

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Präventivmaßnahmen bei PAVK –
Stellenwert des
Risikofaktorenmanagements //
Preventive Measure in Patients with
Peripheral Arterial Disease –
Importance of Risk Management**

Seinost G

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2020;

17 (4), 5-11

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Präventivmaßnahmen bei PAVK – Stellenwert des Risikofaktorenmanagements

G. Seinost

Kurzfassung: Patienten mit peripheren, atherosklerotischen Arterienerkrankungen – dazu werden heute zerebrovaskuläre, viszerale und renale Arterien, sowie Arterien der oberen und unteren Extremität gezählt – haben ein sehr hohes Risiko für konsekutive kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod. Dieses deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko kann durch evidenzbasierte, therapeutische Lifestyle-Interventionen einerseits und medikamentöse Sekundärprävention andererseits verringert werden.

Im Vordergrund steht das optimale Management der Hyperlipidämie, der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus, sowie eine angepasste antithrombotische Therapie.

Eine patientenzentrierte, empathische Kommunikation hat das Ziel, die Therapieadhärenz zu verbessern.

Schlüsselwörter: PAVK, kardiovaskuläres Risiko, therapeutische Lifestyle-Interventionen

Abstract: Preventive Measure in Patients with Peripheral Arterial Disease – Importance of Risk Management. Patients with established peripheral arterial diseases have a very high risk of subsequent cardiovascular events including myocardial infarction, stroke, and death. Peripheral arterial diseases (PADs) encompasses all atherosclerotic arterial diseases other than coronary arteries and the aorta

(cerebrovascular diseases, mesenteric and renal artery diseases, upper and lower extremity artery diseases).

For all these very high-risk patients therapeutic lifestyle interventions, such as exercise training, diet, and smoking cessation, as well as adjunctive drug therapies to control hyperlipidemia, hypertension, diabetes, and platelet aggregation are of proven benefit. Empathetic, patient centered communication improves adherence to medication and recommended lifestyle changes. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (4): 5–11.

Key words: peripheral arterial disease, cardiovascular risk, prevention, therapeutic lifestyle intervention

■ Einleitung

Die aktuellen „Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases“ der European Society of Cardiology haben erstmals unter dem Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten (PAVKs) atherosklerotisch bedingte Erkrankungen in den Gefäßregionen der hirnversorgenden, viszeralen und renalen Arterien, sowie der Arterien der oberen und unteren Extremität zusammengefasst [1]. Dieses Konzept unterstreicht das Faktum, dass die atherosklerotische Gefäß-erkrankung eine Systemerkrankung ist und als solche auch „ganzheitlich“ behandelt werden sollte. Dies gilt insbesondere für die Primär- und Sekundärprävention.

In diesem Sinn wurden auch gemeinsame Empfehlungen für alle peripheren, atherosklerotischen Arterienerkrankungen herausgegeben [1]. Dieses Vorgehen ist prinzipiell begrüßenswert, da viele Patienten nicht die optimale medikamentöse Sekundärprophylaxe erhalten, um die entsprechenden Zielwerte zu erreichen. Die Implementierung von Lifestyle-medizinischen Interventionen mit entsprechenden Verhaltensänderungen ist in der täglichen Praxis noch schwieriger. Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin ist dieses Schema sicherlich etwas vereinfacht und wissenschaftlich nicht immer ganz präzise, da Studiendaten, die an einer spezifischen Kohorte erhoben wurden, nicht uneingeschränkt auf Patienten mit einer anderen atherosklerotischen Gefäß-erkrankung übertragen werden können. Das gleiche gilt für Patienten, die einer Altersgruppe angehören, die im Studienkollektiv nicht oder nicht ausreichend abgebildet wurde.

Insofern soll in diesem Übersichtsartikel neben medikamentösen und nicht-medikamentösen Empfehlungen für die Se-

kundärprävention der PAVKs im Allgemeinen auf spezielle Aspekte und wissenschaftliche Ergebnisse von Studien von Patienten mit PAVK der unteren Extremität (englisch: lower extremity artery disease, LEAD) im Speziellen eingegangen werden (Tab. 1, 2).

