

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Antithrombotische Therapie bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit

Hirschl M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10

(4), 152-156

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Medtronic

Engineering the extraordinary

Expert 2 Expert 2026

15.01. – 17.01.2026, Linz



**Gemeinsam für eine
bessere Patientenversorgung.**



OmniaSecure



Micra 2



Aurora



Affera



LINQ II



TYRX

Vorabmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.

Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

Antithrombotische Therapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

M. Hirschl

Kurzfassung: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit – ob symptomatisch oder asymptomatisch – ist Ausdruck der generalisierten Atherosklerose und gleichzeitig ein Risikofaktor für andere atherosklerotische Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Apoplexie. Die antithrombotische Therapie sollte daher – ebenso wie die Behandlung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren – möglichst frühzeitig beginnen. ASS ist die Basistherapie, im Falle einer Progredienz der Atherosklerose unter ASS-Therapie oder bei ASS-Unverträglichkeit stellt Clopidogrel eine wichtige Alternative dar. Antikoagulantien spielen eine wichtige Rolle in der Embolieprophylaxe und in ausgewählten Fällen bei Patienten nach peripherer Bypasschirurgie. ACE-Hemmer und Lipidsenker haben neben substanzspezi-

fischer Wirkung auch antiatherosklerotische Effekte. Die Zukunft der Sekundärprävention der PAVK wird neben multiplen Risikofaktorinterventionen und Kombinationen von antiatherosklerotisch wirkenden Substanzen nicht zuletzt auch ein besseres Verständnis bezüglich Entstehung und Progression der Atherosklerose bringen.

Abstract: Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease. Peripheral arterial occlusive disease – no matter whether it is symptomatic or asymptomatic – is a symptom of the generalised process of atherosclerosis and simultaneously a risk factor for further cardiovascular events such as myocardial infarction and apoplexia. Therefore, the antithrombotic therapy should start as early as possible, comparable

with the therapy of the classic cardiovascular risk factors. ASS is the antiplatelet agent of the first choice, in case of progression of atherosclerosis in patients with ASS-therapy, or if patients do not tolerate aspirin, clopidogrel offers an important alternative. The major role of anticoagulant therapy is to prevent embolic recurrence and to improve the patency rates of lower extremity arterial bypasses in some patients. Beside their drug specific effects angiotensin converting enzyme inhibitors and lipid lowering drugs have antiatherosclerotic benefits. In future the secondary prevention will consist of a multiple risk factor intervention and a combination of different antithrombotic agents as well as of better understanding how atherosclerosis develops and progresses. **J Kardiologie 2003; 10: 152–6.**

■ Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist Ausdruck der generalisierten Atherosklerose. Bei Patienten mit peripherer Lokalisation der Atherosklerose steht nicht so sehr das Schicksal der unteren Extremitäten im Sinne einer Beingefährdung im Vordergrund, sondern vielmehr das Risiko, durch vaskuläre Ereignisse in anderen Gefäßbezirken zu sterben.

Die Therapie von Patienten mit PAVK umfaßt daher im wesentlichen drei Ziele:

1. Verbesserung der klinischen Symptomatik
2. Verhinderung von lokaler Progredienz oder Rezidiven nach Interventionen
3. Prävention von arteriosklerotischen Ereignissen in anderen Gefäßbezirken.

Es besteht nicht nur ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer PAVK und dem Risiko, einen Myokardinfarkt oder einen apoplektischen Insult zu erleiden, es findet sich sogar eine Korrelation zwischen Schweregrad der Atherosklerose der Beinarterien und dem Risiko, an einem anderen atherosklerotischen Ereignis zu erkranken.

Diese durch viele Daten belegte Tatsache räumt der generalisiert wirkenden antithrombotischen Therapie einen hohen Stellenwert bei der Behandlung der PAVK ein.

In die CAPRIE-Studie [1] wurden über 19.000 Patienten aufgenommen, die entweder eine manifeste PAVK oder kurz zuvor ein kardiovaskuläres Ereignis, wie Myokardinfarkt oder apoplektischen Insult, erlitten hatten. Diese 3 Patientengruppen waren etwa gleich groß (siehe Abb. 1).

Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, zeigt ein großer Prozentsatz von Patienten überlappende Manifestationen. 11,8 % der Patienten hatten sowohl eine koronare Herzkrankheit als auch eine PAVK, 7,4 % hatten eine koronare Herzkrankheit und eine zerebrovaskuläre Erkrankung, 3,8 % hatten eine PAVK

und eine zerebrovaskuläre Erkrankung, und 3,3 % wiesen eine Erkrankung aller 3 arteriellen Gefäßbereiche auf.

Je länger die Beobachtungszeit, desto häufiger ist die Zahl der überlappenden Manifestationen [2].

Diese generelle, weit über die die Verschlusskrankheit betreffende Extremitäten hinausgehende Bedeutung der PAVK wird auch durch die Prognose von symptomatischen Patienten unterstützt. In Abbildung 2 ist zu sehen, daß die Überlebensrate von Patienten mit symptomatischer PAVK niedriger ist als bei vielen Karzinompatienten [3].

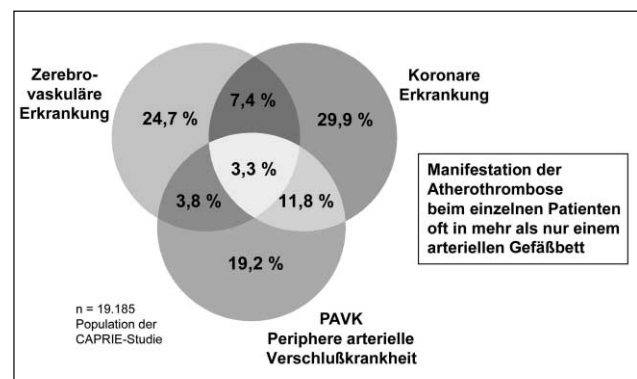


Abbildung 1: Überlappende Manifestationen der Atherothrombose

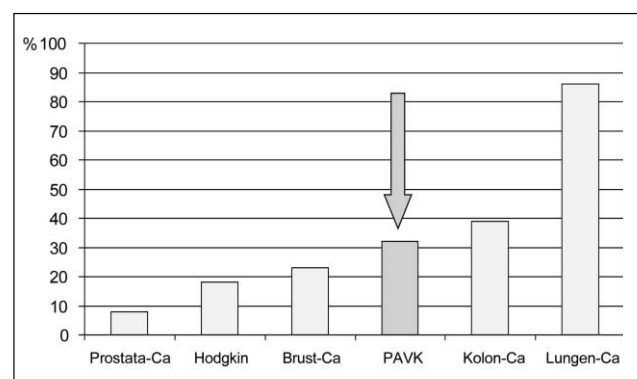


Abbildung 2: Mortalitätsrate über 5 Jahre

Aus der Angiologischen Ambulanz und Tagesklinik, Hanuschkrankenhaus, Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Mirko Hirschl, Angiologische Ambulanz und Tagesklinik, Hanuschkrankenhaus, Heinrich Collinstraße 30, A-1140 Wien; E-Mail: mirko.hirschl@wgkk.sozvers.at

Die antithrombotische Therapie ist eine die Atherosklerose an sich beeinflussende Therapie. Sie ist sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen PAVK-Patienten aus den vorher erwähnten Gründen indiziert. Folgende Substanzen stehen zur Verfügung:

- Acetylsalicylsäure (ASS)
- ASS und Dipyridamol
- Ticlopidin
- Clopidogrel
- Orale Antikoagulantien
- Andere Substanzen

In Abbildung 3 werden die verschiedenen Mechanismen der Thrombozytenfunktionshemmung dargestellt. Aspirin führt zu einer irreversiblen Inaktivierung der Zyklooxygenase-enzyme, weiters verhindert Aspirin die Umwandlung von Arachnidonsäure zu Thromboxan A₂. Dipyridamol verhindert die Aufnahme von Adenosin, PDE und von Thromboxan A₂ in die roten Blutzellen; Ticlopidin und Clopidogrel sind ADP-Rezeptorantagonisten [4].

