

### **3. Einleitung**

Die Atherosklerose kann als ein multifaktorieller, entzündlicher und degenerativer Gefäßwandprozess mit progressiver Gefäßlumenobstruktion verstanden werden. Neben einem isolierten vaskulären Befall, wie z.B. der koronaren Herzerkrankung, sind häufig weitere Gefäßprovinzen wie der zerebro-, reno-, mesenterial-, aortal- oder peripher-vaskuläre Kreislauf gleichzeitig betroffen. Hierdurch wird der systemische Charakter der Erkrankung deutlich.

Aus epidemiologischer Sicht führt die koronare Herzerkrankung als die klinisch bedeutsamste Manifestationsform der Atherosklerose bis heute die Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik weitweit an und unterstreicht damit ihre immense sozioökonomische Bedeutung. Man schätzt, dass mehr als 25 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika an mindestens einer klinischen Manifestationsform der Atherosklerose erkrankt sind und dass darüber hinaus bei einer noch größeren Anzahl von Patienten die Atherosklerose ursächlich für ein folgendes, klinisch relevantes, kardiovaskuläres Ereignis in Betracht gezogen werden muss.

Klinische und molekular-biologische Forschungsschwerpunkte waren innerhalb der letzten Dekaden fokussiert auf die koronare Atherosklerose. Durch die Entwicklung von Programmen mit dem Ziel einer Verbesserung von Prävention und Therapie, begründet auf ein besseres pathophysiologisches Verständnis, konnte ab den 60iger Jahren ein stetiger Rückgang der Mortalität erzielt werden. Voraussetzung hierfür waren präventive medikamentöse Therapieansätze als auch innovative interventionelle Behandlungsmöglichkeiten. Trotz dieser Erfolge machen neue epidemiologische Forschungsergebnisse darauf aufmerksam, dass der Stellenwert der Atherosklerose bis in das Jahr 2020 weltweit sogar noch zunehmen wird. Aufgrund einer veränderten Altersstruktur werden die koronare Herzerkrankung und die nicht-koronare atherosklerotische Gefäßerkrankung auch in der Zukunft die Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik, noch vor den malignen Neuerkrankungen oder Infektionserkrankungen anführen.

Im Unterschied zur koronaren Herzerkrankung wird die prognostische und therapeutische Bedeutung der nicht-koronaren Atherosklerose, insbesondere bei multivaskulärer Manifestation, häufig unterschätzt. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ist für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit 4-fach erhöht, einen Myokardinfarkt, 2 bis 3-fach erhöht, einen

ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Die renovaskuläre Atherosklerose kann begleitet sein von einer therapierefraktären Hypertonie und oder einer Einschränkung der exkretorischen Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen mit Nierenersatztherapie. Sie ist darüber hinaus mit der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz assoziiert. Die nicht-koronare atherosklerotische Gefäßerkrankung kann deshalb als Markererkrankung für eine hohe kardiovaskuläre Morbidität bezeichnet werden und gilt als führende Ursache für die kardiovaskuläre Mortalität im Allgemeinen.

Aus kardiologischer Sicht wird die nicht-koronare Atherosklerose in den nächsten Jahren erheblich an Bedeutung gewinnen. Da für die meisten Patienten mit renovaskulärer Atherosklerose, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder zerebrovaskulärer Insuffizienz die koronare Herzerkrankung weiterhin die erste Manifestationsform der Atherosklerose sein wird, die diagnostiziert wird, sollte der Kenntnisstand über Prävalenz, Bedeutung und insbesondere der Therapie der nicht-koronaren Atherosklerose intensiviert werden. Aufgrund eines umfassenderen, klinisch und wissenschaftlich besseren Verständnisses der Atherosklerose als einer systemischen Gefäßerkrankung mit multivaskulärer Ausprägung, müssen Behandlungsmöglichkeiten etabliert werden, die dem Prinzip des multiterritorialen Befalls der Atherosklerose Rechnung tragen. Dabei sollte das Ziel eines multivaskulären Therapieansatzes für die koronare Atherosklerose sein, das Risiko für einen Herzinfarkt oder die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu minimieren. Für Patienten mit nicht-koronarer Atherosklerose steht die Reduktion des Apoplex, die Senkung der Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie und die Verbesserung des funktionellen Status bei Claudicatio intermittens bzw. die Prävention eines drohenden Extremitätenverlustes bei der PAVK im Vordergrund. Die Bemühungen für den Erhalt der vaskulären Gesundheit zielen daraufhin ab, dass das ereignisfreie Überleben und damit die Prognose der Patienten insgesamt verbessert werden. Im Zuge dieser wachsenden Bedeutung der multivaskulären Gesundheit werden multiterritoriale interventionelle Behandlungsstrategien zunehmend einen zentralen Stellenwert in der Therapie kardiologischer Patienten einnehmen.

### **3.1. Prävalenz und Bedeutung der nicht-koronaren Atherosklerose**

#### **3.1.1. Zerebrovaskuläre Atherosklerose**

1990 starben weltweit über 28 Millionen Menschen an nicht übertragbaren Erkrankungen, davon erlitten 4.4 Millionen Menschen einen tödlichen Schlaganfall.<sup>(1)</sup> Damit nahm der Apoplex nach der ischämischen Herzerkrankung Platz zwei in der weltweiten Mortalitätsstatistik ein.<sup>(1)</sup> Unter Berücksichtigung groß angelegter epidemiologischer Gesundheitsstudien wird in den nächsten 25 Jahren trotz Verbesserung in der Prävention hier keine Abnahme der absoluten Inzidenz zu erwarten sein.<sup>(1)</sup> Im Gegenteil, die Zunahme der Altersstruktur der Bevölkerung lässt einen Anstieg der Mortalitätsinzidenz erwarten.<sup>(1)</sup>

