

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose des Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit

Haumer M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(3), 73-78

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

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

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. 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

Journal für Kardiologie

- ✓ 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.

Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose des Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit

M. Haumer

Kurzfassung: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist mit einem besonders hohen Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse verknüpft. Der frühzeitigen Diagnose dieser Erkrankung kommt aufgrund des ausreichend dokumentierten Erfolges systemischer therapeutischer Interventionen eine entscheidende Bedeutung zu. Therapeutische Lebensstiländerungen, wie Raucherentwöhnung, Gewichtsreduktion, gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität, sollten durch ein „Best Medical Treatment“ er-

gänzt werden. Letzteres umfaßt gemäß geltender Richtlinien Thrombozytenfunktionshemmer, Statine, antihypertensive Therapie und optimales Diabetesmanagement.

Abstract: Approaches to Improving Prognosis in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. Peripheral arterial occlusive disease is associated with a particularly high risk of future cardiovascu-

lar events. Early diagnosis of this disease is crucial for their prevention by systemic therapeutic interventions with documented benefit. Therapeutic lifestyle changes like smoking cessation, weight control, adopting a healthy diet, and physical exercise on a regular basis should be accompanied by „Best Medical Treatment“. According to current guidelines, the latter comprises platelet inhibitors, statins, antihypertensive treatment and optimal diabetes care. **J Kardiol 2004; 11: 73–8.**

■ Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist in der Regel die Manifestation eines generalisierten, grundsätzlich nur langsam voranschreitenden atherosklerotischen Prozesses die mit einer drei- bis sechsfach erhöhten Sterblichkeitsrate durch akute atherothrombotische Ereignisse in der kardialen oder zerebralen Strombahn und einem vergleichsweise geringen Risiko des Extremitätenverlustes verbunden ist. Die absolute Mortalität von Patienten mit Claudicatio intermittens beträgt fünf Jahre nach Symptombeginn 30 %, nach zehn Jahren 50 % und nach fünfzehn Jahren 75 % [1, 2]. Dabei steht das Risiko, an den Folgen eines Herzinfarktes oder Schlaganfalles zu leiden oder vorzeitig daran zu versterben, in direkter Beziehung zum objektiven Schweregrad der peripheren Durchblutungsstörung, der durch die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index leicht und zuverlässig ermittelt werden kann [3, 4]. Dies mag nicht zuletzt einer der Gründe sein, weshalb Patienten mit dokumentierter PAVK zunehmend häufiger große Subgruppen in Interventionsstudien zur kardiovaskulären Risikoreduktion bilden (Tab. 1) oder das erstmalige Auftreten einer PAVK im Studienzeitraum als vermeidenswerter Endpunkt gilt [5–9].

■ Kardiovaskuläre Prävention

Aufgrund der ätiologischen Gemeinsamkeiten und des vergleichbaren Nutzens präventiver bzw. therapeutischer Maßnahmen, wird zunehmend auf eine strikte Trennung zwischen koronarer, zerebraler und peripherer arterieller Verschlusskrankheit verzichtet [10]. Dabei soll das Konzept der „kardiovaskulären Prävention“ – der Reduktion des absoluten kardiovaskulären Erkrankungsrisikos unabhängig von der primär betroffenen arteriellen Strombahn und dem Erkrankungsstadium – Schwierigkeiten in der begrifflichen Unterscheidung zwischen dem Bestehen einer bestenfalls asymptomatischen,

den Patienten daher subjektiv nicht beeinträchtigenden Erkrankung und dem Risiko eines zukünftigen atherothrombotischen Ereignisses beseitigen. Ferner verliert durch dieses Konzept die nicht immer eindeutig mögliche Unterscheidung der Primär- oder Pre-Event-Prophylaxe von der Sekundär- bzw. Re-Event-Prophylaxe an Bedeutung [11, 12].

Präventive Maßnahmen können ihre größte Wirkung vor allem dann entfalten, wenn sie an den Trägern des größten absoluten Risikos angewandt werden. Ein hohes Gesamtrisiko wird heute mit einer Wahrscheinlichkeit von $\geq 5\%$ für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis bzw. von $> 20\%$ für einen Herzinfarkt oder Koronartod während der ersten zehn Jahre ab dem Evaluationszeitpunkt definiert [10, 13, 14]. Diese Schwellen werden nicht nur von Infarktpatienten, vielen Diabetikern und Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose, sondern auch von Patienten mit einer asymptomatischen Lumenreduktion der Arteria carotis interna von mehr als 50 % und von Patienten mit einem Aortenaneurysma oder einer PAVK überschritten [13].