■ Acetylsalicylsäure (ASS)

Die Hauptwirkung der Acetylsalicylsäure dürfte darauf beruhen, daß an der Oberfläche von Plaques keine weitere Anlagerung von Thrombozyten erfolgt, bzw. diese Anlagerung verzögert wird. Umstritten ist, ob ASS einen direkten Einfluß auf die Größenzunahme von atherosklerotischen Läsionen hat.

ASS ist der einzige Thrombozytenfunktionshemmer, für den Daten bezüglich der Primärprävention der PAVK vorliegen. In der Physicians' Health Study konnte gezeigt werden, daß bei Gesunden, die ASS als Atheroskleroseprophylaxe einnahmen, periphere Bypasschirurgie seltener notwendig war [5].

In einer weiteren Publikation konnte gezeigt werden, daß bei Vorhandensein von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor die Gabe von 100 mg ASS bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen präventiv wirkt [6].

Eindrucksvolle Daten gibt es für die Sekundärprophylaxe. Die Antiplatelet Trialists Collaboration (ATC) hat 1988 31 randomisierte Studien mit einer Fallzahl von etwa 29.000 Patienten [7], 1994 174 randomisierte Studien mit über 100.000 Patienten [8, 9] und 2002 287 Studien mit über 135.000 Patienten metaanalysiert [10].

In allen drei Metaanalysen zeigt sich, daß Patienten mit hohem Risiko (nach stattgehabtem vaskulärem Ereignis oder nach Gefäßrekonstruktion) von der antithrombotischen Therapie am meisten profitieren.

Die letzte Analyse zeigte, daß der kombinierte Endpunkt (Erleiden eines vaskulären Ereignisses) um 1/4 reduziert werden konnte, nichttödliche Myokardinfarkte um 1/3, nichttödliche Apoplexien um 1/4 und die vaskuläre Mortalität insgesamt um 1/6.

Wenn man 1000 Patienten nach Myokardinfarkt 2 Jahre lang mit antithrombotischen Substanzen behandelt, vermeidet man 36 vaskuläre Ereignisse,

nach einem akuten Myokardinfarkt vermeidet man nach einer einmonatigen Behandlung 38 Ereignisse bei 1000 Patienten. Ähnliche Zahlen finden sich bei Patienten nach Apoplexie und TIA (Vermeidung von 36 Ereignissen bei 1000 Patienten über 2 Jahre), nach akutem Schlaganfall (9 Ereignisse bei 1000 Patienten bei einer Behandlungsdauer von 3 Wochen) und bei anderen Hochrisikopatienten (22 Ereignisse pro 1000 behandelten Patienten über 2 Jahre).

Eine eigene Auswertung findet sich für Patienten mit PAVK. Es wurden 9204 Patienten in 42 Studien analysiert. Insgesamt fand sich eine proportionale Reduktion der vaskulären Ereignisse um 23 % ($p < 0,04$), die protektive Wirkung war identisch, ob es sich nun um Patienten mit symptomatischer Claudicatio oder um Patienten nach Gefäßinterventionen gehandelt hatte. In den Analysen von 1988 und 1994 war in der Subgruppe der Patienten mit PAVK aufgrund einer breiten Streuung des Konfidenzintervalls die Risikoreduktion nicht signifikant. In der rezenten Analyse wird beschrieben, daß das nun statistisch signifikante Ergebnis großteils auf eine Studie, in der 2304 Patienten mit einem Thromboxansynthesehemmer behandelt wurden, zurückzuführen ist [11].

In dieser Analyse erhielten die meisten der über 100.000 Patienten ASS als antithrombotisches Medikament.

Die Publikation aus dem Jahre 2002 macht auch genaue Angaben über die Wirksamkeit der verschiedenen Aspirindosierungen bezüglich der Vermeidung von vaskulären Events. Die proportionale Risikoreduktion betrug bei einer Dosis von 500–1500 mg tgl. 19 %, bei 160–325 mg tgl. 26 % und bei 75–150 mg tgl. 32 %.

In 3 Studien (3570 Patienten) wurde auch ein direkter Vergleich zwischen sehr niedrig dosiertem Aspirin (weniger als 75 mg tgl.) versus höherer Dosierung durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der antithrombotischen Wirkung fand sich nicht.