■ Therapeutische Lifestyle-Interventionen

Der Begriff „therapeutische Lifestyle-Interventionen“ umfasst alle präventivmedizinischen Maßnahmen, die nicht primär medikamentös basiert sind. Als wichtige therapeutische Instrumente wurden die meisten dieser Interventionen in den vergangenen Jahren genauso strengen klinischen Prüfungen unterzogen, wie es von medikamentösen Therapien gefordert wird. Dank dieses Umstands erweitern diese Maßnahmen heute die therapeutischen Möglichkeiten und werden zumindest teilweise auch von den Versicherungsträgern finanziell abgegolten. Eine strukturierte und qualitätsgesicherte Organisation, z. B. in ambulanten oder stationären Trainings- und Rehabilitationszentren, wird dafür sinnvollerweise vorausgesetzt. Dennoch sollte auch auf die große Bedeutung dieser Interventionen in der allgemeinmedizinischen und fachärztlichen niedergelassenen Praxis hingewiesen werden.

Körperliche Aktivität und Training

Körperliche Aktivität wird allen Patienten mit PAVK empfohlen (IA-Empfehlung [1]). Patienten mit PAVK wird körperliche Aktivität sowohl im Rahmen der allgemeinen Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen „verordnet“, sowie speziell zur Therapie der Claudicatio intermittens [1]. Prinzipiell wird jegliche Aktivierung der Muskulatur über den Ruhetonus hinaus als körperliche Aktivität definiert, wohingegen medizinisches Training als strukturierte Bewegung mit vorgegebenem Trainingsumfang und Trainingsintensität definiert ist, sodass eine medizinische Wirkung erzielt werden kann (z. B. Verbesserung des Blutdruckverhaltens).

Körperliche Aktivität führt schon bei gesunden Menschen zu einer Reduktion der kardiovaskulären, aber auch der Gesamt-

Eingelangt am 22. August 2020, angenommen am 24. August 2020

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: gerald.seinost@medunigraz.at

Tabelle 1: Therapeutische Lifestyle-Interventionen bei PAVK.

	Intervention	Ziel	Wichtig
Medizinisches Training	Strukturiertes Gehtraining	Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke	Supervidiert besser als nicht-supervidiert
	Aerobes Ausdauertraining	Verbesserung der kardiovaskulären Fitness	– Moderate Intensität: 150 min/Woche (zusätzlicher Benefit bei 300 min/Wo) – Intensive Intensität: 75 min/Woche (zusätzlicher Benefit bei 150 min/Wo) – Regelmäßige Observanz inkl. Leistungsdiagnostik
	Strukturiertes Krafttraining	Erhöhung der Muskelmasse, Verbesserung der funktionalen Koordination, Osteoporoseprophylaxe	Bei älteren Patienten steht die neuromotorische Aktivierung im Vordergrund (Balance, Koordination, Gangtraining)
Rauchentwöhnung	Strukturierte Rauchentwöhnung (Motivationstraining, Verhaltenstherapie, Nikotinersatzpräparate, Vareniclin, Bupropion)	Absolute Rauchkarenz	Auch Passivrauchen vermeiden! Fünf A beachten: „ask, advise, assess, assist, arrange“
Ernährung	– Mediterrane Diät – Bei Adipositas Kalorienreduktion durch intermittierendes Fasten	– Ausreichende, ggf. reduzierte Kalorienzufuhr – Ausreichende Versorgung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Gemüse, Früchten und hochwertigen Proteinen	Unbedingt Reduktion von Alkohol (Männer und Frauen < 10 g/die), Salz (< 5 g/die) und zuckerhaltigen Getränken

mortalität, wobei eine klare Dosis-Wirkungskurve besteht [2]. Im Rahmen der allgemeinen Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen wird eine moderate körperliche Aktivität von 150 min/Woche oder eine intensive Aktivität von 75 min/Woche empfohlen (IA-Empfehlung [3]).

Im Rahmen der Therapie der Claudicatio intermittens ist das strukturierte Gehtraining eine evidenzbasierte Maßnahme, die die Gehdistanz am Laufband um 5 min bzw. die relative und absolute Gehstrecke durchschnittlich um 82 m und 109 m verlängert [4]. Strukturiertes supervidiertes Gehtraining ist effektiver als nicht-supervidiertes Gehtraining [5]. Die meisten Studien verwenden Trainingsprogramme mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten, mit einer Trainingszeit von mindestens 3 Stunden pro Woche und klar definierten Belastungsintervallen (zusammengefasst in [6]). In der Praxis kann bei nur gering erzielten Gehstrecken zusätzlich eine alternative Trainingsmethode eingesetzt werden, um die, im Rahmen eines kardialen oder kardiopulmonalen Belastungstests evaluierte, optimale Trainingsintensität zu erreichen [7]. Dazu zählt sowohl das Fahrradergometer- als auch das Armkurbelergometer-Training. Besonders interessant ist, dass sich sowohl durch Training der oberen als auch durch Training der unteren Extremität die absolute und relative Gehstrecke signifikant verbessern lässt [8]. Im Rahmen der allgemeinen kardiovaskulären Sekundärprävention wird außerdem ein strukturiertes Krafttraining empfohlen, welches vor allem bei geriatrischen Patienten durch Balance- und Koordinationsübungen ergänzt werden sollte, mit dem Ziel das Sturzrisiko zu reduzieren [3].