Bezüglich der PAVK hat die Knöchel-Arm-Index-Bestimmung, insbesondere bei Personen unter 60 Jahren, gegenüber anderen Methoden zum Nachweis einer subklinischen Atherosklerose, wie der sonographischen Ermittlung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, nur eine limitierte Sensitivität [15]. Eine Verminderung des Knöchel-Arm-Index auf Werte unter 0,9 bedeutet bereits einen beträchtlichen Zuwachs des jährlichen relativen Ereignisrisikos in der Größenordnung von 5–7 % bzw. des jährlichen absoluten Ereignisrisikos von 2,4–6 % [3, 15, 16]. Somit gehört jeder, bei dem – unabhängig vom klinischen Stadium – das Vorliegen einer atherosklerotischen PAVK nachgewiesen werden kann, prinzipiell einer Patientengruppe mit einem hohen Risiko an. Die frühzeitige Diagnose einer signifikanten PAVK – möglichst im präklinischen asymptomatischen Stadium – und die Einleitung adäquater systemischer präventiver Maßnahmen sollten daher eine erhebliche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ermöglichen. Mit dem Fortschreiten der Ischämiesymptomatik treten im klinischen Alltag allerdings zunehmend lokale therapeutische Maßnahmen mit dem Ziel der Symptomlinderung und, im Falle der kritischen Durchblutungsstörung, des Extremitätenerhalts in den Vordergrund (Abb. 1). Die Gliedmaßenamputation als *ultima ratio* zur Lebensrettung („leg for life“) ist wesentlich häufiger bei der akuten als bei der chronischen

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Markus Haumer, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: markus.haumer@akh-wien.ac.at

Ischämie indiziert. Die kritische Extremitätenischämie selbst bestimmt das weitere Schicksal der betroffenen Patienten in einem Ausmaß, das durch die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren kaum mehr weiter beeinflusst wird [17].

Daß dennoch im gegenwärtigen klinischen Alltag sowohl bei den Patienten als auch bei den behandelnden Ärzten das Krankheitsverständnis und das Vertrauen in den Erfolg präventiver Interventionen verbessert werden muß, wurde mehrfach belegt [18–21]. Im folgenden soll daher ein kurzer Über-

blick über neuere Studien und die geltenden Empfehlungen zur kardiovaskulären Prävention unter besonderer Berücksichtigung der PAVK gegeben werden.

■ Risikoverhalten und Lebensstil

Entscheidende Veränderungen im Lebensstil herbeizuführen, wie Verzicht auf Zigarettenkonsum, Umstellung der Ernährungsgewohnheiten oder Motivation zu körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion, zählt zu den mit Abstand wirksamsten und auch kostensparendsten kardiovaskulären therapeutischen Interventionen. Gerade diese „unspezifischen“ Maßnahmen entfalten – frei von unerwünschten Nebenwirkungen – ihr vielschichtiges Wirkungsspektrum nicht zuletzt gegenüber der komplexen Interaktion thrombogener Faktoren [22]. Die Umsetzung dieser Maßnahmen ist allerdings in der Praxis eine der schwierigsten ärztlichen Aufgaben überhaupt.

Rauchen

Die entscheidende Rolle des Zigarettenrauchens für die Entstehung der PAVK ist seit langem gut belegt und von der Bevölkerung – die vom „Raucherbein“ spricht – auch akzeptiert [23]. Weniger robust ist die Datenlage hinsichtlich der Progression der PAVK und fortgesetztem Rauchen [1, 24]. Mehrere Studien zur Verbesserung der schmerzfrei bzw. maximal bewältigbaren Gehstrecke durch Beendigung des Zigarettenkonsums können überhaupt nicht überzeugen [25, 26].