Das Hauptproblem der ASS-Therapie ist die gastrointestinale Nebenwirkungsrate – bis hin zur Blutung. Schon in der Physicians' Health Study, also bei Gesunden, waren in der ASS-Gruppe mehr transfusionspflichtige Blutungen (48 gegenüber 28 in der Placebogruppe; $p = 0,02$) zu beobachten. Prinzipiell haben höhere ASS-Dosen nur höhere Nebenwirkungen, ohne Steigerung des Effekts. Dies konnte z. B. bei Patienten nach TIA gezeigt werden, wo 30 mg ASS bei wesentlich geringerer Komplikationsrate gleich effektiv waren wie 283 mg ASS [12].

Nie konnte ein Einfluß der ASS-Therapie auf die Gehstrecke oder auf andere Symptome der PAVK gezeigt werden.

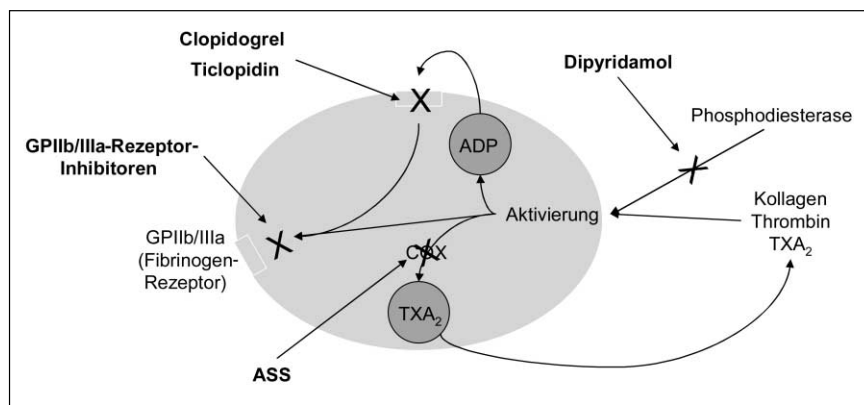


Abbildung 3: Wirkungsmechanismus antithrombotisch wirkender Medikamente (ASS = Aspirin, TXA₂ = Thromboxan A₂, ADP = Adenosindiphosphat, COX = Zyklooxygenase)

Konklusion ASS

Bereits wenige Tage nach Beginn der Aspirintherapie ist die Zyklooxygenase gehemmt und der gewünschte antithrombotische Effekt erreicht. Um einen akuten Effekt zu erzielen, ist die einmalige Gabe von 150–300 mg im Sinne eines Anspiegeleffektes zu empfehlen.

Hochdosiertes Aspirin in einem Bereich von 500–1500 mg tgl. hat höhere Nebenwirkungen, vor allem in gastrointestinaler Hinsicht, als die mittlere Dosis zwischen 160–325 mg tgl. oder eine niedrigere Dosis von 75–150 mg. Ob noch niedrigere Dosen den gleichen Effekt haben, konnte in den Metaanalysen nicht vollständig und schlüssig beantwortet werden. Der derzeitige Wissensstand spricht dafür, daß die tägliche Aspirindosis in der Langzeittherapie zwischen 75 und 150 mg% liegen sollte. Der vorher beschriebene Effekt gilt für alle Patienten inkl. Patienten mit PAVK und sowohl für den Spontanverlauf als auch für Patienten nach Gefäßintervention.

■ ASS und Dipyridamol

Dipyridamol als Monosubstanz hat keine antithrombotische Wirkung [13]. Die Kombination von ASS mit Dipyridamol wurde in 25 Studien (10.404 Patienten) gegenüber der alleinigen Gabe von Aspirin überprüft. Insgesamt findet sich nur ein geringgradiger, nichtsignifikanter weiterer Effekt. In der Gruppe der Patienten mit dem Kombinationspräparat haben 614 vaskuläre Ereignisse (11,8 %) gegenüber 648 Ereignissen (12,4 %) in der nur mit Aspirin behandelten Gruppe stattgefunden. Eine Subanalyse für Patienten mit PAVK gibt es in dieser Untersuchung nicht [10].

Konklusion Kombinationspräparat

Keine sichere Evidenz, ob die Kombination besser wirkt als ASS alleine.