In den aktuellen Guidelines ist das strukturierte supervidierte Gehtraining zur Therapie der Claudicatio intermittens eine IA-Empfehlung [1]. Wenn trotz suffizient durchgeführtem Gehtraining eine Lifestyle-limitierende Claudicatio weiterbesteht, sollte eine endovaskuläre Therapie erfolgen (IIa-B-Empfehlung). Training verbessert jedoch auch die Langzeitergeb-

nisse einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und sollte daher Patienten im Anschluss an die Intervention empfohlen werden [9].

Rauchen

Rauchstopp wird allen Patienten mit PAVK empfohlen (IB-Empfehlung [1]). Dadurch können sowohl bei Patienten mit zerebrovaskulären, wie auch peripheren atherosklerotischen Gefäßerkrankungen kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität gesenkt werden [1]. In einem Register von 739 Patienten mit PAVK war die Mortalität bei jenen die weiter rauchten, deutlich erhöht im Vergleich zu jenen, die erfolgreich mit dem Rauchen aufhören konnten (31 % vs. 19 %, $p < 0,05$ [10]). Die Amputationsrate war im Verlauf bei Rauchern ebenso deutlich erhöht (40 % vs. 19 %, $p > 0,05$). Im Rahmen der Rauchentwöhnung ist das ärztliche Gespräch allein deutlich weniger effektiv als eine kombinierte Intervention aus Verhaltenstherapie, Motivationstraining und pharmakologischer Therapie (21,3 % vs. 6,8 %, $p = 0,023$) [11].

Obwohl in keiner Studie direkt gezeigt werden konnte, dass durch den Einsatz von Nikotinersatztherapien bzw. Vareniclin oder Bupropion die Mortalität von Patienten mit PAVK sinkt, konnte dennoch in zahlreichen Studien demonstriert werden, dass diese Präparate bei der Rauchentwöhnung hoch effektiv sind. In der Zulassungsstudie von Vareniclin wurden 714 Patienten eingeschlossen, davon hatten 179 eine PAVK [12]. Die Abstinenzrate in der Vareniclin-Gruppe war nach 52 Wochen im Vergleich zu Placebo signifikant höher (19,2 % vs. 7,2 %, $p < 0,0001$). In einer Vergleichsstudie war die Therapie mit Vareniclin sowohl der Therapie mit Bupropion als auch mit Nikotinersatzpräparaten hinsichtlich kontinuierlicher Abstinenzrate signifikant überlegen [13].

Der Gebrauch von E-Zigaretten ist keine Alternative zu Nikotinersatzpräparaten, da insbesondere die Langzeitauswirkun-

Tabelle 2: Medikamentöse Sekundärprophylaxe bei PAVK.

	Intervention	Therapieziele	Wichtig
Hyperlipidämie	Statine bei allen PAVKs. Werden Zielwerte nicht erreicht: zusätzlich Ezetimib bzw. PCSK9- Inhibitoren	– LDL-C-Reduktion > 50 % vom Ausgangswert und < 55 mg/dl – Sekundäre Therapieziele: ○ Non-HDL-C < 85 mg/dl ○ ApoB < 65 mg/dl	Bei Statinunverträglichkeit: Thera- pieversuch mit anderen Statinen, zusätzlich Ezetimib zur Erreichung der Zielwerte mit niedrigerer Statin- dosis, alternativ PCSK9-Inhibitor
Arterielle Hypertonie	– ACEI oder ARB als First-line-The- rapie – Zusätzlich CCB und Diuretikum ev. als Kombinationspräparat	< 140/90 mmHg, idealerweise 130/80 mmHg	– CAVE: < 120/70 mmHg – Langsame Adaptierung bei Multi- morbidität und CLI – Betablocker nicht kontraindiziert
Diabetes mellitus	Antidiabetische Therapie i. e. zur Verhinderung von mikrovaskulären Komplikationen	HbA _{1c} < 7% (< 53 mmol/mol)	Weniger strikte antiglykämische Kontrolle bei Multimorbidität und Frailty-Syndrom
Antithrombotische Therapie			
TFH-Monotherapie	Bei allen symptomatischen PAVKs	Reduktion kardiovaskulärer Ereig- nisse	Abwägung Nutzen-Risiko-Verhältnis (Blutungsrisiko!)
Duale TFH-Therapie	Für 1 Monat nach PTA/Stent	Verhinderung einer Reobstruktion im PTA-Gebiet	Verlängerte duale TFH-Therapie bei rezentem ACS mit oder ohne PCI
Antikoagulation	NOAK- oder VKA-Monotherapie ent- sprechend der Indikation (VHFA, VTE, mechanischer Klappenersatz u. a.)	Bei VKA-INR entsprechend der In- dikation	Nach PTA zusätzlicher TFH für 1 Monat bei niedrigem Blutungs- risiko (sonst NOAK-/VKA-Mono- therapie)
Duale antithromboti- sche Therapie	Rivaroxaban 2,5 mg 2x täglich plus ASS	– Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen bei Hochrisiko- patienten – Verhinderung vaskulärer Komplika- tionen bei PAVK (v. a. akute Ex- tremitätenischämie)	Abwägung Nutzen-Risikoverhältnis (Blutungsrisiko!)