Ungefähr 85% der Schlaganfälle sind ischämischer Natur. Von diesen wiederum sind ca. 60% ursächlich atherothrombotisch.<sup>(2)</sup> Die zerebrovaskuläre Atherosklerose macht ungefähr 20% aller Schlaganfälle aus. Aus den Framingham Heart-Daten kann die Prävalenz geschlechtsspezifisch, altersabhängig, nach ethnischer Zugehörigkeit und Risikofaktoren differenziert werden. 47% bzw. 37% aller untersuchten Frauen oder Männer im mittleren Alter von 75 Jahren wiesen Carotisstenosen auf. In 10% der Fälle war der Schweregrad der Stenosen größer als 40% (41-60%). Von den traditionellen Risikofaktoren der Atherosklerose waren insbesondere das Alter, Nikotinkonsum, erhöhter systolischer Blutdruck, hohes Cholesterin und vermehrter Alkoholenuss die bedeutsamsten Prädiktoren.<sup>(3)</sup> Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei 9% aller Männer und 7% aller Frauen im Alter von 75 Jahren Stenosen der Arteria carotis  $\geq 50\%$  vorliegen, im Unterschied zu  $< 1\%$  im Alter von 50 Jahren.<sup>(3)</sup>

Der Zusammenhang zwischen zerebrovaskulärer Atherosklerose und Apoplex ist seit längerem durch randomisierte, chirurgische Interventionsstudien bekannt.<sup>(4,5)</sup> In der NASCET-Studie (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) trat in 26% der Fälle ein Schlaganfall innerhalb von 2 Jahren in der konservativen Behandlungsgruppe bei Patienten mit symptomatischer Stenose der Arteria carotis interna  $> 70\%$  ein.<sup>(5)</sup> Neben dem Stenosegrad ist dabei die Symptomatik der zerebrovaskulären Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall steigt von 19% auf über 27% für symptomatische Stenosen innerhalb von 5 Jahren mit einer Zunahme des Stenosegrades von  $< 50\%$  auf  $> 90\%$  Lumenreduktion.<sup>(6)</sup> Für asymptomatische Patienten liegt das Risiko bei gleichem Stenosegrad bei 7.8% bzw. steigt auf 18.5% bei einer Lumenobstruktion

von 94%.<sup>(6)</sup> Möglicherweise kann von einem niedrigeren Risiko ausgegangen werden, einen Schlaganfall zu erleiden, wenn nur Patienten mit asymptomatischer Stenose betrachtet werden. In der ACAS-Studie wiesen Patienten mit einem Stenosegrad  $\geq 60\%$  ohne Symptomatik der Carotisstenose ein Risiko von 5% innerhalb von 2 Jahren auf, einen Apoplex zu bekommen.<sup>(7)</sup> Die Betrachtung von symptomatischen und asymptomatischen Stenosen innerhalb eines Patienten wie in der NASCET-Studie könnte für den Unterschied des Risikos verantwortlich sein.<sup>(6)</sup> Festgehalten werden muss auch, dass eine Differenzierung von kardioembolischem oder lakunärem Schlaganfall bei asymptomatischer zerebrovaskulärer Atherosklerose Schwierigkeiten bereiten kann. Es wird vermutet, dass 45% aller Schlaganfälle bei Asymptomatik hierauf zurückzuführen sind.<sup>(6)</sup>

Die Prävalenz der zerebrovaskulären Atherosklerose ist darüber hinaus auch mit kardialen Ereignissen assoziiert und kann deshalb als wichtige kardiovaskuläre Markerkrankung charakterisiert werden. Die ultrasonographische Wanddickenmessung der Intima-Media der Arteria carotis communis gilt mittlerweile als prädiktiver Surrogatparameter für künftige kardiovaskuläre Ereignisse. In Abhängigkeit der Intima-Media-Dicke steigt das Risiko für Patienten, die initial klinisch keine Atherosklerose aufwiesen, einen Myokardinfarkt oder Apoplex zu erleiden, innerhalb von 7 Jahren auf über 25%, im Unterschied zu  $< 5\%$  mit geringer Wanddicke.<sup>(8)</sup> Dies belegt, dass die zerebrovaskuläre Atherosklerose neben dem Schlaganfall signifikant mit der koronaren Atherosklerose assoziiert ist, und dies verdeutlicht den Zusammenhang zwischen koronarer und nicht-koronarer Atherosklerose.

### **3.1.2. Aortale Atherosklerose**

Unter dem Begriff der aortalen Atherosklerose versteht man das abdominale Aortenaneurysma, das aortale intramurale Hämatom oder Atherom und die periphere Atheroembolisation. Somit umfasst die aortale Atherosklerose mehrere klinische Syndrome, die isoliert oder koinzident auftreten können. Im Unterschied hierzu ist die thorakale Aortendissektion normalerweise nicht mit der aortalen Atherosklerose assoziiert und kann deshalb von letzterer differenziert werden.