■ Ticlopidin

Ticlopidin ist bei Patienten mit PAVK gut dokumentiert. Interessanterweise ist es das einzige Medikament aus der Substanzgruppe der Thrombozytenfunktionshemmer, bei dem eine Wirkung auf die klinische Symptomatik beobachtet wurde. In 2 Studien konnte gezeigt werden, daß es unter 250 mg Ticlopidin/Tag zu einer Verbesserung der Gehstrecke bei Claudicatio-Patienten kommt [14, 15].

Der allgemeine antiatherosklerotische Effekt konnte ebenfalls bewiesen werden. Gegenüber Placebo findet sich eine statistisch signifikante Reduktion von tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen [16], in einer anderen Studie waren gefäßchirurgische Eingriffe in der Verumgruppe statistisch signifikant seltener [17].

Ein signifikanter Effekt von Ticlopidin konnte auch bei Patienten nach Anlegen eines Venenbypasses im Bereich der unteren Extremität beobachtet werden. Die Zweijahresoffenheitsrate war in der Medikamentengruppe mit 82 % gegenüber 63 % der Placebogruppe signifikant besser [18].

Der Einsatz von Ticlopidin ist durch eine hohe Rate von Nebenwirkungen limitiert. Im Vordergrund stehen Wirkungen auf das Knochenmark, Auftreten von Neutropenien (ca. 2,5 %) und Thrombozytopenien (ein Fall pro 2000–4000 behandelten

Patienten), so daß engmaschige Blutbildkontrollen während der ersten 3 Behandlungsmonate vorgeschrieben wurden [19].

Konklusion Ticlopidin

Ticlopidin ist bei Patienten mit PAVK wirksam, sowohl die klinische Symptomatik als auch die Reduzierung von weiteren kardiovaskulären Ereignissen betreffend. Wahrscheinlich ist Ticlopidin wirksamer als ASS, einer breiten Anwendung stehen allerdings hohe Nebenwirkungsraten gegenüber. Dies führte schlußendlich zur Entwicklung von weiteren bzw. ähnlich wirkenden Substanzen, wie z. B. Clopidogrel.

■ Clopidogrel

1996 wurde die multizentrische, randomisierte CAPRIE-Studie im „Lancet“ publiziert. 19.185 Patienten waren in die Studie eingeschlossen worden. Verglichen wurde der Effekt von 75 mg Clopidogrel versus 325 mg ASS bezüglich der Endpunkte Apoplexie, Myokardinfarkt und vaskulärer Tod [1].

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten nach rezenter Apoplexie, nach rezentem Myokardinfarkt und, als dritte Gruppe, Patienten mit symptomatischer PAVK.

Im Gesamtkollektiv war das jährliche Risiko, einen ischämischen Schlaganfall, einen Herzinfarkt oder einen Gefäßtod zu erleiden, in der Clopidogrelgruppe mit 5,37 % geringer als in der ASS-Therapiegruppe mit 5,83 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,043$), er entspricht einer 8,7%igen Reduktion des relativen Risikos.

Für die Subgruppe von über 6000 Patienten, die aufgrund der Diagnose PAVK in die Studie aufgenommen worden waren, war der Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS bezüglich der beschriebenen Endpunkte größer (3,72 % in der Clopidogrelgruppe versus 4,86 % in der ASS-Gruppe). In dieser Subgruppe betrug die Risikoreduktion 24 %.

Für Patienten mit PAVK war vor allem das Auftreten von Myokardinfarkten statistisch signifikant seltener als in der mit Aspirin behandelten Gruppe. Hier betrug die Risikoreduktion 19,2 % ($p = 0,008$).

Eine weitere Subgruppenanalyse der CAPRIE-Studie zeigt, daß auch für Hospitalisierung wegen Extremitätenischämie und wegen anderer ischämischer Ereignisse sowie für Hospitalisierung wegen Blutungen eine signifikante relative Risikoreduktion durch Clopidogrel gegenüber ASS zu beobachten war [20].