ACS: Akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalizylsäure; ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin II receptor blocker; CCA: Calcium channel blocker; CLI: Critical limb ischemia; INR: International normalized ratio; NOAK: Non oral anticoagulant; PCI: percutaneous coronary intervention; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TFH: Thrombozytenfunktionshemmer; VKA: Vitamin-K-Antagonist; VHFA: Vorhofflimmer-Arrhythmie

gen auf Gefäße und Lunge noch unklar sind [14]. Kurzfristig erhöhen E-Zigaretten den Blutdruck und die Herzfrequenz und verschlechtern die Gefäßsteifigkeit. Außerdem sind die zugesetzten Aromen potenziell toxisch. Besonders gefährlich ist der kombinierte Gebrauch von Zigaretten und E-Zigaretten, mit einem höheren kardiovaskulären Risiko als der Gebrauch von Zigaretten oder E-Zigaretten allein.

Ernährung

Obwohl für alle Patienten mit PAVKs eine gesunde Ernährung empfohlen wird (Empfehlung IC [1]), ist die Versorgung mit Mikro- und Makronährstoffen in dieser Patientengruppe schlecht und weicht zum Teil deutlich von den entsprechenden Empfehlungen und Guidelines ab [15]. Es gibt keine großen randomisierten Interventionsstudien, die den Benefit einzelner Ernährungsbestandteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoreduktion bei Patienten mit PAVK untersuchten. Für die mediterrane Diät, die vorwiegend aus Obst, Gemüse, Olivenöl, Fisch, Meeresfrüchten, Eiern und Joghurt besteht, konnte allerdings bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. So konnte in der multizentrischen, randomisierten PREDIMED-Studie gezeigt werden, dass eine mediterrane Diät mit zusätzlich Olivenöl oder Nüssen das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich senken konnte [16]. Dieser Effekt war begleitet von einer Verbesserung des Blutdruck- und Lipidprofils, sowie einer Reduktion

von Markern für oxidativen Stress und Inflammation in der Gruppe der Probanden mit mediterraner Diät. Nachdem die Ernährungsempfehlungen der mediterranen Diät leichter umzusetzen sind als Empfehlungen hinsichtlich prozentueller Anteile von Makro- und Mikronährstoffen in der Ernährung oder das Zählen von Kalorien, ist diese Diät auch für geriatrische bzw. mild kognitiv eingeschränkte Patienten empfehlenswert, sofern diese sich noch selbständig versorgen können.

■ Management der Hyperlipidämie

Während die Hypercholesterinämie ein starker und unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer PAVK ist [17], haben epidemiologische Studien gezeigt, dass HDL-Cholesterin protektiv ist. Triglyzeride sind univariat mit dem Auftreten einer PAVK assoziiert, in multivariaten Modellen besteht jedoch kein unabhängiger Zusammenhang mehr [18]. Lipoprotein(a) ist vorwiegend genetisch determiniert und mit der Prävalenz und der Progression einer PAVK assoziiert [19].

In den aktuellen PAVK-Guidelines 2017 wird für alle PAVKs eine Reduktion des LDL-Cholesterins < 70 mg/dl empfohlen bzw. eine 50-%-Reduktion von LDL-Cholesterin bei Ausgangswerten zwischen 70 und 135 mg/dl [1].