Die Prävalenz des abdominalen Aortenaneurysmas ist abhängig vom Alter (50-79 Jahre) und Geschlecht und variiert in Autopsiestudien zwischen 1 und 5% (Frauen vs. Männer).<sup>(9)</sup> In der grossen klinischen ADAM-Studie konnten diese Prävalenzwerte

von 4.3% für Männer und 1% für Frauen für Patienten zwischen 50 und 79 Jahren bestätigt werden, wenn ein cut-off-Wert für das Vorhandensein eines Aneurysmas von  $\geq 3$  cm festgelegt wurde.<sup>(10)</sup> Nur ein kleiner Teil der Patienten wies Aneurysmen  $\geq 4$  cm im Durchmesser auf.<sup>(10)</sup>

Bei einem Überschreiten des Durchmessers des Aneurysmas  $\geq 6$  cm muss in 25% d.F. pro Jahr mit einer akuten Ruptur gerechnet werden. Auffällig ist, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prävalenz des abdominalen Aortenaneurysmas und der kardiovaskulären Mortalität besteht, unabhängig von der Rupturgefahr des Aneurysmas.<sup>(11)</sup> Diese Assoziation besteht auch für die aortale Plaque. Das Vorhandensein der sog. „stillen“ Atherosklerose liegt in Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv bei 8% und kann bis auf 90% bei einer bestehenden koronaren Atherosklerose zunehmen.<sup>(2,12)</sup> Dabei stellen komplexe Plaques (Protrusion des Atheroms) ein deutliches Embolierisiko dar (33% innerhalb von 2 Jahren), und die Prävalenz ist altersabhängig.<sup>(13,14,15)</sup> Aus der Framingham-Studie ist zusätzlich bekannt, dass die Kalzifizierung der aortalen Wand das Risiko für den kardialen Tod um den Faktor 2 bis 7 vor allem bei jüngeren Patienten erhöht.<sup>(16,17)</sup> Hiermit wird die enge Korrelation zwischen aortaler Atherosklerose und kardialer Morbidität und Mortalität ähnlich wie bei der zerebrovaskulären Atherosklerose deutlich.

### **3.1.3. Renovaskuläre Atherosklerose**

Die Mangelversorgung der Niere durch eine Reduktion des renalen Blutflusses mit konsekutiver Ischämie kann durch jede Form der Obstruktion der Nierengefäße ausgelöst werden. Neben entzündlichen Gefäßwandveränderungen, Dissektionen, Tumoren, oder der fibromuskulären Dysplasie muss die renovaskuläre Atherosklerose ursächlich als häufigste Form der renalen Obstruktion angesehen werden.<sup>(18,19)</sup> Die Besonderheit der renovaskulären Atherosklerose erklärt sich aus dem Zusammenhang zwischen anatomischer Gefäßwandläsion und deren potentieller klinischer Auswirkung. Die Obstruktion der Nierengefäße kann einerseits stumm, als isolierte Erkrankung der Arteria renalis (renovaskuläre Erkrankung) im Rahmen der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen vorgefunden werden. Andererseits kann sie klinisch als sekundäre arterielle Hypertonie (Volumen- oder Renin-abhängiger arterieller Hypertonus), oder als progrediente exkretorische Nierenfunktionsstörung (ischämische Nephropathie) auffällig werden. Häufig können

beide klinischen Syndrome gleichzeitig vorliegen.<sup>(18)</sup> Nicht zuletzt muss sie als Ursache für eine akute oder progrediente linksventrikuläre Auswurfunktionsstörung in Betracht gezogen werden, für einen Schlaganfall oder generell als ein Risikofaktor für den beschleunigten Verlauf der Atherosklerose.<sup>(20,21)</sup> Diese Interaktion zwischen morphologischer Läsion und potentiell klinischen Syndrom verdeutlicht die Komplexität und die Bedeutung der renovaskulären Atherosklerose.

Die Prävalenz wird in der Gesamtbevölkerung innerhalb der Literatur unterschiedlich häufig angegeben.<sup>(22,23)</sup> Dies begründet sich einerseits aus der diagnostischen Schwierigkeit, die asymptomatische renovaskuläre Erkrankung zu identifizieren; andererseits resultieren viele Literaturangaben von selektionierten Populationen mit Risikofaktoren für die renovaskuläre Atherosklerose (wie z.B. essentielle arterielle Hypertonie oder koronare bzw. periphere Atherosklerose), und sie repräsentieren damit nicht die allgemeine Bevölkerung.<sup>(19)</sup> Dies bedeutet, dass die exakte Bestimmung der Prävalenz vermutlich erst möglich werden wird, wenn die Diagnostik der renovaskulären Atherosklerose durch einfache, exakte und nicht kostenintensive Screening-Tests zur Verfügung steht.

Ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist der Schweregrad der Lumenobstruktion, der vorliegen muss, damit die renovaskuläre Atherosklerose diagnostiziert werden kann. Im Allgemeinen werden Stenosegrade von  $\geq 50\%$  Durchmesserreduktion als relevant angesehen.<sup>(19,24,25)</sup> Die Bestimmung einer bedeutsamen ostialen Nierenarterienstenose unterliegt zusätzlich methodischen Limitationen, sodass die angiographische Schweregradbeurteilung für die Indikation zur Revaskularisation für diese besondere anatomische Form der Atherosklerose mitunter nicht herangezogen werden kann.<sup>(24)</sup>

Aus klinischer Sicht definiert im Allgemeinen die bestehende arterielle Hypertonie und/oder die Einschränkung der exkretorischen Nierenfunktion bei einer Nierenarterienstenose die Relevanz der renovaskulären Erkrankung. Mitunter kann idealerweise nicht-invasiv die hämodynamische Bedeutung der Nierenarterienstenose getestet werden. Häufig bestätigt aber erst die Verbesserung der Blutdruckwerte und/oder der Nierenfunktion nach durchgeführter Revaskularisation die Diagnose einer initial klinisch manifesten renovaskulären Erkrankung. Einschränkend muss festgehalten werden, dass die klinische Definition der renovaskulären Erkrankung und ihres Therapierfolges unterschiedlich in der Literatur

bewertet wird.<sup>(19,26)</sup> Letztendlich spiegelt sich hierin die Schwierigkeit der Diagnosestellung und des Therapiemanagements wieder.

