 2002 gab es mit der CURE-Studie neuere Daten, in der Aspirin plus Placebo gegen Aspirin plus Clopidogrel bei etwa 12 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom verglichen wurde. Diese Kombinationstherapie zeigte eine 20-prozentige relative Risikoreduktion atherothrombotischer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod) über einen Zeitraum von zwölf

Monaten, die für den Koronarpatienten von Bedeutung ist. Die koronaren Daten haben gezeigt, dass der Behandlungseffekt nicht nur über 28 Tage, also in der kurzfristigen akuten Phase, sondern auch im zeitlichen Verlauf über mindestens neun Monate erhalten bleibt. Die Patienten profitieren also über Monate von dieser Kombinationstherapie. Inzwischen wurden auch die Guidelines dahingehend angepasst. Heute wird also beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris mit Übergang zum Myokardinfarkt) Aspirin plus Clopidogrel über zwölf Monate verordnet.

Abgesehen vom akuten Koronarsyndrom und der kathetertechnischen Koronarintervention werden die meisten Patienten aus Kostengründen weiterhin mit einer Aspirin-Monotherapie behandelt. In der Regel wird aber bei einem weiteren kardiovaskulären Ereignis oder bei Aspirin-Unverträglichkeit auf Clopidogrel gewechselt.

Derzeit ist eine weltweite Studie unterwegs: Die CHARISMA vergleicht die Gabe von Aspirin plus Placebo gegenüber einer Clopidogrel-Aspirin-Kombination bei etwa 15 000 Patienten mit stabiler Atherosklerose (Diabetiker, pAVK-Patienten, Koronareriker). Endpunkt ist die Verhinderung eines atherothrombotischen kardiovaskulären Ereignisses. Was sich bei dieser Kombination noch nicht genau abschätzen lässt, ist ein mögliches leicht erhöhtes Blutungsrisiko. Es ist bei mehr als 15 000 Patientendaten zu erwarten, dass sich zeigt, ob eine flächendeckende Kombipille vom Sicherheitsaspekt her gerechtfertigt ist oder ob eine solche Therapie ausschliesslich auf das akute Koronarsyndrom beschränkt bleiben sollte, während man flächendeckend bei der Monotherapie bleibt.

Und wie sieht es bei den anderen Gefässerkrankungen aus, wie dem Schlaganfall oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit?

Bei den anderen Gefässregionen fehlen uns noch wichtige Daten. Ein Schlaganfall ist nicht immer nur die Folge einer Atherosklerose. Auslöser können kardial embolische Ereignisse oder eine Mikroangiopathie im Hirn sein. Daten zur Kombinationsbehandlung von Plättchenhemmern

«Die präventive Behandlung von Risikopatienten ist das Ziel»

müssen noch gezeigt werden. Es läuft eine CURE und CHARISMA entsprechende Studie mit dem Akronym MATCH.

Was die pAVK betrifft, so lässt sie sich nicht unmittelbar mit dem akuten Koronarsyndrom vergleichen, unter anderem, weil wir es mit anderen klinischen Endpunkten zu tun haben (wenn wir von der Sekundärprävention des Atherosklerosepatienten wie oben erwähnt einmal absehen). Während beim Koronarpatienten der Myokardinfarkt und der Tod die Endereignisse sind, die es zu verhindern gilt, geht es bei der Claudicatio intermittens um eine Verbesserung der Lebensqualität und Erhöhung der Mobilität sowie bei der kritischen Durchblutungsstörung um die Verhinderung einer Amputation. Im Gegensatz zum akuten Koronarsyndrom trägt der pAVK-Patient das der generalisierten Atherosklerose innewohnende Risiko atherothrombotischer Ereignisse, es handelt sich aber eher um eine stabile «systemische» Krankheitssituation. Viele Patienten haben schon seit Wochen oder Monaten Beinbeschwerden, bevor sie zum Arzt gehen; viele ignorieren auch die Symptomatik. Dies deutet darauf hin, dass die Reizschwelle eine ganz andere ist als beim Koronarpatienten.

Wie sollte ein pAVK-Patient aus Ihrer Sicht behandelt werden?

Jeder pAVK-Patient sollte mindestens mit Aspirin behandelt werden. Aber leider schaffen wir auch das noch nicht immer. Zur pAVK gab es beispielsweise im JAMA 2001 eine amerikanische Publikation über das «Partners Program». In diesem von amerikanischen Gefässspezialisten lancierten Programm wurden mehr als 6500 ältere Risikopatienten aus Hausarztpraxen erfasst. Diese wurden mittels eines Fragebogens sowohl nach Koronarerkrankungen als auch nach den typischen Beschwerden einer peripheren Durchblutungsstörung, wie Claudicatio intermittens oder Ruheschmerz, sowie nach der Einnahme von Medikamenten, wie Aspirin, Betablocker, Lipidsenker oder ACE-Hemmer, befragt. Die Auswertung zeigte Ergebnisse, die mit unseren eigenen früheren Untersuchungen vergleichbar waren,

nämlich dass der Arzt bei weniger als der Hälfte der Patienten die pAVK erkannt hat. Ein Drittel der Patienten litt zwar an den typischen Beschwerden, hat den Arzt aber nie darauf angesprochen, ein weiteres Drittel von pAVK-Patienten ohne Beschwerden wurde neu durch die Messung des ABI (s. Kasten) entdeckt. Die ABI-Messung war beim Partners Program als Untersuchung integriert. Interessant wurde es dann bei den Medikamenten. Hier zeigte sich zwar, dass die Sekundärprävention bei den Koronarpatienten relativ gut durchgeführt wird: Plättchenhemmer, Lipidsenker, Blutdruckmedikamente entsprachen bei 65 bis 80 Prozent der Patienten der heute üblichen therapeutischen Norm. Bei den pAVK-Patienten sah es dagegen ganz anders aus: Trotz bestehender Erkrankung erhielten nur knapp die Hälfte dieser Patienten solche Medikamente. Ähnliche Resultate zur pAVK haben wir inzwischen aus Deutschland und Italien. Selbst bei den symptomatischen pAVK-Patienten wird die Sekundärprävention insuffizient durchgeführt. Dies deutet darauf hin, dass die pAVK – als Manifestationsform der generalisierten Atherosklerose mit erheblichem Risiko atherothrombotischer Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall – noch nicht so gut im Bewusstsein verankert ist.

“In das REACH-Register sollen 55 000 Risikopatienten aufgenommen werden, die jeweils in der hausärztlichen Praxis erfasst wurden, und zwar weltweit. Wir sind hier in besonderem Mass auch auf die Hilfe der Schweizer Hausärzte und Internisten angewiesen.”

Die pAVK-Problematik müsste also über entsprechende Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen kommuniziert werden. Was läuft in der Schweiz auf diesem Gebiet?

MATCH

(Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High Risk Patients with Recent TIA or IS).

Multizentrische, internationale, randomisierte Doppelblindstudie mit 7600 Hochrisikopatienten nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Schlaganfall (IS) inklusive anderer vaskulärer Risikofaktoren.

Therapie: 75 mg Clopidogrel plus 75 mg ASS versus 75 mg Clopidogrel plus Plazebo.

Kombinierter Endpunkt: Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, erneute Hospitalisierung wegen ischämischer Komplikationen.

Laufzeit: 18 Monate.

Ergebnisse: European Stroke Conference, Mannheim, 12.–15. Mai 2004

CHARISMA

(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)

Multizentrische, internationale, randomisierte Doppelblindstudie mit 15 200 Patienten nach zerebrovaskulärem Ereignis oder dokumentierter Koronarerkrankung sowie symptomatischer pAVK und erhöhtem atherothrombotischem Risiko aufgrund individueller Risikofaktorkonstellation.

Therapie: 75 mg Clopidogrel plus Standardtherapie (mit 75–162 mg ASS) versus Plazebo plus Standardtherapie (mit 75–162 mg ASS).

Primärer Endpunkt: Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse

Laufzeit: die Studie wird nach 1042 Ereignissen (Infarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) beendet; geschätzte Laufzeit: ca. 42 Monate. Ergebnisse: 2006

In der Schweiz gibt es seit einem guten Jahr ein Programm, das so genannte «Swiss Atherothrombosis Survey» (SAS). Dahinter steckt ein gesamtschweizerisches Screeningprogramm für niedergelassene

«Die präventive Behandlung von Risikopatienten ist das Ziel»

ABI-Wert

Grundlage des ABI-Wertes ist das Verhältnis der dopplersonografisch gemessenen Blutdruckwerte an der A. tibialis anterior und posterior (systolischer Wert) zur A. brachialis (systolischer Wert).

Ein ABI von $\geq 0,9$ ist normal, ABI-Werte $< 0,9$ belegen mit 90–95% Sensitivität eine pAVK. Ein ABI zwischen 0,4–0,9 kann Beschwerden einer intermittierenden Claudicatio verursachen, ein ABI $< 0,4$ weist auf eine kritische Durchblutungsstörung hin.

Ärzte, an dem sich angiologische Spezialärzte aus verschiedenen grossen Spitälern und Universitätskliniken beteiligen. Ziel dieses Programms ist es, die Bedeutung der pAVK in Zahlen zu verdeutlichen, die Notwendigkeit der Sekundärprävention darzulegen und die niedergelassenen Ärzte darin zu ermuntern, selbst den ABI zu messen.