In einer jüngst erschienenen Analyse der Rauchgewohnheiten von über 3000 Infarktpatienten wurde gezeigt, daß Raucher ihr Risiko eines plötzlichen Herztodes durch die voll-

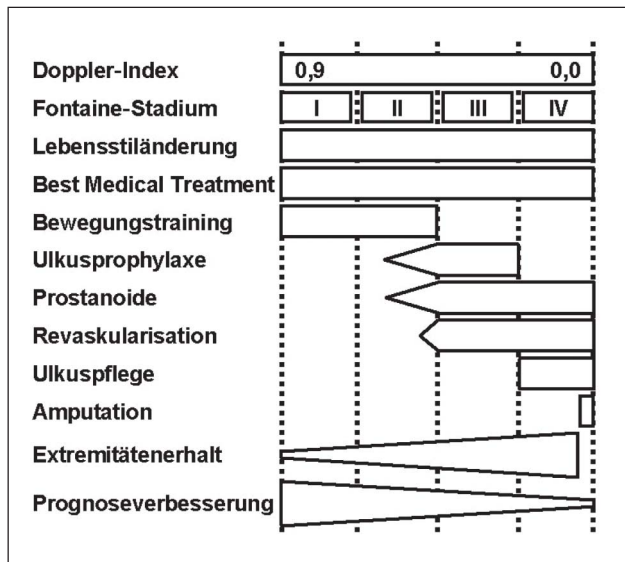


Abbildung 1: Schematische Darstellung des klinischen Stellenwerts systemischer und lokaler Maßnahmen im Sinne der stadiengerechten Therapie der PAVK zum Extremitätenerhalt und zur Verbesserung der Gesamtprognose

Tabelle 1: Vergleichende Übersicht von Interventionsstudien zur kardiovaskulären Risikoreduktion mit großen PAVK-Subgruppen

	CAPRIE [5]	HOPE [6]	HPS [7]
Studienteilnehmer (n)	19.185	9.297	20.536
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Ischämischer Schlaganfall • Myokardinfarkt • Symptomatische atherosklerotische PAVK 	<ul style="list-style-type: none"> • > 55 Jahre <u>und</u> • KHK, cAVK, PAVK in der Anamnese <u>oder</u> • Diabetes mellitus mit zumindest einem der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – Hypercholesterinämie – HDL-Mangel – Zigarettenrauchen – Mikroalbuminurie 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-Cholesterin ≥ 135 mg/dl <u>und</u> • KHK <u>oder</u> • „Nichtkoronare“ AVK • Diabetes mellitus • Behandelte Hypertonie
Definition der PAVK	<ul style="list-style-type: none"> • $DI \leq 0,85$ <u>und</u> • Claudicatio intermittens • Peripherer Gefäßeingriff • Periphere Angioplastie 	<ul style="list-style-type: none"> • $DI \leq 0,90$ • Claudicatio intermittens • PAVK in der Anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Claudicatio intermittens • Peripherer Gefäßeingriff • Periphere Angioplastie
Anzahl (n) und Anteil (%) der Studienteilnehmer mit PAVK	6.452 (33,6 %)	4.051 (43,6 %)	6.748 (32,9 %)
Studienintervention	75 mg Clopidogrel/die vs. 325 mg Aspirin/die	10 mg Ramipril/die vs. Placebo	40 mg Simvastatin/die vs. Placebo
Primärer Studienendpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt <u>und</u> • Schlaganfall <u>und</u> • Kardiovaskulärer Tod 	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt <u>und</u> • Schlaganfall <u>und</u> • Kardiovaskulärer Tod 	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt <u>und</u> • Schlaganfall <u>und</u> • Revaskularisation • Kardiovaskulärer Tod
Relative Risikoreduktion in der gesamten Studienpopulation (%)	8,7 % (95 %-CI: 0,3–16,5) Clopidogrel besser $p = 0,043$	22 % (95 %-CI: 14–30) Ramipril besser $p < 0,001$	24 % (95 %-CI: 19–28) Simvastatin besser $p < 0,0001$

CI = Konfidenzintervall, DI = Doppler-Index (Knöchel-Arm-Index), KHK = Koronare Herzkrankheit, cAVK = zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

ständige Aufgabe des Rauchens dem Risiko von Nichtraucherern angleichen können, während das adjustierte Risiko bei fortgesetztem inhalativem Tabakkonsum auf das 2,47fache (95 %-CI: 1,46–4,19) erhöht bleibt [27]. Critchley und Capewell ermittelten in einer Metaanalyse von 20 aus 665 Publikationen zur prognostischen Auswirkung des Raucherstatus nach Diagnose einer koronaren Herzerkrankung eine signifikante, immerhin 29–36%ige relative Reduktion des Mortalitätsrisikos durch konsequentes Nichtrauchen [28]. Der kardiovaskuläre Vorteil der Raucherentwöhnung kann schon nach relativ kurzer Zeit, nämlich nach zwei bis vier Jahren, lukriert werden, während das Karzinomrisiko noch etwa ein Jahrzehnt erhöht bleibt [29].

Zusammenfassend birgt eine erfolgreiche Raucherentwöhnung das wohl größte Potential zur Vermeidung harter kardiovaskulärer Endpunkte. Sie bringt aber möglicherweise nur eine geringe Verbesserung der Lebensqualität, was neben dem Suchtcharakter der Nikotinabhängigkeit den – in Anbetracht der Möglichkeiten bis dato letztlich geringen – Erfolg der meisten Entwöhnungsstrategien bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit erklären könnte [30, 31].

Ernährungsgewohnheiten

Die Ernährungsgewohnheiten haben direkte Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Plasma-Lipoproteinspiegel und den Blutdruck [13, 31]. Auf der Basis unabhängiger Studien wurden detaillierte Vorschläge für einen ausgewogenen Ernährungsplan zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Normalbevölkerung und bei Hochrisikogruppen erarbeitet [13, 32]. Eine gesunde Ernährung ist demzufolge bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder erhöhtem LDL-Cholesterin vielfältig und dem Energiebedarf angepasst. Bei einem maximal 30%igen Fettanteil der Gesamtenergie sollten gesättigte Fettsäuren weniger als 7 % der Kalorienmenge ausmachen und die Cholesterinmenge unter 200 mg pro Tag liegen. Diätpläne mit sehr niedrigem Fettanteil (< 15 % der Gesamtenergie) werden nicht generell empfohlen, da sie zu einem Mangel an essentiellen Fettsäuren führen, einen HDL-Mangel verstärken und gleichzeitig eine Erhöhung der Plasma-Triglyzeride und des Insulinspiegels begünstigen können. Weiters werden zumindest zwei Fischmahlzeiten pro Woche, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und ausreichend Ballaststoffe sowie eine Reduktion der täglichen Kochsalzzufuhr auf 6 g empfohlen. Der Alkoholkonsum sollte moderat sein, d. h. bei Frauen auf einen und bei Männern auf zwei Standarddrinks täglich beschränkt [13, 31, 32].

Körperliche Aktivität

Strukturiertes körperliches Training hat einen etablierten Stellenwert in der Behandlung der Claudicatio intermittens und kann die Geheleistung des Patienten und damit die Lebensqualität deutlich verbessern [2, 25, 33]. Das Ausmaß und die Wirkdauer zusätzlicher günstiger Einflüsse auf den Stoffwechsel und insbesondere die Modifikation des kardiovaskulären Risikos beim Patienten mit PAVK sind kaum untersucht. Bei Diabetikern, einer Gruppe mit vergleichbar hohem Risiko, senken körperliche Aktivität und eine gesteigerte kardiorespiratorische Fitneß die kardiovaskuläre Ereignisrate unabhängig von den anderen begleitenden Risikofaktoren [34].

■ „Best Medical Treatment“

Die Standardtherapie der PAVK sollte neben den therapeutischen Lebensstiländerungen immer auch eine medikamentöse Begleittherapie einschließen. An erster Stelle sind hier Antithrombotika, Lipidsenker, Antihypertensiva und eine optimale Diabetestherapie zu nennen [2, 10, 13, 31]. Die Anwendung dieser Wirkprinzipien sollte immer Vorrang vor einer pharmakologischen Behandlung der Claudicatio-Symptomatik durch Hämorrheologika oder, das in Österreich noch nicht verfügbare, Cilostazol haben.

Antithrombotika

Thrombozyten haben durch die Vermittlung akuter thrombotischer Komplikationen eine wesentliche Bedeutung für die Morbidität und Mortalität der arteriellen Verschlusskrankheit. Die Verordnung von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) zählt daher prinzipiell in jedem Stadium der PAVK zur Basistherapie, allerdings sind die einschlägigen Empfehlungen für die asymptotische PAVK ohne vorangegangenen Gefäßeingriff nicht eindeutig [35, 36]. Durch die Hemmung der Thrombozytenfunktion werden akute thrombotische Gefäßokklusionen um bis zu 25 % verhindert. Seit der letzten Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration [37], in der von 287 randomisierten Studien mit über 212.000 Patienten auch 42 Studien mit insgesamt 9706 PAVK-Patienten gesondert analysiert und mit über 144.000 Patienten verglichen wurden (Abb. 2), ist ein europäisches Konsensusdokument zur plättchenhemmenden Therapie bei PAVK erarbeitet worden [38]. Darin wurden Empfehlungen zur optimalen Therapie mit TFH in sieben unterschiedlichen Szenarien der PAVK formuliert: Alle Patienten mit Claudicatio intermittens (Szenario 1), einer kritischen Ischämie (Szenario 2) oder nach einer vorangegangenen Gefäßintervention (Szenario 3) sollen eine Langzeittherapie mit 75–325 mg Aspirin oder 75 mg Clopidogrel täglich erhalten. Fünf Tage vor elektiven gefäßchirurgischen Eingriffen (Szenario 4) sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Clopidogrel erwogen werden; Aspirin soll in dieser Situation nur bei einer besonderen Erhöhung des Blutungsrisikos unterbrochen werden. Nach Anlage eines infrainguinalen Venenbypasses ist die orale Antikoagulation zur Okklusionsprophylaxe eine akzeptable Alternative. Auch

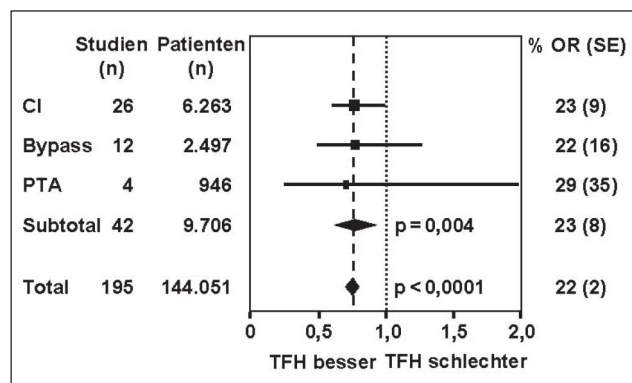


Abbildung 2: Relativer Effekt der Thrombozytenfunktionshemmung (TFH) auf vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) in unterschiedlichen Kategorien der PAVK (CI = Claudicatio intermittens, PTA = perkutane transluminale Angioplastie) im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe und der Gesamtheit einer an Hochrisikopatienten erstellten Metaanalyse (modifiziert nach [36])

Patienten mit abdominellen Aortenaneurysmen und PAVK (Szenario 5) sollen TFH erhalten, bei Aneurysmapatienten ohne PAVK sollte eine solche Therapie ernsthaft erwogen werden. Bei Patienten mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen unter TFH-Therapie (Szenario 6) soll ein Wechsel auf einen anderen TFH (z. B. Clopidogrel statt Aspirin), eine Kombination von TFH (z. B. Clopidogrel und Aspirin) oder eine Umstellung auf eine Antikoagulanzenztherapie erfolgen. Patienten, die Aspirin einnehmen, sollten nichtsteroidale Antirheumatika (inklusive selektive COX-2-Inhibitoren), vor allem im Falle einer gleichzeitig bestehenden Niereninsuffizienz, meiden. Bei Notwendigkeit einer Kombinationsbehandlung mit TFH und nichtsteroidalen Antirheumatika (Szenario 7) sollte entweder Aspirin in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer oder Clopidogrel anstelle von Aspirin verordnet werden.

Lipidsenker

In einer Fall-Kontroll-Studie konnten Ridker et al. nachweisen, daß ein höherer Gesamtcholesterin- und Triglyzeridspiegel neben einem erniedrigten HDL-Spiegel, nicht aber der Lp(a)-Spiegel, bei je 140 nach Alter und Rauchgewohnheiten übereinstimmenden Teilnehmern an der Physicians' Health Study das Auftreten typischer klinischer Symptome der PAVK oder die Notwendigkeit einer peripheren Revaskularisation vorhersagen kann [39].

Dabei lag das adjustierte relative Risiko in der jeweils obersten Quartile im Vergleich zur untersten für Gesamtcholesterin bei 3,1 (95 %-CI: 1,5–6,5), für LDL-Cholesterin bei 2,2 (95 %-CI: 1,1–4,7), für Triglyzeride 2,8 (95 %-CI: 1,3–5,9) und für den Quotienten aus Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin sogar bei 3,9 (95 %-CI: 1,7–8,6) [39]. Gemäß den Richtlinien des nordamerikanischen National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III) gilt die PAVK als KHK-Risikoäquivalent, das ein aggressives Lipidmanagement mit dem erklärten Ziel einer Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl durch eine therapeutische Lebensstiländerung und eine medikamentöse Therapie rechtfertigt [13]. Das Therapieziel wurde somit im Vergleich zum Vorgängerdokument – das dem TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) zur optimalen Behandlung der PAVK zugrunde lag – etwas nach unten adjustiert [2]. Diese Empfehlung steht nach der zwischenzeitlichen Veröffentlichung der Heart Protection Study sowie der ASCOT-Studie auf relativ gut abgesichertem Boden [7, 8]. Die in diese beiden Studien eingeschlossenen Patienten wurden nicht primär wegen ihrer Lipidwerte, sondern vielmehr aufgrund ihres kardiovaskulären Risikos ausgewählt. Studien, die das Ausmaß des protektiven Effekts der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad der PAVK oder dem Knöchel-Arm-Index zeigen, stehen allerdings aus. Erst auf Basis dieser Daten kann die Kosteneffektivität der Statintherapie bei Patienten mit PAVK sicher ermittelt werden [40]. Es ist denkbar, daß sich nicht nur die Indikation zur Statintherapie vom Cholesterinspiegel zum kardiovaskulären Risiko *per se* verschieben und der durch ein Statin tatsächlich erreichte Cholesterinspiegel im Interesse einer möglichst breiten Anwendung der Statine an Bedeutung verlieren wird [41].

Eine vor der Veröffentlichung der letztgenannten Statin-Studien durchgeführte Metaanalyse von sieben an insgesamt

698 Patienten mit PAVK randomisiert kontrolliert durchgeführten Untersuchungen zeigte keinen signifikanten Einfluß der Lipidsenkung auf das Überleben [42]. Zur detaillierten Analyse des Nutzens von Statinen für den Patienten mit PAVK sei auf die Übersicht von Haider und Baghestanian („HMG-CoA-reductase inhibitors/statins: an improvement for patients suffering from peripheral vascular disease“) in diesem Themenheft verwiesen [43].

Trotz der Rolle des HDL-Cholesterins und der Triglyzeride für die Entstehung der PAVK haben die Nikotinsäurederivate und Fibrate zur kardiovaskulären Ereignisreduktion im Vergleich zu den Statinen an Bedeutung verloren. In früheren kleinen, teilweise randomisiert und placebokontrolliert durchgeführten Studien konnte zwar angiographisch neben einer verzögerten Progression auch eine Regression atherosklerotischer Wandveränderungen der Arteria femoralis nachgewiesen werden [44–46], aber der erhoffte Nachweis einer Reduktion der Mortalität durch Bezafibrat blieb in einer an 1568 Männern mit PAVK durchgeführten Studie aus [47].

Antihypertensiva

Die arterielle Hypertonie gilt als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung der PAVK und diese somit als Endorganschaden, der einen Behandlungsbeginn unmittelbar nach Diagnosestellung begründet [2, 31]. Die klinische Untersuchung des Hypertonikers mit PAVK sollte immer auch den Ausschluß einer sekundären Hypertonie durch eine atherosklerotische Nierenarterienstenose zum Ziel haben. Während die Bedeutung der Hypertonie für das Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko unbestritten ist, ist der Vorteil einer rigorosen antihypertensiven Therapie beim Patienten mit PAVK noch kaum belegt [2, 48].

Grundsätzlich sind Präparate aller Substanzklassen zur Behandlung des Hypertonikers mit PAVK geeignet [31]. Die Wahl des geeigneten Antihypertensivums oder, häufiger, einer antihypertensiven Kombinationsbehandlung richtet sich im wesentlichen nach den bestehenden Begleiterkrankungen, wie KHK, Diabetes, Nieren- oder Herzinsuffizienz. In einer rezent publizierten *Post-hoc*-Analyse der ABCD (Appropriate Blood-Pressure Control in Diabetes)-Studie wurde gezeigt, daß eine intensivierte Therapie mit Enalapril oder Nisoldipin bei Diabetikern mit einem Knöchel-Arm-Index < 0,9 eine signifikante Reduktion eines Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod von 38,7 % auf 13,6 % ermöglicht. Durch die intensive Therapie, mit der über vier Jahre hindurch ein mittlerer Blutdruck von 128/75 mmHg erzielt wurde, konnte sogar eine vollständige Aufhebung der inversen Beziehung zwischen Knöchel-Arm-Index und dem Ereignisrisiko erreicht werden, während diese Beziehung in der moderat behandelten Kontrollgruppe mit einem mittleren Blutdruck von 137/81 mmHg bestehen blieb [49].

Eine mögliche nachteilige Auswirkung auf die periphere Durchblutung, insbesondere eine Verkürzung der schmerzfreien oder der absoluten Gehstrecke durch eine Therapie mit Betablockern, ist laut einer sorgfältigen Metaanalyse von 11 randomisierten kontrollierten Studien durch Radack und Deck nicht zu befürchten [50]. Dieser Einschätzung stehen neuere Erfahrungen aus der UKPDS-Studie gegenüber: Die antihypertensive Therapie wurde bei 15 (3,9 %) von 358 mit Atenolol behandelten Diabetikern wegen Claudicatio intermittens

oder einem Kältegefühl in den Füßen, nicht aber in der mit Captopril behandelten Patientengruppe ($n = 400$), abgesetzt ($p < 0,0001$) [51]. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der peripheren vaskulären Komplikationen – Amputation oder Tod – durch PAVK konnte jedoch weder im Vergleich zwischen diesen beiden Antihypertensiva noch im Vergleich zwischen einer scharfen (144/82 mmHg) oder einer milderen Blutdruckeinstellung (154/87 mmHg) – jedenfalls durchwegs höhere Blutdruckwerte als in der zuvor angeführten ABCD-Studie – beobachtet werden [51, 52]. Vorsicht gegenüber übermäßiger Blutdrucksenkung und damit einer Reduktion der *vis a tergo* mag lediglich bei Patienten mit einer schweren Extremitätenischämie ohne Option auf eine Revaskularisation geboten sein [2]. Vielfach ist gerade bei dieser Patientengruppe eine Betablockertherapie aus kardialer Indikation zur Verbesserung der Pumpfunktion und Infarkt- oder Arrhythmieprophylaxe wünschenswert. So konnte bei Patienten mit hohem kardialen Risiko für die perioperative Betablockade bei großen peripheren Gefäßeingriffen ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich perioperativer kardialer Ereignisse und Tod nachgewiesen werden [53].

Bei Patienten mit Extremitätenischämie auf der Basis einer vasospastischen Genese der Durchblutungsstörung sollte auf Betablocker grundsätzlich verzichtet werden. Unabhängig von der Blutdrucksenkung bewirkte der ACE-Hemmer Ramipril in einer Dosierung von 10 mg/die in der HOPE-Studie eine eindrucksvolle und hochsignifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod von 22 % (95 %-CI: 0,70–0,86). Bei den 4051 Hochrisikopatienten (44 %) mit PAVK trat dieser Endpunkt bei 22 % gegenüber 14,3 % bei Patienten ohne PAVK ein. Der protektive Effekt von Ramipril gegenüber Placebo war zwar innerhalb dieser Subgruppe, jedoch nicht im Vergleich zur Gruppe ohne PAVK, statistisch signifikant [6].

Diabetestherapie

Der Diabetes mellitus steht in Dauer und Ausprägung in direkter Beziehung zu Inzidenz und Schweregrad der PAVK [2, 54]. Klinisch stehen im Vergleich zu Nichtdiabetikern der wesentlich häufiger symptomatische und deutlich raschere Erkrankungsverlauf sowie der infrapopliteale Verteilungstyp mit einem deutlich erhöhten Amputationsrisiko im Vordergrund. Trotz dieser eindeutigen Assoziationen ist die Evidenz für einen relevanten Stellenwert der Diabetestherapie im Hinblick auf PAVK und makrovaskuläre Ereignisse limitiert. Eine intensiviertere Diabetestherapie kann wohl die kardiovaskuläre Ereigniswahrscheinlichkeit reduzieren, hat aber keinen entscheidenden Einfluß auf periphere vaskuläre Ereignisse [55]. Wahrscheinlich wird die Erwartung, daß eine ausschließliche Normalisierung des Blutzuckerspiegels bereits zu einer vollständigen Risikoreduktion führt, den komplexen Mechanismen und Interaktionen der diabetischen Stoffwechsellage nicht gerecht. Interessanterweise sind es häufig die begleitend durchgeführten Interventionen, die den Diabetiker in besonderem Maße vom Best Medical Treatment profitieren lassen [56]. In der Steno-2-Studie beispielsweise, in der durch eine multifaktorielle therapeutische Intervention nach 7,8 Jahren eine 53%ige kardiovaskuläre Risikoreduktion erreicht werden konnte, erhielten nur jene Patienten mit PAVK Aspirin, die der intensivierten Behandlungsgruppe zugeordnet waren [57]. In

einzelnen Studien schnitten Diabetiker durch eine Statintherapie mit Simvastatin, eine ACE-Hemmer-Therapie mit Ramipril oder eine Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel im Vergleich zur Kontrollgruppe jeweils besser ab als Nichtdiabetiker [58–60].