Viele Prävalenzdaten stammen aus selektionierten Autopsiestudien und sehen die Häufigkeit der renovaskulären Atherosklerose zwischen 4.3% und 53%.<sup>(19,27)</sup> Dabei zeigte sich, dass insbesondere das Alter ein entscheidender Risikofaktor für das Vorhandensein der Erkrankung darstellt (<60 Jahre 5.5% vs. 16.5% >60 Jahre) mit einer deutlichen Zunahme bis 86% für Patienten älter als 80 Jahre.<sup>(19)</sup>

Epidemiologisch-angiographische Studien wurden im Rahmen von Untersuchungen zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bzw. koronaren Herzerkrankung erhoben. In Abhängigkeit der zugrunde liegenden Grunderkrankung weisen Patienten mit Verdacht auf abdominelle Aortenaneurysmen in 16-38% d.F. eine relevante Nierenarterienstenose oder einen Nierenarterienverschluss auf, 14-38% der Patienten mit koronarer Herzkrankung bzw. 22-45% der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.<sup>(19,28,29)</sup> Die Mehrzahl der Stenosen findet sich aorto-ostial bzw. innerhalb der ersten proximalen 10 mm der Nierenarterie. In 4 % der Fälle liegen bilaterale Stenosen vor. Auch Patienten mit Herzinsuffizienz haben in bis zu 34% d.F. vermehrt Nierenarterienstenosen. Diese Patienten haben im Vergleich zum Normalkollektiv erhöhte Serumkreatininwerte (2.8 vs. 1.9 mg/dL) als Ausdruck einer bereits vorliegenden Nierenfunktionsstörung, und häufiger liegt eine PAVK vor (31% vs. 9%).<sup>(30)</sup> Dabei fällt eine deutliche Assoziation mit atherosklerotischen Risikofaktoren auf, wie z.B. mit Nikotinabusus, Lipidstoffwechselstörung, arterieller Hypertonie oder auch dem Alter der Patienten.<sup>(27)</sup>

Unabhängige Risikofaktoren für das Vorhandensein einer relevanten Nierenarterienstenose konnten wie oben bereits angeführt identifiziert werden, wobei insbesondere das Alter, weibliches Geschlecht, die relevante koronare Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz und die PAVK überzufällig häufig mit der renovaskulären Atherosklerose assoziiert waren.<sup>(27,31)</sup> Interessanterweise war in diesen Studien die arterielle Hypertonie kein determinierender Faktor.<sup>(30,32)</sup>

Neben der koronaren Herzerkrankung stellen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine weitere wichtige Risikogruppe dar. Diese häufig älteren Patienten spiegeln durch das Zusammenspiel von potenziell eingeschränkter Nierenperfusion und der Notwendigkeit der medikamentösen Renin-Angiotensin-Blockade mit potentiell weiterer Abnahme der exkretorischen Nierenfunktion die Komplexität der Erkrankung eindrucksvoll wieder, ein Zusammenhang, der bereits in

der ELITE-Studie auffällig wurde.<sup>(33)</sup> Hierdurch kann vermutet werden, dass die renovaskuläre Erkrankung in der Pathogenese der Herzinsuffizienz zumindest teilweise beteiligt sein kann und dass darüber hinaus durch eine interventionelle Therapie eine Verbesserung der kardialen Funktion rational auch für diese Patientengruppe begründbar erscheint.

Der Zusammenhang zwischen progredienter Nierenarterienstenose und der Abnahme der exkretorischen Nierenfunktion belegt die Problematik der renovaskulären Atherosklerose.<sup>(32,19,34,35,36)</sup> Ein vollständiger Verlust der Nierenfunktion mit nachfolgender Dialysepflichtigkeit wird als sog. „end stage renal disease“ (ESRD) bezeichnet. Tatsächlich hat die Prävalenz des ESRD in den letzten Jahren stetig zugenommen. In Nordamerika muss bei mehr als 168 Patienten pro Jahr pro einer Million Bevölkerung die Indikation zur Dialysetherapie gestellt werden. Häufigste Ursache hierfür ist mit mehr als 33% d.F. der Diabetes mellitus. Aber auch die Komorbidität mit der arteriellen Hypertonie sowie der generalisierten Atherosklerose ist hoch prävalent bei dieser Patientenpopulation. Die Suche nach einer reversibel therapierbaren Ursache für das ESRD wird unter Berücksichtigung o.g. Zahlen verständlich. Nierenarterienstenosen weisen tatsächlich in 11-60% d.F. eine deutliche Progredienz auf, einhergehend mit der Entwicklung einer Nierenatrophie in 21% d.F.<sup>(37-39)</sup> Mit zunehmendem Alter der Gesamtbevölkerung und damit einhergehender zunehmender Inzidenz des ESRD muss die Nierenarterienstenose in 12-25% d.F. hierfür verantwortlich gemacht werden. Die Nierenarterienstenose stellt damit einen bedeutsamen, potentiell therapierbaren Risikofaktor für das ESRD dar.<sup>(40)</sup> Darüber hinaus haben Patienten mit ESRD ein hohes Risiko für eine multiterritoriale Atherosklerose. Die Prävalenz einer begleitenden koronaren Atherosklerose liegt mit ca. 40% weit über derjenigen der zerebrovaskulären oder peripher arteriellen Verschlusskrankheit (19% bzw. 23%).<sup>(41)</sup> Diese diffuse Atherosklerose ist vergesellschaftet mit einer sehr hohen kardiovaskulären Sterblichkeit. In Abhängigkeit von der Definition der eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktionsstörung liegt die 10-Jahres Mortalität außerordentlich hoch bei 107 pro 1000 Personenjahren im Vergleich zu 25 pro 1000 für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil.<sup>(42)</sup> Mittlerweile ist bekannt, dass auch weniger schwerwiegende Einschränkungen der Nierenfunktion mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind.<sup>(43-48)</sup>