Ein statistischer Vergleich zwischen Thienopyridinen und Aspirin findet sich in einer im Jahre 2000 publizierten Arbeit [21]. Es wurden 4 klinische Studien mit 22.656 Patienten untersucht. Thienopyridine reduzierten im Vergleich zu Aspirin das Risiko, ein vaskuläres Ereignis zu erleiden, geringgradig, aber doch statistisch signifikant (Risiko für Thienopyridine 12 %, für Aspirin 13 %). Bei der Behandlung von 1000 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren kann man 11 Ereignisse durch die Gabe von Ticlopidin oder Clopidogrel vermeiden. Eine Subanalyse für Patienten mit PAVK findet sich in dieser Studie nicht.

In der Gesamtpopulation der CAPRIE-Studie zeigte sich für Clopidogrel eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate als für das andere Thienopyridinpräparat, das vorher erwähnte Ticlopidin. Gegenüber ASS findet sich bezüglich des Auftre-

tens von Neutropenie und Thrombozytopenie kein signifikanter Unterschied (0,1 % bei Clopidogrel versus 0,17 % bei ASS). Auch die Gesamtzahl von gastrointestinalen Symptomen war nicht unterschiedlich [1].

Konklusion Clopidogrel

Es erhebt sich die Frage, ob die neuen Thrombozytenfunktionshemmer wie Ticlopidin oder Clopidogrel bei Patienten mit PAVK effektiver sind als ASS.

Es gibt Daten die belegen, daß bei Patienten mit PAVK die Thrombozytenaktivierung durch Aspirin nur gering beeinflussbar ist [22]. Ticlopidin und Clopidogrel verursachen einen irreversiblen thrombozytenhemmenden Effekt, indem sie die adenosindiphosphatinduzierte Stimulation der Thrombozyten verhindern. Dieser Mechanismus könnte den besseren Effekt von Thienopyridinen gegenüber Aspirin erklären.

In der Wirksamkeit dürfte zwischen den beiden Thienopyridinen kaum ein Unterschied bestehen, Clopidogrel ist allerdings die wesentlich nebenwirkungsärmere Substanz und jedenfalls aus dieser Substanzgruppe vorzuziehen.

Zu den pathophysiologischen Daten kommen nun die für PAVK-Patienten aus Subgruppenanalysen gewonnenen klinischen Daten hinzu. Prinzipiell ist anzumerken, daß die CAPRIE-Studie statistisch so angelegt war, um einen Therapieeffekt von Clopidogrel für das Gesamtkollektiv zu bestätigen oder zu widerlegen. Es bleibt somit ein prinzipielles Problem, eine solche Studie in Subgruppen aufzuteilen, zudem diese Subgruppen auch noch eine deutliche Heterogenität aufweisen.

In der Gesamtpopulation ist ein geringer, allerdings statistisch signifikanter, Unterschied zugunsten von Clopidogrel zu beobachten. Die für PAVK-Patienten eindrucksvolleren Daten stammen aus den erwähnten Subanalysen [23].

Auf Basis dieser Ergebnisse wird von etlichen Autoren gefordert, daß bei PAVK-Patienten Clopidogrel der Thrombozytenfunktionshemmer der ersten Wahl ist [24]. Andere Autoren betonen, daß eine generelle Umstellung von Aspirin, einem sehr billigen und in vielen Fällen verschriebenen Präparat, auf Clopidogrel, einer wesentlich teureren Substanz, nur dann berechtigt ist, wenn diese Ergebnisse von Subgruppenanalysen durch härtere statistische Daten belegt werden. Es wären also weitere Studien für diese spezielle Patientengruppe notwendig, um den endgültigen Stellenwert von Clopidogrel bei Patienten mit PAVK zu evaluieren.

Unter Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Meinungen und im Lichte von heute leider immer mehr notwendig werdenden ökonomischen Überlegungen in der Medizin, erscheint es indiziert, zumindest dann Clopidogrel zu geben, wenn ASS nicht vertragen wird oder wenn bei Patienten mit PAVK unter Aspirin eine klinisch relevante Progression der Atherosklerose, in welchem Gefäßbezirk auch immer, auftritt.

■ Antikoagulation

Eine unstrittige Indikation der Antikoagulantientherapie bei Patienten mit PAVK ist die Rezidivprophylaxe nach kardialer Embolie.