Aufgrund der aktuellen Datenlage wurden diese Empfehlungen in den Dyslipidämie-Guidelines 2019 weiter verschärft

[20]. Da Patienten mit PAVK in die höchste kardiovaskuläre Risikogruppe fallen („very high risk“), sind nun LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl und eine 50-%-Reduktion vom Ausgangswert anzustreben. Diese sollten mit der höchsten verträglichen Statindosis und gegebenenfalls Ezetimib oder PCSK9- („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“) Inhibitoren erreicht werden (IA-Empfehlung). Dieses Schema gilt insbesondere auch für Patienten mit akuter Extremitätenischämie und Atherothrombose im Bereich der Extremitätenarterien analog zur Empfehlung der lipidsenkenden Therapie bei akutem Koronarsyndrom. Die Therapie sollte dabei sofort mit der maximal zugelassenen Statindosis begonnen werden.

Statine sind sicherlich die am besten untersuchte Substanzgruppe hinsichtlich Lipidmanagement. Die Ergebnisse der Heart Protection Study Collaborative Group etwa konnten deutlich aufzeigen, dass die Therapie mit Simvastatin bei Patienten mit PAVK auch periphere vaskuläre Ereignisse (Revascularisation, Amputation, operative Aneurysmanierung und vaskulärer Tod) um 17 % reduzierte [21]. Gleichzeitig wurden auch koronare (21 %) und zerebrale (26 %) Ereignisse, sowie notwendige koronare Revascularisationen (30 %) signifikant gesenkt.

Interessanterweise ist dabei die Dosis des Statins von Bedeutung. So konnten Arya et al. 2018 zeigen, dass eine Hochdosistherapie mit Statinen effektiver einer Beinamputation bei Vorliegen einer symptomatischen und asymptomatischen PAVK vorbeugen konnte als die Therapie mit einer niedrigeren Statindosis [22].

Kann der LDL-Cholesterin Zielwert von < 55 mg/dl durch eine maximal verträgliche Statintherapie nicht erreicht werden, so sollte als nächster Schritt die Zugabe von Ezetimib erfolgen. In der IMPROVE-IT-Studie (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erhielten Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Kombination aus Ezetimib und moderat dosiertem Statin, die Kontrollgruppe erhielt anstelle von Ezetimib Placebo. Besonders Hochrisikopatienten (18 % davon hatten eine PAVK) profitierten von der Zugabe von Ezetimib [23]. Eine große randomisierte Studie mit harten klinischen Endpunkten bei Ezetimib-Gabe in einem PAVK-Kollektiv gibt es bis dato nicht. Allerdings zeigte eine kleine randomisierte Studie bei alleiniger Ezetimib-Gabe eine Progression atherosklerotischer Plaques, während Plaques unter Therapie mit einem Statin bzw. einer Ezetimib/Statin-Kombinationstherapie über den Untersuchungszeitraum stabil blieben [24]. Die alleinige Ezetimib-Gabe scheint also für PAVK-Patienten mit Statinunverträglichkeit nicht zielführend zu sein.

Innovative Substanzen mit dem Potential, die Lücke zu schließen, wenn Patienten trotz maximal dosierter Statintherapie die Zielwerte nicht erreichen, oder bei klinisch relevanter Statinunverträglichkeit sind PCSK9-Inhibitoren. Im FOURIER-Trial (Future Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) wurden Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen mit und ohne PAVK und einem LDL-Cholesterin > 70 mg/dl eingeschlossen [25]. Patienten mit PAVK zeigten unter der Therapie mit Evolocumab eine deutliche LDL-Cholesterinsenkung um 59 %, die mit einer absoluten Risikoreduktion des primären Endpunkts,

bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Notwendigkeit einer koronaren Revascularisation, um 3,5 % einherging. Bei Patienten ohne PAVK war die absolute Risikoreduktion nur 1,6 %. Bei Patienten mit PAVK kam es auch zu einer 42%igen Reduktion von PAVK-Komplikationen (akute Beinischämie, Major-Amputation und Notfallsrevascularisation wegen Ischämie) [26].

Auch für die Therapie mit Alirocumab konnte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Angina pectoris und kardiovaskulärem Tod in der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie nachgewiesen werden [27]. In einer Subgruppenanalyse profitierten dabei besonders Patienten mit atherosklerotischer Mehrorganbeteiligung [28]. Eine weitere Studie mit Alirocumab, welche voraussichtlich 2021 abgeschlossen sein wird, untersucht die Wirkung dieser Substanz hinsichtlich Plaqueprogression von Patienten mit PAVK (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02959047).

■ Management der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre, renale und periphere atherosklerotische Gefäßerkrankungen der oberen und unteren Extremität assoziiert [1]. In einer Analyse von 4,2 Millionen Menschen und 44.329 neu aufgetretenen PAVK-Ereignissen war ein um 20 mmHg erhöhter systolischer Blutdruck mit einem um 63 % erhöhten Risiko für die Inzidenz einer PAVK assoziiert [29]. Daher empfehlen die aktuellen PAVK-Guidelines ein Management der arteriellen Hypertonie mit Blutdruckzielwerten $< 140/90$ mmHg (IA-Empfehlung) [1]. Die Hypertonie-Guidelines 2018 [30] empfehlen bei Vorliegen einer PAVK einen Zielwert von $130/80$ mmHg.

Gegebenenfalls sollte eine Kombinationstherapie aus RAS-Blockern, Kalziumantagonisten und Diuretikum auch als Initialtherapie in Erwägung gezogen werden (Empfehlung IIa-B). Jedoch sollte bei schwerer PAVK, insbesondere im Stadium der kritischen Ischämie, mit einer Monotherapie begonnen werden und eine stufenweise Therapieadaptierung erfolgen. Auch Betablocker sind prinzipiell nicht mehr kontraindiziert (Empfehlung IIb-C). Es sollte auf eine zu strenge Einstellung $< 120/70$ mmHg verzichtet werden, da dann die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten wieder ansteigt [31].

Laut PAVK-Guidelines sollten ACE-Hemmer oder Sartane als First-line-Medikamente in Erwägung gezogen werden (IIa-B-Empfehlung). So konnte in der HOPE- (Heart Outcome Prevention Evaluation-) Studie, in die 3099 Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden, in einer *Post-hoc*-Analyse eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Ramipril bei Patienten mit PAVK im Vergleich zu Patienten ohne PAVK nachgewiesen werden [32]. Dieser Effekt war nur von einer geringgradigen Senkung des arteriellen Blutdrucks begleitet, was zusätzliche positive Mechanismen von Ramipril vermuten lässt. Im ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril End Point) Trial, in das auch 3468 Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden, wurde

die Gabe von Telmisartan und Ramipril alleine oder in Kombination hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts aus Myokardinfarkt, Insult, Hospitalisierung wegen akuter Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod verglichen und zeigte, dass kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen mit Telmisartan und Ramipril bestand [33]. In der Kombinationsgruppe kam es jedoch unerwartet zu einem signifikant vermehrten Auftreten von schweren Nebenwirkungen, sodass seither die Kombination dieser beiden RAS-Blocker nicht mehr zum Einsatz kommt.

■ Management des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre und für periphere atherosklerotische Gefäßerkrankungen assoziiert [18, 34], wobei das Risiko mit der Dauer des Diabetes zunimmt. Für Patienten mit PAVK ist vor allem das erhöhte Amputations- und Infektionsrisiko klinisch relevant [35].

Daher wird in den aktuellen PAVK-Guidelines eine strikte glykämische Kontrolle (IC-Empfehlung) und in den aktuellen kardiovaskulären Präventionsguidelines 2016 [2] ein Ziel-HbA_{1c} von < 7 % (< 53 mmol/mol) empfohlen. Positiv beeinflusst werden dabei in erster Linie mikrovaskuläre Komplikationen wie die diabetische Nephropathie und Retinopathie, wie zuletzt in einer Meta-Analyse gezeigt werden konnte [36]. Der positive Einfluss auf makrovaskuläre Komplikationen ist deutlich weniger ausgeprägt, wie Turnbull et al. in einer Meta-Analyse 2009 demonstrieren konnten [37].

Hypoglykämische Episoden sollten unbedingt vermieden werden, da diese insbesondere bei betagten Patienten mit Stürzen, kognitiven Verschlechterungen und Hospitalisierungen einhergehen können. Daher wird in den aktuellen kardiovaskulären Präventionsguidelines 2016 [2] eine Senkung < 6,5 % bei Vorliegen eines Frailty-Syndroms oder kardiovaskulären Erkrankungen nicht empfohlen.

Interessant ist, dass der SGLT-2- (Sodium dependent glucose transporter 2-) Hemmer Canagliflozin in der CANVAS-Studie (Canagliflozin Assessment Study) zu einem erhöhten Auftreten von Beinamputationen führte (HR 1,97; 95%-CI: 1,41–2,75), wobei derzeit weder die Mechanismen noch die klinischen Implikationen geklärt werden konnten [38]. Dieser Effekt konnte im EMPA-REG-Studie (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht gefunden werden [39]. Empagliflozin führte in dieser Studie zu einer beachtlichen 38%igen relativen Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität. Somit scheint das schlechte PAVK-Outcome von Canagliflozin ein Substanzeffekt und kein Klasseneffekt zu sein. Dennoch sollte bei kritischer Extremitätenischämie und Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren jedenfalls ein engmaschiges klinisches Monitoring erfolgen.