Das Programm ist bisher sehr gut angekommen: Mehr als 280 Kollegen haben bereits an dieser Erhebung teilgenommen, wobei etwa 25 000 Patienten erfasst und mehr als 5000 ABI-Werte bestimmt wurden. Damit wollen wir das in seiner Bedeutung bisher unterschätzte Krankheitsbild der pAVK mehr ins Bewusstsein rücken.

Aber das ist noch nicht alles. Das über ein internationales Advisory Board ins Leben gerufene REACH-Register (Reduction of atherothrombosis for continued health) soll der Erfassung atherothrombotischer Risikopatienten dienen. Auch die Schweiz macht mit.

Darin sollen 55 000 Risikopatienten aufgenommen werden, die jeweils in der hausärztlichen Praxis erfasst werden, und zwar weltweit: von China bis Amerika, Südamerika und Europa, von Nord bis Süd. Dieses Register soll einen länderspezifischen Überblick geben von den Risikofaktoren über die Diagnosestellung (ABI-Messungen, Ultraschalluntersuchungen, etc.) bis hin zu den Behandlungskonzepten, wobei für die Erfassung der Daten einfache Fragebogen Verwendung finden

werden. Um den Verlauf zu kontrollieren, werden die Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet: Wie hat sich die Grunderkrankung entwickelt, gab es kardiovaskuläre Komplikationen, hat sich die Medikation geändert?

Ist es vorgesehen, die niedergelassenen Ärzte, die am SAS-Programm teilgenommen haben, in dieses Programm zu integrieren?

Ja, wir haben vor, auch Hausärzte, die an diesem Programm teilgenommen haben, anzufragen, ob sie bei dem REACH-Register mitmachen wollen. Wir wollen dieses Projekt so transparent wie möglich kommunizieren, damit klar wird, dass hier ein gesundheitsökonomisches, wenn nicht sogar ein ethisches Anliegen dahinter steckt. Ich selbst bin die Koordinatorin für die Schweiz, und dieses Projekt liegt mir sehr am Herzen. Ich bin davon überzeugt, dass uns dieses Register wichtige Entscheidungsgrundlagen liefern wird, die wir brauchen, wenn wir die Patienten langfristig richtig beraten und therapieren wollen. Medikamentstudien allein reichen dazu nicht aus. REACH ist Anfang 2004 gestartet, und wir sind hier in besonderem Mass auf die Hilfe der Hausärzte und Internisten angewiesen. Es ist aus meiner Sicht eine gute und wichtige Initiative, die auch für die Schweiz nützlich ist.

“Während beim Koronarpatienten die Gabe eines Plättchenhemmers selbstverständlich geworden ist, ist das bei pAVK-Patienten immer noch viel zu selten der Fall.”

Darf ich Sie als Angiologin zum Abschluss nach Ihren Empfehlungen an die niedergelassenen Kollegen fragen?

Als Angiologin ist es mir ein Anliegen, meinen Kollegen ins Bewusstsein zu rufen, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit nicht harmlos ist, sondern – ebenso wie das Koronarsyndrom –

auf einer ernsten Grundkrankheit, nämlich der Atherosklerose, basiert. Für die Behandlung der pAVK-Patienten liegen zwar bisher noch keine eigenen definierten Therapie-Richtlinien vor. Aufgrund meiner Erfahrungen halte ich es jedoch in der Zwischenzeit für sinnvoll, die bestehenden Guidelines zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit auch als Richtlinie für die Therapie der pAVK anzusehen. Die pAVK hat das gleiche Risikoäquivalent wie die manifeste koronare Herzkrankheit. In Zahlen ausgedrückt: Der Patient hat ein über 20-prozentiges Risiko, innerhalb von zehn Jahren ein grosses kardiovaskuläres Ereignis – Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod – zu erleiden. Während beim Koronarpatienten die Gabe eines Plättchenhemmers selbstverständlich geworden ist, ist das bei Patienten mit etablierter pAVK immer noch viel zu selten der Fall. Selbst bei Fachärzten ist dieses Vorgehen noch keine Selbstverständlichkeit, und das sollten wir ändern. ●

Frau Professor Baumgartner, wir danken Ihnen für dieses Gespräch.

*Das Interview führte:
Dr. Claudia Reinke
Schützenmattstr. 1
4051 Basel*

*Prof. Dr. med. Iris Baumgartner
Leitende Ärztin
und Leiterin Vaskuläre Forschung
Departement Herz und Gefässe,
Abteilung Angiologie
3010 Bern
Tel. 031-632 42 37
Fax 031-632 47 93*

Quelle/Interessenlage: Das Interview erfolgte auf Basis des «Satellitensymposiums: Atherothrombosis – from Pathophysiology to Long-term Risk Factor Management» sowie des Medienseminars «Roadmap to Understanding Atherothrombosis»; ESC-Kongress, September 2003, Wien, mit freundlicher Unterstützung von Sanofi-Synthelabo und Bristol-Myers Squibb.