Nach Bypassoperationen werden sowohl Antikoagulantien als auch Thrombozytenfunktionshemmer verwendet. Die Ergebnisse sind widersprüchlich. Während einige Studien einen

Effekt der oralen Antikoagulation bezüglich Bypassöffensraten und Überlebensraten zeigen konnten [25], zeigten andere Studien, daß bezüglich Öffensraten, Amputations- und Überlebensraten zwischen Kontrollgruppen und Patienten mit oraler Antikoagulation kein Unterschied besteht [26].

In einer multizentrischen Studie mit 2690 Patienten [27] wurde der Effekt einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit infrainguinaler Chirurgie gegenüber Aspirin verglichen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 21 Monate. Im Gesamtkollektiv fand sich bezüglich Bypassverschlüssen kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Eine Subgruppenanalyse zeigt, daß Patienten mit Venenbypass mehr von einer oralen Antikoagulation profitierten, dagegen wies Aspirin bessere Resultate bei Patienten mit Kunststoffbypass. Die Endpunkte vaskulärer Tod, Myokardinfarkt, apoplektischer Insult oder Amputation zeigten keinen Unterschied bezüglich der Therapiegruppen.

In kleinen Patientenkollektiven konnte demonstriert werden, daß die in Tierexperimenten bewiesene Verminderung einer neointimalen Hyperplasie durch die postoperative Gabe von niedermolekularem Heparin auch klinische Effekte hat [28]. Heparin wird routinemäßig in der Gefäßchirurgie intra- und postoperativ verwendet. Valide Studien für diese Routine-therapie sind allerdings nicht vorhanden [29].

Konklusion Antikoagulation

Insgesamt gesehen gibt es zu wenige Daten, um die routinemäßige Verwendung von oraler Antikoagulation statt Aspirin oder in Kombination mit Aspirin für die Sekundärprävention von Patienten mit PAVK und Sinusrhythmus zu empfehlen [30]. Bei postoperativen Patienten, insbesondere bei infrainguinaler Bypassoperation, könnten Patienten mit Venenbypass von einer oralen Antikoagulation profitieren [31].

■ Andere Substanzen

ACE-Hemmer

In der HOPE-Studie wurden 9541 Patienten über einen Zeitraum von 4 bis 6 Jahren zu 10 mg Ramipril oder Placebo randomisiert [32]. Primäre Endpunkte der Studie waren kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Apoplexie. Sekundäre Endpunkte waren kardiale und periphere Revaskularisationen. Die primären Endpunkte konnten in der Therapiegruppe um 22 % und die Gesamtmortalität um 17 % reduziert werden. Auch die Notwendigkeit von revaskularisierenden Eingriffen war in der Gruppe, die einen ACE-Hemmer erhielt, statistisch signifikant geringer.

Eine Subgruppenanalyse von über 4000 Patienten mit PAVK zeigte, daß diese Gruppe – ähnlich wie in der CAPRIE-Studie – noch deutlicher profitierte. Die Tatsache, daß ACE-Hemmer neben einem blutdrucksenkenden Effekt auch protektive Effekte auf die Entwicklung von atherosklerotischen Prozessen haben (z. B. Verbesserung der Endothelfunktion), konnte durch eine weitere Studie bestätigt werden. In der Progress-Studie profitierten auch Normotoniker von der Einnahme eines ACE-Hemmers [33]. Auch in der HOPE-Studie waren nur knapp die Hälfte der Patienten Hypertoniker, und der antihypertensive Effekt war insgesamt sehr klein. Die Senkung des Blutdruckes alleine erklärt die verbesserten Überlebensraten nicht.

Aus diesen Studien kann geschlossen werden, daß Patienten mit symptomatischer atherosklerotischer Erkrankung – auch Patienten mit Claudicatio intermittens – mit einem ACE-Hemmer behandelt werden sollten. Diese Therapie sollte gemeinsam mit anderen medikamentösen Maßnahmen Teil der Sekundärprävention sein, unabhängig davon, ob eine Hypertonie vorliegt.

■ Zusammenfassung

Die antithrombotische Therapie sollte – ebenso wie die Behandlung der Risikofaktoren – möglichst frühzeitig beginnen.