■ Zusammenfassung

Die PAVK ist keineswegs eine harmlosere Manifestationsform der Atherosklerose als die koronare oder die zerebrale arterielle Verschußkrankheit. Dennoch steht die klare Notwendigkeit einer aggressiven Risikoreduktion durch allgemeine Lebensstiländerung und Best Medical Treatment zur Verbesserung der Prognose gerade bei Patienten mit PAVK in eindeutigem Gegensatz zur gegenwärtigen klinischen Praxis. Die gezielte und frühzeitige Anwendung der bereits bestehenden und ausreichend erprobten Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften zur kardiovaskulären Risikoreduktion sollte daher zur Erzielung eines größtmöglichen Nutzens forciert werden.

Literatur

1. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: Risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 123–37.
2. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. *J Vasc Surg* 2000; 31: S1–S296.
3. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Br Med J* 1996; 313: 1440–4.
4. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 538–45.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
8. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–97.
10. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.
11. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981; 282: 1847–51.
12. van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, Erkelens DW, Grobbee DE. Primary and secondary prevention in cardiovascular disease: an old-fashioned concept? *J Int Med* 2002; 251: 301–6.
13. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Project (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486–97.
14. Genest J, Pedersen TR. Prevention of cardiovascular ischemic events: high-risk and secondary prevention. *Circulation* 2003; 107: 2059–65.
15. Redberg RF, Vogel RA, Criqui HH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. 34th Bethesda Conference: Task force #3 – What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1886–98.
16. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119–28.
17. The i.c.a.i. Group (gruppo di studio dell'ischemia cronica critica degli arti inferiori). Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 91–5.

18. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2157–62.
19. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 1317–24.
20. Mukherjee D, Lingam P, Chetcuti S, Grossman PM, Moscucci M, Luciano AE, Eagle KA. Missed opportunities to treat atherosclerosis in patients undergoing peripheral vascular interventions: insights from the University of Michigan Peripheral Vascular Disease Quality Improvement Initiative (PVD-QI2). *Circulation* 2002; 106: 1909–12.
21. Burns P, Lima E, Bradbury AW. Second best medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 400–4.
22. Lee KW, Lip GY. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2368–92.
23. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predictors of early disease in the lower limbs. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 109–17.
24. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 1: 402–8.
25. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, ten Cate JW, Hettiariachi R, Prandoni P, Girolami A, Büller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftrolyl. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337–45.
26. Wolosker N, Nakano L, Rosoky RA, Puech-Leão P. Evaluation of walking capacity over time in 500 patients with intermittent claudication who underwent clinical treatment. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2296–300.
27. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H, for the Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2301–5.
28. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 86–97.
29. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213–7.
30. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 341–7.
31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LE, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *The JNC 7 Report. J Am Med Assoc* 2003; 289: 2560–72.
32. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St. Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. Circulation* 2000; 102: 2284–99.
33. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941–51.
34. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.
35. Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 193–206.
36. Hirschl M. Antithrombotische Therapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *J Kardiologie* 2003; 10: 152–6.
37. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
38. Peripheral Arterial Diseases Antiplatelet Consensus Group. Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Consensus statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 1–6.
39. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2481–5.
40. Hirsch AT, Gotto AM Jr. Undertreatment of dyslipidemia in peripheral arterial disease and other high-risk populations: an opportunity for cardiovascular disease reduction. *Vasc Med* 2002; 7: 323–31.
41. Sheperd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 2002; 359: 2271–3.
42. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000123.
43. Haider DG, Baghestanian M. HMG-CoA-reductase inhibitors/statins: an improval for patients suffering from peripheral vascular disease. *J Kardiologie* 2004; 11: 73–8.
44. Duffield RG, Lewis B, Miller NE, Jamieson CW, Brunt JN, Colchester AC. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. A randomised controlled trial. *Lancet* 1983; 2: 639–42.
45. Olsson AG, Ruhn G, Erikson U. The effect of serum lipid regulation on the development of femoral atherosclerosis in hyperlipidaemia: a non-randomized controlled study. *J Intern Med* 1990; 227: 381–90.
46. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, Shirocore AM, Wickham EC. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 438–47.
47. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease. *Br Med J* 2002; 325: 1139–43.
48. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–21.
49. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial occlusive disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753–6.
50. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–76.
51. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713–20.
52. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
53. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–94.
54. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 2570–81.
55. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 405–12.
56. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease. The glucose paradox? *Circulation* 2002; 106: 2760–3.
57. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
58. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
59. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
60. 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.

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](#)