Der kausale Zusammenhang zwischen renovaskulärer Erkrankung, renovaskulärer Hypertonie, ischämischer Nephropathie mit ihren Folgen und koronarer und nicht-koronarer Atherosklerose ist gegeben. Die Berücksichtigung der kardiovaskulären Sterblichkeit der Patienten verdeutlicht die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnose und Therapie. Neben der Vermeidung des ESRD wäre eine positive Beeinflussung von Endorganschäden wie z.B. der Herzinsuffizienz oder der generalisierten Atherosklerose rational begründbar, einhergehend mit einer Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit. Offen ist allerdings nach wie vor, ob eine frühe interventionelle Revaskularisation den kardiovaskulären Verlauf der Patienten günstig, beeinflussen kann. Bislang existieren weder exakte diagnostische Tests, noch verfügen wir über Leitlinienempfehlungen bezüglich Zeitpunkt, Evaluation und Therapie der renovaskulären Atherosklerose.

#### **3.1.4. Peripher-arterielle Atherosklerose**

Unter dem Begriff „periphere arterielle Atherosklerose“ versteht man die atherosklerotische Gefäßerkrankung der unteren Extremität, die allgemein als periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bezeichnet wird. Hiervon wird definitionsgemäß die zerebrovaskuläre Atherosklerose örtlich, bzw. die peripher vaskuläre Erkrankung der unteren Extremität getrennt, da letztere auch das venöse Kreislaufsystem mit einbezieht.

Frühere epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz der PAVK haben sich im Wesentlichen auf die symptomatische PAVK des Mannes konzentriert. Da nur ein Drittel der Patienten das klassische Beschwerdebild der Claudicatio intermittens (belastungsabhängige Muskelischämie) angibt, zwei Drittel der Patienten sind asymptomatisch, wird die tatsächliche Prävalenz in diesen frühen Untersuchungen deutlich unterschätzt. Aufgezeigt werden konnte allerdings, dass die Prävalenz altersabhängig und dass die symptomatische PAVK mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist <sup>(49,50)</sup>. In späteren Studien wurden neben jüngeren Patienten auch mehr Frauen eingeschlossen, und somit weisen diese Untersuchungen einen repräsentativeren Querschnitt der Gesamtbevölkerung auf. Durch die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-Index, ABI) als einfache Screening-Methode konnten zudem auch asymptomatische Patienten identifiziert werden. Mit einer Sensitivität von >90% und Spezifität von ≥95% besitzt

dieser Test eine hohe diagnostische Wertigkeit und eignet sich dadurch besser, die PAVK zu erfassen, als alleinige anamnestische Angaben.<sup>(51,52)</sup>

Die Prävalenz der asymptomatischen PAVK liegt in der 4. Lebensdekade bei 2.5% bis 6.9% und steigt auf 8.3% bis 15% in der 5. bzw. 6. Dekade.<sup>(53,54,55)</sup> In den Altersklassen über 65 bis 89 Jahre kommt es nochmals zu einem relevanten Anstieg der PAVK von 16.8% auf bis zu 57%.<sup>(52,54,56)</sup> Obwohl in den unteren Altersklassen die Prävalenz eine Geschlechtsbetonung zugunsten der Männer aufzeigt, weisen Frauen und Männer im höheren Alter die gleiche Häufigkeit auf.

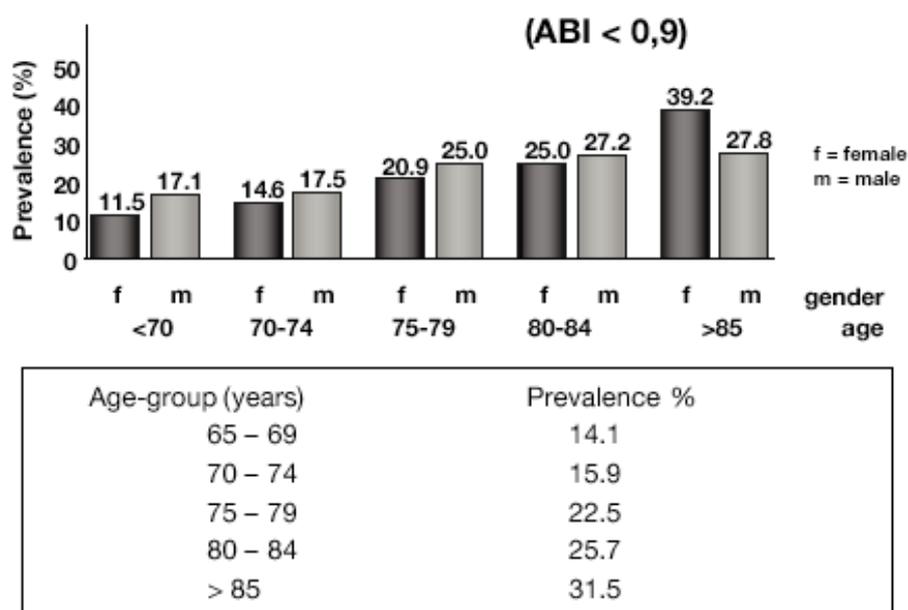


Abb. 1 Inzidenz der PAVK in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter bei einem tibiobrachialen Quotienten von unter 0.9 (ankle-brachial-index, ABI)<sup>(52)</sup>

Die Prävalenz der Patienten mit symptomatischer PAVK variiert in den Altersklassen über 50 Jahre zwischen 1% bis 4.6% und steigt auf bis zu 9% bei Patienten über 70 Jahre an und zeigt damit ebenfalls einen deutlichen Alterseffekt.<sup>(55,57,58)</sup> Obwohl der Anteil der Patienten mit sog. kritischer Extremitätenischämie (Critical Limb Ischemia, CLI) bei Patienten mit symptomatischer PAVK relativ gering ist, steigt mit zunehmendem Alter die Amputationsgefahr der Patienten von 0.3 auf 226 pro 100.000 Patienten pro Jahr.<sup>(59)</sup> Die klinische Progressionstendenz der PAVK kann aber trotzdem insgesamt in den meisten Fällen als gering eingestuft werden und ist somit Ausdruck des relativ benignen lokalen Verlaufs der Erkrankung.<sup>(60)</sup> Demgegenüber steht ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko.

Patienten mit PAVK haben nach Adjustierung für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren ein 3-fach erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko innerhalb von 10 Jahren im Vergleich zu Patienten ohne PAVK. Das Risiko erhöht sich für den kardiovaskulären Tod um den Faktor 5.9 bzw. um den Faktor 6.6 für die koronare Mortalität. Das Mortalitätsrisiko bleibt dabei erhöht, selbst wenn eine kardiovaskuläre Morbidität initial nicht vorhanden gewesen ist, und unterstreicht damit die Bedeutung des Risikofaktors nicht-koronare Atherosklerose.<sup>(61)</sup> Patienten mit schwerer PAVK haben dabei die schlechteste Prognose.<sup>(62)</sup> In 40% bis 60% ist der Myokardinfarkt für das Ableben der Patienten mit Claudicatio intermittens verantwortlich, 10 bis 20% erleiden einen Schlaganfall, und in 10% ist die Ruptur eines thorako-abdominellen Aneurysmas für den Tod der Patienten verantwortlich.<sup>(63)</sup> In weniger als 30% d. F. ist ein nicht-kardiovaskulärer Tod für die Mortalität verantwortlich.<sup>(63)</sup> Wird das Mortalitätsrisiko der PAVK-Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen verglichen, so fällt auf, dass die Prognose der PAVK Patienten vergleichbar ist mit der Mortalität von Patienten mit Kolonkarzinom, aber deutlich schlechter im Vergleich zu Patienten mit Mammakarzinom bzw. Morbus Hodgkin.<sup>(64)</sup>

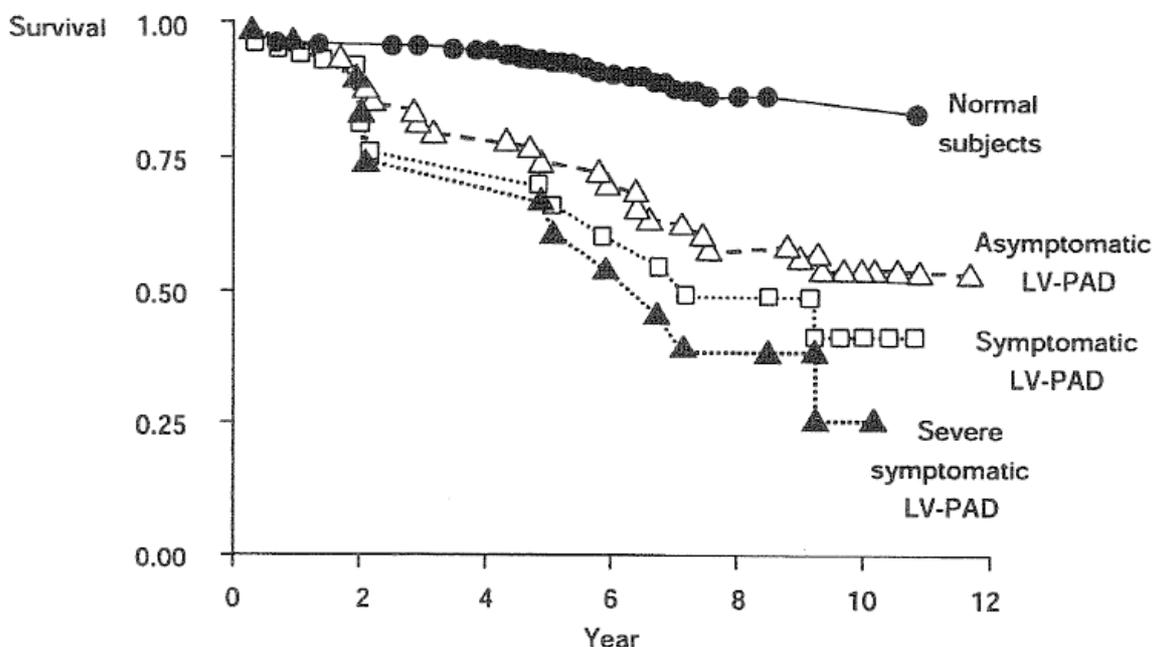


Abb. 2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit des Schweregrades der PAVK (large vessel PAD) im Vergleich zu Patienten ohne PAVK<sup>(61)</sup>

Die Abbildungen 1 und 2 unterstreichen die Tatsache, dass trotz Modulation atherosklerotischer Risikofaktoren im Rahmen der Prävention, die PAVK ein

bedeutsamer unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität geblieben ist.

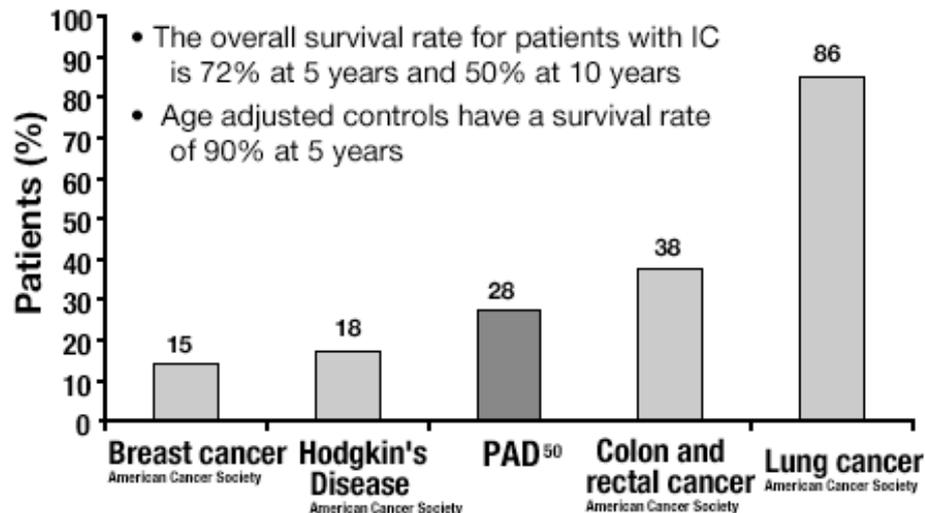


Abb. 3 Relative 5-Jahres-Mortalität für Patienten mit PAVK (PAD) und Claudicatio intermittens (IC) im Vergleich zur Mortalität bei bestehender Tumorerkrankung<sup>(64)</sup>

### 3.2. Gemeinsame Prävalenz und prognostische Aspekte der nicht-koronaren atherosklerotischen Gefäßerkrankung mit der koronaren Atherosklerose

Unter Berücksichtigung der eingesetzten diagnostischen Methoden haben bis zu 90% aller Patienten mit PAVK eine begleitende koronare Herzerkrankung, die in 28% d.F. als Dreigefäßerkrankung imponiert.<sup>(65,66)</sup> Umgekehrt findet sich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zwischen 14% bis 32% eine PAVK bzw. eine relevante nicht-koronare Atherosklerose in einem weiteren vaskulären Gefäßabschnitt.<sup>(67-71)</sup> Dieser Zusammenhang gilt insbesondere für ältere Patienten und für den Schweregrad der KHK.<sup>(67-71)</sup> Dabei tritt die PAVK als weitere atherosklerotische Begleiterkrankung am häufigsten auf, gefolgt von der zerebrovaskulären und der renovaskulären Erkrankung.<sup>(68)</sup> Der Befall aller großen Gefäßterritorien (renal, zerebral und peripher-arteriell) wird immerhin bei 1.2 % der koronaren Patienten vorgefunden und nimmt mit dem Alter zu.<sup>(68)</sup> Dieser altersabhängige Effekt findet sich geschlechtsspezifisch vor allem bei Männern.<sup>(68)</sup>

Darüber hinaus ist die inverse Korrelation zwischen dem Schweregrad der PAVK und der Häufigkeit für ein fatales oder nicht-fatales kardiovaskuläres Ereignis

hervorzuheben (Kapitel 3.1.5). PAVK-Patienten haben ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, in 60% d.F. versterben die Patienten an letzterem. Insgesamt liegt die Mortalität um den Faktor 5-6 höher, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. der Symptomatik der kardiovaskulären Erkrankung.<sup>(72,63)</sup>

Auch für KHK-Patienten bleibt die nicht-koronare, periphere Atherosklerose ein unabhängiger Risikofaktor für das Langzeitüberleben. In der CASS-Studie lag die Mortalität für Patienten mit stabiler KHK und begleitender PAVK um 25% höher im Vergleich zu Patienten ohne PAVK.<sup>(67)</sup> Dies wurde auch in der BARI-Studie und in der European Coronary Surgery-Studie bestätigt und unterstreicht damit die Bedeutung der nicht-koronaren Atherosklerose als eigenständiger, relevanter Mortalitätsfaktor.<sup>(72,73)</sup> Das relative Risiko für die Mortalität lag mit 4.9 in der BARI-Studie sogar noch über dem Wert von 1.25 in der CASS-Studie bzw. 1.43 bei Vorliegen einer zerebrovaskulären Atherosklerose.<sup>(67,72)</sup> Die Zunahme der Mortalität begründet sich möglicherweise aus der Tatsache, dass Patienten mit PAVK im Vergleich zu Patienten ohne PAVK eine höhere Prävalenz einer schweren Form der koronaren Herzerkrankung haben.<sup>(71)</sup> Der Anteil der Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose oder koronarer Dreifäßerkrankung ist signifikant häufiger bei Patienten mit PAVK, wobei sich dieser Zusammenhang in der BARI-Studie allerdings nicht bestätigen ließ.<sup>(71,74)</sup> Eine erhöhte Suszeptibilität für plötzliche thrombotische Ereignisse auf dem Boden einer multivaskulären Atherosklerose muss ebenfalls diskutiert werden, wie die Zunahme vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit zunehmendem Alter der Patienten.<sup>(72,74,67)</sup> In Bezug auf die koronare Therapie zeigte sich für die Patienten mit PAVK kein Überlebensvorteil für eine der beiden Revaskularisationsmaßnahmen (ACVB-Operation vs. PTCA).<sup>(74)</sup> Es zeigte sich allerdings eine Zunahme der kardialen Ereignisse zuungunsten der Kardiochirurgie im Vergleich zur interventionellen Versorgung der Patienten.<sup>(74)</sup> Hierin wird deutlich, dass Patienten mit koronarer und nicht-koronarer Atherosklerose eine Hochrisikogruppe umfassen, mit Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen der Patienten.<sup>(74,72)</sup>

Interessanterweise gilt die Zunahme des Mortalitätsrisiko nicht nur für die stabile KHK. Patienten mit akutem Koronarsyndrom und PAVK haben ebenfalls ein bis zu 2.3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten.<sup>(75,76)</sup>

Auch die Rate ein kardiales nicht-fatales Ereignis zu erleiden, liegt signifikant über der Ereignisrate für Patienten ohne begleitende PAVK.<sup>(75,76)</sup>