Daten liegen in erster Linie für den symptomatischen Patienten vor. Die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern ist sowohl für die Claudicatio intermittens als auch für die kritische Ischämie in gleicher Weise wichtig.

Nicht ganz so eindeutig ist die Situation bei den asymptomatischen Formen der PAVK. Begreift man die Diagnose PAVK aber als Risikofaktor für andere atherosklerotische Erkrankungen, finden sich – trotz fehlender großer Studien – gute Argumente, auch dieses Kollektiv antithrombotisch zu behandeln.

Es wurde in den Konklusionen versucht, die Wertigkeit der einzelnen Substanzen zu bestimmen. Als Basistherapie bietet sich ASS an, im Falle von Therapieversagen oder Unverträglichkeit Clopidogrel.

ACE-Hemmer eröffnen neue Möglichkeiten einer zusätzlichen, nicht nur risikofaktororientierten Behandlung.

Antikoagulantien spielen in der Progressionsprophylaxe ausgewählter postinterventioneller Patienten eine wichtige Rolle.

In der Zukunft werden multiple Risikofaktorinterventionen zunehmend an Bedeutung gewinnen, und experimentelle Studien, die zum Verständnis der Entwicklung der Atherosklerose beitragen, werden zu neuen Ansätzen der Sekundärprävention führen.

So gibt es z. B. aktuelle Evidenz, daß die Kombination von ASS und Clopidogrel nach PTA bessere Resultate ergibt [34] und Statine unabhängig von ihrer lipidsenkenden Wirkung auch antiatherosklerotische Effekte zeigen [35].

Literatur

- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- Coccheri S. Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease burden on risk of secondary ischaemic events: results from CAPRIE. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 1288.
- American Cancer Society. Cancer: Basic Facts. *Cancer Facts and Figures* 2000; 1–7.
- Tisdale JE. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: review and update of efficacy studies. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (19 Suppl 1): S8–S16.
- Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, LaMotte F, Rosner B, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet* 1992; 340:143–5.
- De Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 101–5.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320–31.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – II: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81–106.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159–68.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
- Balsano F, Violi F, ADEP Group. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1993; 87: 1563.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–6.
- Schafer AL. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199–209.
- Arcan JC, Panak E. Ticlopidine in the treatment of peripheral occlusive arterial disease. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15: 167–70.
- Balsano F, Coccheri S, Libretti A, Nenci GG, Catalano M, Fortunato G, Grasselli S, Violi F, Hellemans H, Vanhove P. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 84–91.
- Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemost* 1989; 62: 681–5.
- Bergqvist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 69–76.
- Becquemini JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Etude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite et the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *N Engl J Med* 1997; 337: 1726–31.
- Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541–4.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625–8.
- Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779–84.
- Mikhailidis D, Jagroop I. Is clopidogrel markedly superior to aspirin in patients with peripheral arterial disease? *Platelets* 1998; 9: 273–8.
- Black C, Paterson KR. New antiplatelet agents: ticlopidine and clopidogrel. Antiplatelet therapy but at what cost? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001; 20: 277–303.
- Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 193–206.
- Kretschmer GJ, Hölzenbein T. The role of anticoagulation in infrangiinal bypass surgery. In: Yao JST, Pearce WH (eds). The ischemic extremity: advances in treatment. Appleton & Lange, East Norwalk, 1995; 447–54.
- Arvidsson B, Lundgren F, Drott C, Schersten T, Lundholm K. Influence of coumarin treatment on patency and limb salvage after peripheral arterial reconstructive surgery. *Am J Surg* 1990; 159: 556–60.
- Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrangiinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346–51.
- Edmondson RA, Cohen AT, Das SK, Wagner MB, Kakkar VV. Low-molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet* 1994; 344: 914–8.
- Caruana JA Jr, Gutierrez IZ, Andersen MN, Gage AA. Factors that affect the outcome of peripheral arterial embolization. *Arch Surg* 1981; 116: 423–5.
- Donnelly R, Yeung JM. Management of intermittent claudication: the importance of secondary prevention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 100–7.
- Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 283S–298S.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
- Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227–33.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung