

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Experten-Statement

Focus Atherothrombose Eine neue Herausforderung

Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Aichner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin,
Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Prim. Dr. Manfred Freimüller,
OA Dr. Ernst Gröchenig, Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Univ.-Prof. Dr. Werner Klein,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gunther Ladurner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Bruno Mamoli,
Univ.-Prof. Dr. Erich Minar, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Univ.-Prof. Dr. Erwin Ott,
Univ.-Prof. Dr. Ernst Pilger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ivo Podreka, Univ.-Doz. Dr. Johann Pollak,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Erik Rumpl, Univ.-Prof. Dr. Gerhard Stark,
Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefenelli, Univ.-Prof. Dr. Christian Wiedermann,
Prim. Dr. Norbert Zinnagl

Vorwort



Karl E. Buresch
Manstein Verlag

Im Herbst des vergangenen Jahres hat österreichweit eine Workshopserie unter dem Titel „Focus Atherothrombose – Eine neue Herausforderung“ stattgefunden.

Ziel dieser Veranstaltungen war die interdisziplinäre Präsentation und Diskussion eines Prozesses und Geschehens, das von vielen richtig erkannt, aber trotzdem in seiner Komplexität oft ignoriert wird.

„Mit der Erkennung und Akzeptanz dieses Krankheitsbildes gehen wir weg vom isolierten Scheibendenken hin zum ganzheitlichen, patientenorientierten Denken“, sind sich namhafte Vertreter der Fachdisziplinen Angiologie, Kardiologie und Neurologie einig. Die Erkenntnis, daß die pathophysiologischen Grundlagen eines Myokardinfarktes, eines Schlaganfalles oder einer PAVK in den unterschiedlichen Gefäßgebieten ähnlich sind, hat den Begriff „Atherothrombose“ entstehen lassen.

Im folgenden wird die disziplinübergreifende Sichtweise dieses Krankheitsbildes aus dem Blickwinkel der Neurologie, der Angiologie und der Kardiologie dargestellt.

Bei dem vorliegenden Experten-Statement wurden die Inhalte der oben angeführten Workshopserie zusammengefaßt, von allen Referenten überarbeitet und nun in Form des vorliegenden konsensuellen Experten-Statements publiziert. Wir hoffen, Ihnen hiemit eine praxisrelevante Unterstützung bei der Therapie der „Atherothrombose“ zu bieten.

In diesem Sinne zeichnet

Karl E. Buresch, Manstein Verlag

Impressum:

Verleger: Manstein Verlag GesmbH DVR Nr.: 0753211 **Adresse:** Brunner Feldstraße 45, 2380 Perchtoldsdorf, Tel: 01/86648-0 **Herausgeber:** Hans-Jörgen Manstein **Verlagsleitung:** Thomas Zembacher DW 210 **Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 61/DG, 1040 Wien, Tel: 01/5037166-0, Fax: DW 250, E-Mail: medizin@manstein.at **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Aichner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin, Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler, Prim. Univ. Prof. Dr. Bernd Eber, Prim. Dr. Manfred Freimüller, OA Dr. Ernst Gröchenig, Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Univ.-Prof. Dr. Werner Klein, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gunther Ladurner, Prim. Univ. Prof. Dr. Bruno Mamoli, Univ.-Prof. Dr. Erich Minar, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Univ.-Prof. Dr. Erwin Ott, Univ.-Prof. Dr. Ernst Pilger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ivo Podreka, Univ.-Doz. Dr. Johann Pollak, Prim. Univ. Prof. Dr. Erik Rimpl, Univ.-Prof. Dr. Gerhard Stark, Univ. Prof. Dr. Thomas Stefanelli, Univ.-Prof. Dr. Christian Wiedermann, Prim. Dr. Norbert Zinnagl **Titelbild:** „Plaqueruptur“, Dr. Eller-Berndl/Atelier Kreuzig **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Grafische Konzeption und Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTB:** Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1100 Wien **Auflage:** 23.000 **Nachdruck:** auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein-Verlag GmbH.

Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Bristol-Myers Squibb und Sanofi Synthelabo.

Eine neue Herausforderung

1. Definition

Zwei Prozesse sind am akuten vaskulären Geschehen beteiligt: die Atherosklerose und die Thrombose. Die Entwicklung der Atherosklerose verläuft in verschiedenen Gefäßgebieten unterschiedlich und beginnt schon in jungen Jahren. „Im günstigen Fall stabilisiert sich die Plaque, und die Atherosklerose bleibt klinisch stumm, oftmals kommt es aber zu einer Plaque-ruptur, und die daraus resultierende Thrombusbildung führt zu einem ischämischen Ereignis“, stellt Prof. Dr. Wiedermann dar.

Die Atherothrombose ist also ein chronischer Prozeß, der oftmals über lange Jahre asymptomatisch verläuft und dann im arteriellen Gefäßsystem in der Bildung eines thrombozytenreichen Thrombus seinen Endpunkt findet. Die klinischen Manifestationen der Atherothrombose inkludieren die weltweit führenden Todesursachen: Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall.

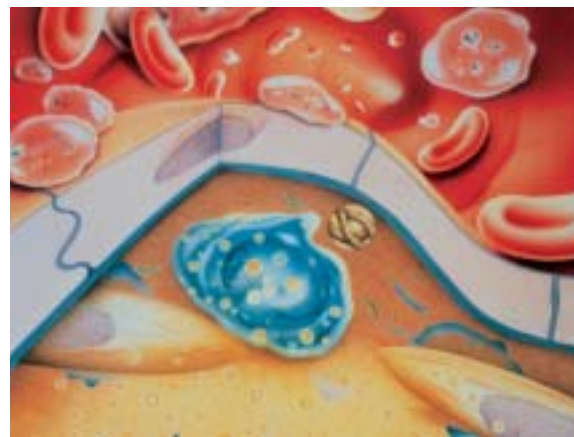
2. Epidemiologie

„Fatty streaks fangen schon in der zweiten bis dritten Lebensdekade an. Von da an kann man sich nur eine milde Atherosklerose wünschen, denn eine Atherosklerose hat man auf jeden Fall“ [Prof. Dr. Klein]. Die Ursachen der Atherosklerose sind je nach Gefäßgebiet unterschiedlich. Die Auslösung einer Thrombusbildung läuft jedoch in den zerebrovasculären, den kardiovaskulären und den peripheren Gefäßen in sehr ähnlicher Art und Weise ab. „Wir alle kennen die unterschiedlichen wichtigsten Risikofaktoren im jeweiligen Gefäßbereich, aber wir wissen auch um die ähnlichen Reaktionen im Endothel und den gleichen Ablauf des thrombotischen Geschehens.“

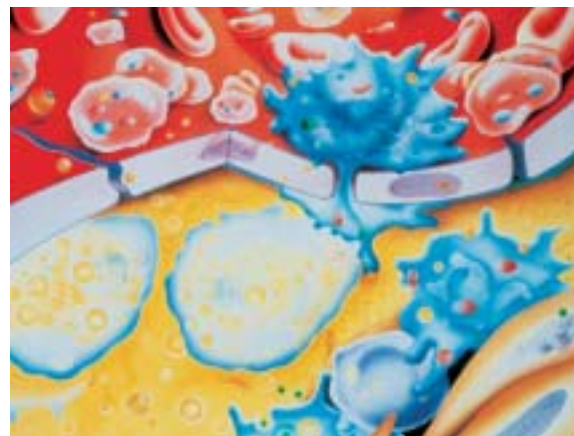
Die bekannten Koinzidenzen geben eindeutige Rechtfertigungen für eine interdisziplinäre Aufarbei-



Gesundes Blutgefäß



Stabiler Plaque



Instabiler Plaque

tung des Geschehens" [Prof. Dr. Wiedermann]. Der Grund dafür liegt hauptsächlich in der Bedeutung zirkulierender aktivierter Thrombozyten an der Entstehung des Thrombus. Sie sind sein Hauptbestandteil, und sie reagieren auf jegliche thrombotische Stimuli, unabhängig vom „Ort des Geschehens“, auf gleiche Art und Weise. Bei 15–17% der Patienten findet man zum Untersuchungszeitpunkt frische rupturierte Plaques, die aber glücklicherweise oft auch stumm abheilen.

Atherothrombose – die führende Todesursache

„Die Bedeutung atherothrombotischer Ereignisse erkennt man am besten, wenn man sie in ihrer Gesamtheit anderen Todesursachen gegenüberstellt“, betont Prof. Dr. Brainin. Vaskuläre Ereignisse stellen die häufigste Todesursache dar, weit vor Infektionserkrankungen, Erkrankungen der Atemwege und Krebs (Abb. 1).

Co-Prävalenzen

Wie oben ausgeführt, sind die verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose wie koronare Herzerkrankung (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und ischämischer Schlaganfall (IS) auch oft bei ein und demselben Patienten zu finden.

„Tatsächlich bedingt das Vorhandensein einer Gefäßerkrankung in einem vaskulären Bereich ein hohes Risiko für das Vorhandensein derselben in anderen Gefäßgebieten“, betont Prof. Dr. Aichner.

Abbildung 1: Prävalenz: koronare Herzerkrankung, PAVK und ischämischer Schlaganfall

Studienpopulation: Männer u. Frauen ≥ 62

ERKRANKUNG	%
Koronare Herzerkrankung (KHK)	23
PAVK	8
Ischämischer Schlaganfall (IS)	9
KHK u. PAVK (kein IS)	9
KHK u. IS (keine PAVK)	8
PAVK u. IS (keine KHK)	3
KHK u. PAVK u. IS	5
TOTAL	63

www.wissenschaft.de/med/2004/09/17/044

Die Studie von Aronow und Ahn (A J Cardiol 1994;74:64-65) verdeutlicht diese Aussage (Abb. 2).

Die Autoren haben prospektiv die Prävalenz der KHK, PAVK und des ischämischen Schlaganfalls an einer Population von 1886 Personen ≥ 62 Jahren analysiert. 63 % der Population wiesen Manifestationen eines

atherothrombotischen Ereignisses auf, 25% zeigten atherothrombotische Erkrankungen in mehr als einem Gefäßgebiet. Studien aus Feldkirch, präsentiert von OA Dr. Gröchenig, zeigen folgende Datenlage: Bei einer Patientenklientel (n = 455) mit durchschnittlich 56 Jahren hatten 32% eine hämodynamisch wirksame Carotis-Stenose, 1/3 hatte schon eine TIA erlitten, und PAVK, KHK oder einen Schlaganfall in der Anamnese hatten 2/3 der Patienten.

„Die Conclusio aus diesen Zahlen und der täglichen Erfahrung liegt für Vertreter aller drei Disziplinen auf der Hand: Es ist überaus wichtig, die jeweils anderen Gefäßbereiche diagnostisch abzuklären und in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen“ [Prof. Dr. Ladurner].

3. Pathophysiologie

Eine Atherosklerose entwickelt sich über Jahre bis Jahrzehnte und bleibt meist sehr lange klinisch stumm. Liegt eine Endothelläsion vor, oder entwickelt das Endothel durch bestimmte Risikofaktoren eine Dysfunktion, so ändern sich die antithrombotischen Eigenschaften des Gefäßes. Es kommt zur Aktivierung und zur Adhärenz der Thrombozyten.

Durch Lipideinlagerung in den subendothelialen Bereich kommt es zur Entwicklung einer meist klinisch noch nicht aktiven, stabilen Plaque, deren Übergang zur instabilen Plaque u.a. dadurch gekennzeichnet ist, daß die fibröse Kappe über der Plaque nicht mehr intakt ist und vermehrt lokale Inflammationsprozesse auftreten. Die finale Katastrophe, die zum Verschuß des Gefäßes führt, ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Plaqueruptur auftritt. Die Thrombozyten versuchen, diese Läsion abzudichten, und es kommt zu massiver Anlagerung eines thrombozytenreichen Thrombus.

Der Thrombozyt zirkuliert normalerweise inaktiv im Blut, seine ausgeprägten Wirkungen entfaltet er erst in seiner aktivierten Form. Der aktivierte Thrombozyt ist durch die Ausbildung von Pseudopodien und die Freisetzung von Mediatorstoffen gekennzeichnet. Nach einer Plaqueruptur kommt es durch die Aktivierung des ADP-Rezeptors am Thrombozyten zur Freisetzung von cAMP. Das cAMP seinerseits aktiviert wiederum den GPIIb/IIIa-Rezeptor, wodurch es zur Anlagerung von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor und zur Vernetzung und Verklebung der Thrombozyten kommt.

Die Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors kann auch über Thromboxan A2 oder über Thrombin und einige andere Metaboliten erfolgen.

4. Antithrombotische Therapie

Wie oben dargestellt, erfolgt die Aktivierung der Thrombozyten über verschiedene Mediatoren. In diesem Geschehen spielt ADP eine entscheidende Rolle.

- Die derzeitigen Möglichkeiten einer antithrombotischen Therapie, die an verschiedenen Punkten eingreift sind in Abb. 3 dargestellt.

Die Hemmung der Thrombin-induzierten Plättchenaktivierung durch parenterale Gabe von Hirudin ist zur Zeit noch ein experimenteller Therapieansatz. ASS ist nur in der Lage, den Thromboxan-Pathway der Thrombozytenaktivierung zu hemmen.

Die selektive Hemmung der GPIIb/IIIa-Rezeptoren ist mit Abciximab, Eptifibatide oder Tirofiban möglich. Die bisher nur parenteral verfügbaren Substanzen stellen eine sehr wirksame Therapie dar, die allerdings derzeit nur in der Akutphase verfügbar und überdies mit einem erhöhten Risiko unerwünschter Blutungen verbunden ist. Sie wird bislang fast nur in der Kardiologie eingesetzt.

„ASS wirkt relativ unspezifisch auf die Thrombozyten und führt neben der Hemmung der Thrombozytenaggregation auch zu einer Hemmung der Prostazykline, die teilweise auch als Schutzfaktoren wirksam sind“ [Prof. Dr. Wiedermann]. Unter der Therapie mit ASS kommt es daher auch zu einem Verlust der Schutzwirkung der Prostazykline auf das Endothel. Aus pharmakodynamischer Sicht verhindert es weder die initiale Plättchenadhäsion oder die Plättchenakti-



Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Aichner
Neurologische Abt., O.Ö. LNKH, Wagner Jauregg, Linz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin
Neurologie, NÖ. Landesnervenklinik Gugging, Klosterneuburg



Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler
Klinische Abt. f. Nephrologie, Univ. Klinik f. Innere Med. III, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber
2. Interne Abt./Kardiologie, A.ö. KH. der Barmh. Schwestern, Wels



Prim. Dr. Manfred Freimüller
Gailtal Klinik-Landes-Sonderkrankenanstalt, Hermagor

vierung über ADP noch die Freisetzung thrombogener Faktoren aus den Thrombozyten.

Ein weiterer Nachteil ist die relativ hohe Rate der ASS-Non-Responder, das sind Patienten, die nicht von einer ASS-Therapie profitieren.

Wiederholt wurde von den Experten auf das Dosierungsproblem hingewiesen. „Es gibt keine Studie, die zeigt, welche Dosis wirklich überlegen ist, vielmehr gibt es große länder-spezifische Unterschiede in der Zulassung und der tatsächlichen Verordnung“ [Prof. Dr. Niessner].

„In den USA werden in der Kardiologie z.B. 300–360mg verordnet, in Europa 100–150mg, und zur Zeit entsteht gerade die Diskussion, ob 50–80mg nicht auch reichen“ [Prof. Dr. Huber]. Besonders virulent wird dieses Problem bei multimorbiden Patienten, „denn hier kennt man von ASS ja tatsächlich keine Dosierung, man denke nur an die PAVK oder den Unterschied ASS-Dosierung Herzinfarkt für ASS-Dosierung Schlaganfall“ [Doz.

Dr. Eber]. Für ASS spricht die lange Erfahrung – sowie der geringe Preis.

Die selektive Hemmung des ADP-Rezeptors kann mit Ticlopidin (Tiklid®) und Clopidogrel (Plavix®) erfolgen. Ticlopidin ist bereits seit längerer Zeit im Einsatz, es ist als sehr wirksam bekannt, ist jedoch aufgrund seiner Nebenwirkungen mit möglichen Nachteilen für den Patienten behaftet.

Im Vergleich zu Ticlopidin ist die Therapie mit Clopidogrel nach derzeitiger Studienlage bei vergleichbarer Effizienz nebenwirkungsärmer. Die regelmäßigen Blutbildkontrollen unter Ticlopidin-Therapie sind bei Clopidogrel nicht mehr notwendig. „Prinzipiell kann man daher den Einsatz von Clopidogrel sicher freizügiger handhaben als den von Ticlopidin“ [Prof. Dr. Aichner].

Das derzeit aktuellste und in Österreich seit kurzer Zeit zuge-

Abbildung 2: Antithrombotische therapeutische Möglichkeiten

▶ ADP	➔ Ticlopidin, Clopidogrel
▶ Thromboxan A ₂	➔ ASS
▶ Thrombin	➔ Hirudin
▶ GP IIb/IIIa	➔ Abciximab (nur i.v.)

lassene Präparat ist Clopidogrel, ein Thrombozytenfunktionshemmer aus der Klasse der Thienopyridine, das sich durch eine Veränderung in der molekularen Struktur und in der Folge durch einen anderen aktiven Metaboliten speziell in bezug auf die Nebenwirkungen von Ticlopidin unterscheidet.

Der Wirkungsmechanismus von Clopidogrel und Ticlopidin wird, obwohl der aktive Metabolit von Clopidogrel beim Menschen noch nicht identifiziert ist, als ident angenommen. Clopidogrel beeinflusst die Cyclooxygenase bzw. den Arachidonsäure-Metabolismus nur gering. Die Veränderung der ADP-Rezeptoren auf den Thrombozyten ist irreversibel, das heißt, die Veränderung am Rezeptor bleibt für die restliche Lebensdauer der Thrombozyten bestehen. „Die Dosierung von Clopidogrel (75mg) wurde so gewählt, daß sie in der Wirkung 500mg Ticlopidin entspricht“ [Prof. Dr. Wiedermann].

5. Die CAPRIE-Studie

In der CAPRIE-Studie wurden 19.185 Patienten mit Schlaganfall 1 Woche und (6 Monate), Myokardinfarkt (35 Tage) oder symptomatischer PAVK eingeschlossen und mit Clopidogrel 75mg täglich oder ASS 325mg täglich behandelt.

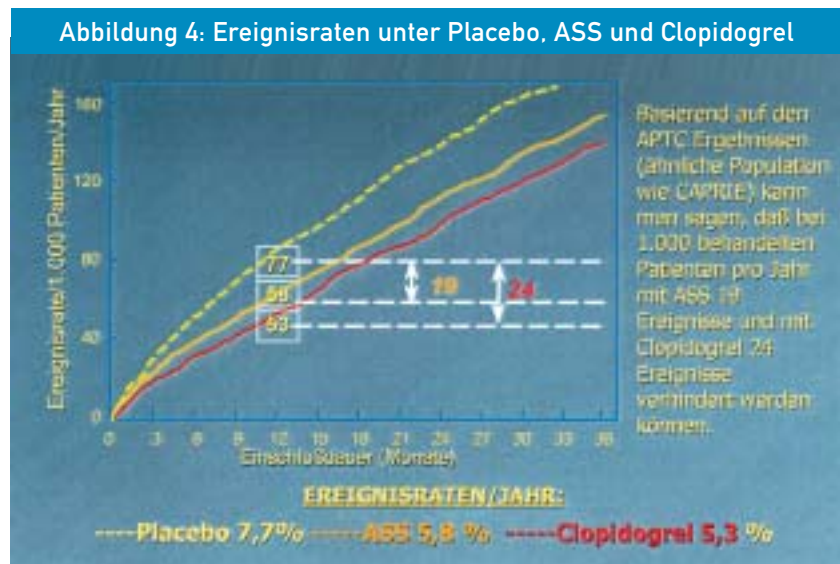
Die Gesamtzahl der randomisierten Patienten betrug für Clopidogrel 9.599 und für ASS 9.586. „CAPRIE hat als erste Studie berücksichtigt, daß Atherothrombose nicht nur im Herz, in den Beinen, im Gehirn auftritt, sondern im größten Organ, dem Gefäßsystem“ [Prof. Dr. Pilger].

Abbildung 3: CAPRIE

Studien-design	Multizentrische, prospektive, randomisierte, verblindete Studie
Studienpopulation	18.185 Patienten mit atherosklerotischen vasculären Erkrankungen
Einschlusskriterien	Schlaganfall (> 1 Woche und < 6 Monate), Myokardinfarkt (< 35 Tage), symptomatische PAVK
Studienmedikation	Clopidogrel 75 mg 1x täglich ASS 325 mg 1x täglich
Prim. Endpunktcluster	Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vasculärer Tod
Behandlungsdauer	Bis zu 3 Jahren (durchschnittlich 2,6-Jahre)
Studienzentren	284 in 18 Ländern

CAPRIE Steering Committee 1999; N Engl J Med 1999

Abbildung 4: Ereignisraten unter Placebo, ASS und Clopidogrel



Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Ereignisclusters, nämlich das Auftreten eines Myokardinfarktes, Schlaganfalls oder eines vasculären Todesfalls (Abb. 5). Im Durchschnitt wurden die Patienten 1,6 Jahre behandelt.

Ereignisse (primärer Endpunkt)

Die Ereignisrate (= Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vasculärer Tod) pro 1.000 Patienten pro Jahr betrug 53 in der Clopidogrel-Gruppe im Vergleich zu 58 in der ASS-Gruppe (Abb. 6). Die RRR beträgt 8,7% und ist statistisch signifikant. „Die CAPRIE-Studie zeigt, daß Patienten mit symptomatischer Atherosklerose durch Clopidogrel besser therapiert sind als durch ASS. Damit ist Clopidogrel die erste Substanz, die besser ist als der Goldstandard ASS“ [Prof. Dr. Derfler].

Clopidogrel konnte nicht gegen Placebo geprüft werden, da ASS seine Wirksamkeit schon bewiesen hatte und daher ein solches Vorgehen unethisch gewesen wäre. „Daher muß man für einen Placebovergleich auf eine ‚historische Kontrollgruppe‘, die Antiplatelet-Trialists-Collaboration-Daten, zurückgreifen“ [Prof. Dr. Aichner].

Geht man von einer 25%igen Risikoreduktion durch ASS aus, wie sie aus den Antiplatelet-Trialists-Collaboration-Daten ableitbar ist, kann die Placebo-Ereignisrate extrapoliert werden. Demnach würden bei Nichtbehandlung 77 Ereignisse pro 1.000 Patienten pro Jahr auftreten. Bei 1.000 behandelten Patienten werden daher pro Jahr mit ASS 19 Ereignisse und mit Clopidogrel 24 Ereignisse verhindert.

Auf Basis dieser Studie wurde die europaweite Zulassung im Juli 1998 für folgende Indikationen erzielt: „Reduzierung atherosklerotischer Ereignisse

(Herzinfarkt, Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod) bei Patienten mit anamnestisch bekannter symptomatischer Atherosklerose, definiert durch ischämischen Schlaganfall, Herzinfarkt oder nachgewiesene periphere arterielle Verschlusskrankheit.“

Die CAPRIE-Studie hat auch ein günstiges Sicherheitsprofil von Clopidogrel nachgewiesen. Trotz des Ausschlusskriteriums „ASS-Unverträglichkeit“ waren im Vergleich zu ASS in der mit Clopidogrel behandelten Gruppe sowohl signifikant weniger gastrointestinale Blutungen und gastrointestinale Ulzera als auch weniger Übelkeit/Brechreiz festzustellen. Diarrhoe und Hautausschläge/Exantheme waren in der Clopidogrel-Gruppe signifikant häufiger.

„Neutropenien, wie sie unter Ticlopidin-Therapie beobachtet wurden, sind in dieser Studie bei ASS und Clopidogrel gleich häufig aufgetreten“, betont Prof. Dr. Brainin.

Durch die gute Verträglichkeit waren weder Dosisanpassungen noch ein spezifisches Monitoring der Patienten während der Therapie mit Clopidogrel notwendig.

„Das Konzept der CAPRIE-Studie, nämlich der Ein-schluss eines globalen Krankheitsgeschehens, unab-



OA Dr. Ernst Gröchenig
Abteilung für Innere Medizin, LKH Feldkirch, Feldkirch



Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Klinische Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Med. II, Wien



Univ.-Prof. Dr. Werner Klein
Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Univ-Klinik, Graz



Prim.-Univ. Prof. Dr. Gunther Ladurner
Neurologische Abt., Landes-Nerven-klinik, Salzburg



Prim.-Univ. Prof. Dr. Bruno Mamoli
2. Neurologische Abt., Neurologisches KH am Rosenhügel, Wien

hängig von der Organmanifestation (PAVK, Myokardinfarkt, Schlaganfall), und dessen Behandlung mit einer einheitlichen Therapie, war erfolgreich“ [Prof. Dr. Pilger] und bildet die Grundlage für die nachfolgenden Ausarbeitungen zu den Gemeinsamkeiten, aber auch zu den Unterschieden einer Sekundärprophylaxe der Atherothrombose aus neurologischer, kardiologischer und angiologischer Sicht.