■ Antithrombotisches Management

Thrombozytenfunktionshemmung

Atherosklerotische Erkrankungen sind mit einer erhöhten Plättchenaggregations- und Adhäsionsneigung assoziiert [40]. Daher sind Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) bei allen

Formen der symptomatischen PAVK indiziert [1]. Eine Meta-Analyse der Antithrombotic Trialists Collaboration, die mehr als 9000 Patienten mit symptomatischer PAVK analysierte, konnte eine 23%ige Risikoreduktion des primären Endpunkts, bestehend aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod, nachweisen. Bei Patienten mit asymptomatischer PAVK konnten mehrere Studien jedoch keinen Benefit für eine Thrombozytenfunktionshemmung nachweisen [41]. Daher sprechen sich die aktuellen Guidelines auch gegen TFH bei asymptomatischer PAVK aus – eine Empfehlung, der es in der klinischen Praxis bei Nachweis einer hohen Atherosklorelast (z. B. ausgeprägte Plaquebildung im Verlauf der Aorta und der Arterien der unteren Extremität) schwerfällt nachzukommen.

In der CAPRIE-Studie (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events) konnte in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit PAVK in der Clopidogrel-Gruppe eine eindrucksvolle 25%ige Risikoreduktion des primären Endpunkts, bestehend aus nicht-fatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie kardiovaskulärem Tod, erreicht werden [42]. Der Benefit in der Gruppe ohne PAVK war deutlich geringer. Da es sich um eine Subgruppenanalyse handelt, wird derzeit weder in den europäischen noch in den amerikanischen Guidelines bei Empfehlung zur TFH-Therapie Clopidogrel als Monotherapie eindeutig der Vorzug gegeben (Empfehlungsgrad lediglich IIB-B).

In der EUCLID-Studie (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease), die 2017 publiziert wurde, wurde bei Vorliegen einer PAVK die Sekundärprophylaxe von Clopidogrel mit Ticagrelor verglichen. Trotz hoher Erwartungen in diesen neuen P2Y₁₂-Hemmer war der primäre Endpunkt bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod nicht signifikant unterschiedlich (10,6 % vs. 10,8 % [43]).

Der sekundärpräventivmedizinische Effekt einer dualen TFH-Therapie (dual antiplatelet therapy, DAPT) wurde in der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) mit einer TFH-Monotherapie verglichen, wobei auch Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden [44]. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutung und Tod. In der Gesamtkohorte war die DAPT einer Monotherapie nicht überlegen. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patienten mit vorwiegend symptomatischer PAVK eine signifikante 15%ige relative Risikoreduktion ohne Anstieg des Blutungsrisiko.

Eine vorsichtige Empfehlung für eine DAPT bei PAVK unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses findet sich lediglich in den amerikanischen Guidelines. Seit Publikation dieser Guidelines der AHA/ACC 2016 zeigte eine 2017 publizierte Meta-Analyse erneut keinen Nutzen einer dualen TFH im Vergleich zu einer Monotherapie hinsichtlich Reduktion eines primären Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod, bei jedoch im Verlauf signifikant erhöhtem Blutungsrisiko [45]. Daher empfehlen die Europäischen Guidelines eine DAPT nur nach perkutaner Revaskularisation für insgesamt einen Monat [1].

Antikoagulation

Das Ziel, durch eine Kombinationstherapie aus einem Vitamin-K-Antagonisten und einem TFH eine effektivere Sekundärprophylaxe für Patienten mit PAVKs zu erreichen, wurde in der WAVE-Studie (Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation) untersucht [46]. Es zeigte sich kein Unterschied in den kardiovaskulären Outcome-Parameter in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Monotherapie, bei einem jedoch signifikant erhöhten Blutungsrisiko. Daher wird die Kombinationstherapie in den aktuellen Guidelines lediglich für Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation (z. B. Vorhofflimmerarrhythmie, mechanischer Aortenklappenersatz) nach durchgeführter endovaskulärer Rekanalisation für einen Monat empfohlen, vorausgesetzt, es besteht ein niedriges Blutungsrisiko. Bei erhöhtem Blutungsrisiko kann die Antikoagulation auch als Monotherapie fortgeführt werden (IIa-C-Empfehlung).