Bezüglich der Komorbidität der koronaren mit der zerebrovaskulären Atherosklerose werden in der Literatur in Abhängigkeit von den Diagnosemethoden und dem angewandten Kriterium für die Relevanz der zerebrovaskulären Erkrankung unterschiedliche Häufigkeiten angegeben. Für Stenosen der Arteria carotis >70% liegt sie zwischen 1.7% bis 12%, unter Einbeziehung von moderaten Veränderungen sogar bei 22%.<sup>(77,78)</sup> Die kombinierte Atherosklerose in diesen Gefäßprovinzen erhöht das Risiko für ein neurologisches Ereignis bis auf 6% im Rahmen therapeutischer Maßnahmen, wie der aorto-koronaren-Bypassoperation (ACB) und unterstreicht damit die Problematik der operativen Behandlung im Vergleich zur interventionellen Therapie.<sup>(79,81)</sup>

Die gemeinsame Prävalenz der zerebrovaskulären Atherosklerose mit der PAVK ist im Unterschied zur koronaren Herzerkrankung mit der PAVK weniger stark vorhanden. Zwischen 25% bis 50% der PAVK-Patienten haben atherosklerotische Läsionen der Arteria carotis.<sup>(82,83)</sup> Bis zu 15% der Patienten versterben allerdings durch zerebrale ischämische Ereignisse.<sup>(84)</sup>

Die Korrelation zwischen der PAVK und der renalen bzw. mesenterialen Atherosklerose ist ebenso weniger gut belegt. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben aber in 19 bzw 23% d.F zusätzlich eine zerebrovaskuläre Atherosklerose bzw. eine PAVK.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die gemeinsame Prävalenz von nicht-koronarer und koronarer Atherosklerose mit einem deutlichen Anstieg des kardiovaskulären Risikos für die Patienten verbunden ist. Neben ischämisch bezogenen Komplikationen im betroffenen Gefäßterritorium, stellt die Zunahme der Mortalität die eigentliche Gefährdung der Patienten dar. Das therapeutische Vorgehen muss deshalb den multiterritorialen Gefäßbefall der Atherosklerose berücksichtigen.

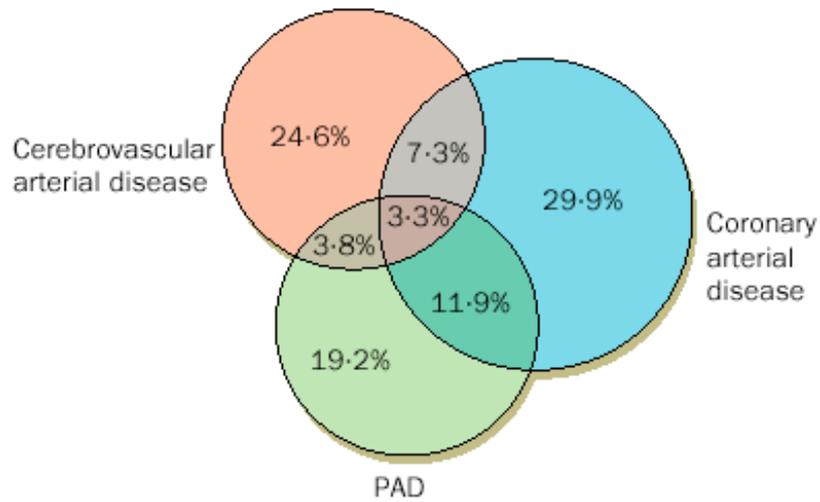


Abb. 4 Verteilung der zerebrovaskulären, peripheren arteriellen Atherosklerose und der koronaren Herzerkrankung und deren gemeinsame Prävalenz bei symptomatischen Patienten<sup>(85)</sup>

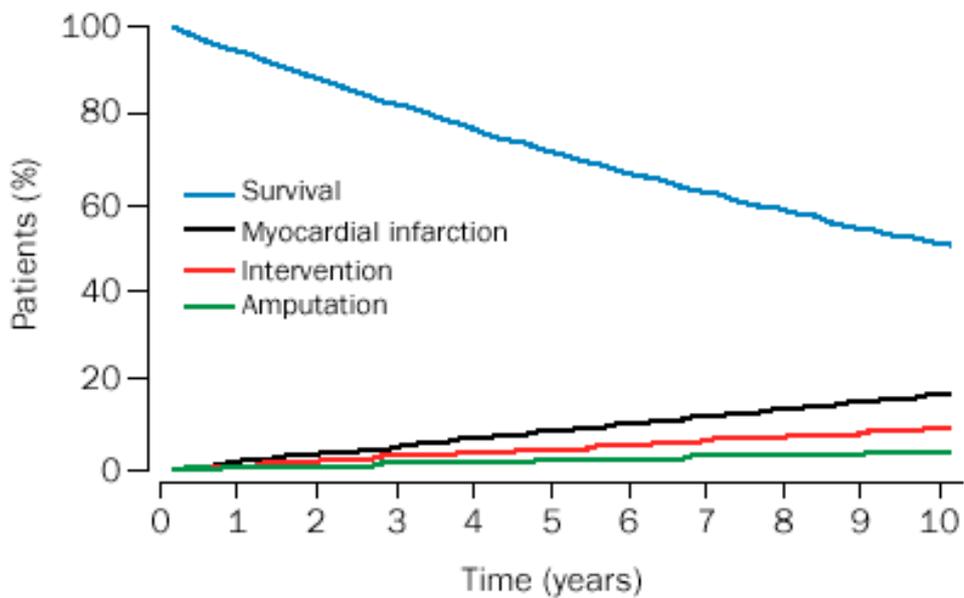


Abb. 5 Überleben und Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis für Patienten mit PAVK mit Claudicatio intermittens<sup>(86)</sup>