Die Entwicklung der modernen nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) hat bei Indikation zur Antikoagulation zu einer verbesserten Compliance und zu einer Reduktion von Blutungsereignissen geführt [47]. In der COMPASS-Studie (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) wurden Patienten mit zerebrovaskulärer atherosklerotischer Gefäßerkrankung und PAVK mit einer Kombinationstherapie aus Rivaroxaban mit einer Dosierung von 2,5 mg 2× täglich zusätzlich zur einer TFH-Therapie mit Aspirin behandelt, diese Therapie wurde mit der jeweiligen Monotherapie verglichen. Der primäre Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod trat in der Kombinationsgruppe im Gesamtkollektiv signifikant seltener auf als in den Monotherapie-Studienarmen [48]. In der vordefinierten PAVK-Subgruppe trat der kombinierte Endpunkt in der Kombinationsgruppe in 5,1 % vs. 6,9% im Aspirin-Studienarm auf, wobei sich die beiden Monotherapie-Arme nicht signifikant voneinander unterschieden. Auch PAVK-spezifische Komplikationen traten seltener in der Kombinationsgruppe auf als bei Monotherapie. Die Blutungskomplikationen waren

in der Kombinationsgruppe erhöht. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich symptomatischer, intrazerebraler oder fataler Blutungen zwischen der Kombinationsgruppe und den Monotherapiearmen. Allerdings muss einschränkend festgehalten werden, dass sich in der Altersgruppe > 75 Jahren mit oder ohne PAVK keine Reduktion des primären Endpunkts nachweisen ließ.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die VOYAGER-PAD-Studie, in die Patienten mit PAVK nach endovaskulärer oder gefäßchirurgischer Revaskularisation eingeschlossen wurden [49]. Die antithrombotische Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem Rivaroxaban und Aspirin führte zu einer Reduktion des kombinierten Endpunkts aus akuter Extremitätenischämie, Major-Amputationen, Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod, wobei insbesondere die akute Extremitätenischämie um 33 % seltener auftrat. Allerdings kam es auch in dieser Studie zu vermehrten (ISTH Major-) Blutungen. Trotz dieser erhöhten Blutungsrate steht für die klinische Praxis nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung nun ein innovatives, antithrombotisches Therapiekonzept für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

- Die therapeutische Lifestyle-Intervention ist die Grundlage für das optimale, sekundärpräventivmedizinische Management der PAVKs.
- Die Zielwerte für die medikamentöse Sekundärprävention sind weitgehend evidenzbasiert. Das Erreichen der Zielwerte sollte in regelmäßigen Abständen evaluiert werden.
- Bei komplexen Komorbiditäten sollte das Management zusätzlich durch ein Kompetenzzentrum für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten erfolgen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763–816.
- Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30: 213–24.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: Np1–np96.
- Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD000990.
- Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD005263.
- Seinost G. Gefäßrehabilitation – wesentlicher Bestandteil der pAVK-Basistherapie. *Universum Innere Medizin* 2019; 8.
- Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD009638.
- Zwiersma I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 42: 1122–30.
- Frans FA, Bipat S, Reekers JA, Legemate DA, Koelmay MJ. Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg* 2012; 99: 16–28.
- Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1565–71.
- Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2105–12.
- Rigotti NA, Pie AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221–9.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 2507–20.
- Bozler J, Chivers EK, Chapman DG, Lacombe AN, Bastian NA, Masso-Silva JA, et al. The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence. *Chest* 2020; 157: 1362–90.
- Horina A, Arefnia B, Wimmer G, Brodmann M, Mangge H, Gasser R, et al. Dietary intake in patients with peripheral arterial disease and concomitant periodontal disease. *Br J Nutr* 2019; 122: 78–85.
- Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014; 5: 330s–6s.
- Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012; 308: 1660–7.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–26.
- Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 28–36.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.

21. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645–54.
22. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2018; 137: 1435–46.
23. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–21.
24. West AM, Anderson JD, Meyer CH, Epstein FH, Wang H, Hagspiel KD, et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* 2011; 218: 156–62.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
26. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–50.
27. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
28. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1167–76.
29. Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 162–72.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
31. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VErapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010; 55: 48–53.
32. 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. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
33. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
34. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 2014; 45: 2366–71.
35. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88: 837–45.
36. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 431–7.
37. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–98.
38. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2099.
39. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; 137: 405–7.
40. Cassar K, Bachoo P, Ford I, Greaves M, Brittenden J. Platelet activation is increased in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2003; 38: 99–103.
41. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841–8.
42. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
43. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.
44. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
45. Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 10–5.
46. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–27.
47. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–93.
48. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
49. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)