6. Fachbereich Neurologie

Klinische Erscheinungsbilder der zerebralen Ischämie

Bei zerebralen Durchblutungsstörungen unterscheidet man verschiedene Stadien. Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) ist definiert durch einen neurologischen Ausfall, der sich innerhalb von 24 Stunden ohne therapeutische Intervention vollständig zurückbildet.

Ein weiteres klinisches Erscheinungsbild stellt das reversible ischämische neurologische Defizit (RIND) bzw. das prolongierte reversible ischämische neurologische Defizit (PRIND) dar.

Das letzte Stadium stellt der komplette Schlaganfall dar, bei dem in jedem Fall eine lebenslange Restsymptomatik bleibt.

Abbildung 5

- ▶ 6% der Schlaganfallpatienten leiden an KHK und Vorhofflimmern
- ▶ 21,3 % der Patienten mit Vorhofflimmern im Alter zwischen 70-79 Jahren erleiden einen Schlaganfall
- ▶ 2% der Schlaganfallpatienten leiden ebenfalls an einer asymptomatischen ACl-Stenose
- ▶ 7 % der Schlaganfall Patienten erleiden einen Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres

Villases, et al. 1988;28:227-231
Wolf et al. estimates based on Framingham data

Abbildung 6

- ▶ PAVK + KHK: 19-90 % (je nach Diagnosemethode)
- ▶ PAVK + CVI: 4-52 % (je nach Diagnosemethode)
- ▶ PAVK + KHK + CVI: Frauen: 21 %
Männer: 30 %
- ▶ das Mortalitätsrisiko 1 Jahr nach einer schwerwiegenden Manifestation beträgt 15-25 %
- ▶ PAVK Patienten nach einem Schlaganfall müssen das nächste Ereignis in 1,5 Jahren erwarten

Shemsky et al. 1991; April:314-318
Chouhry, et al. 1994; 26:118-127
Wolf et al. estimates based on Framingham data

Epidemiologie

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industriestaaten. Die Inzidenz beträgt 250/100.000 Personen pro Jahr, das entspricht in Österreich ca. 20.000 Schlaganfällen pro Jahr.

Die Tendenz ist eher steigend, keine Altersgruppe, auch nicht die Jugendlichen, sind von einem Schlaganfall ausgenommen.

Die Frühmortalität ist hoch, etwa ein Drittel aller Patienten überleben das erste Jahr nach einem Schlaganfall nicht.

„Ein großer Prozentsatz der Schlaganfallpatienten leidet auch an Gefäßerkrankungen in anderen Bereichen“ [Prof. Dr. Mamoli], diese Überlappungen sind in der Abbildung 8 dargestellt.

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls ist die arterielle Hypertonie. Eine gezielte Behandlung des Hypertonus ist in der Lage, die Inzidenz des Schlaganfalles wesentlich, und zwar bis zu einem Drittel, zu senken.

Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, hoher Alkoholkonsum und verminderte körperliche Aktivität. Weitere, allerdings nicht beeinflussbare Risikofaktoren stellen Alter, Geschlecht und genetische Disposition dar.



Univ.-Prof. Dr. Erich Minar
Klinische Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Med. II, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner
1. Interne Abt., A.ö.KH Wr. Neustadt, Wr. Neustadt



Univ.-Prof. Dr. Erwin Ott
Univ.-Klinik für Neurologie, Graz



Univ.-Prof. Dr. Ernst Pilger
Klin. Abteilung für Angiologie, Medizinische Univ.-Klinik, Graz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Ivo Podreka
Neurologische Abt., Krankenanstalt der Stadt Wien Rudolfstiftung, Wien

Beim Auftreten mehrerer Risikofaktoren potenziert sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schlaganfalls.

„Die Prävention eines Schlaganfalles ist sehr schwierig, denn auch nach einer TIA bleibt der Patient seinen Lastern treu, obwohl man ihm sagt, daß 60–80% der Patienten bei gleichbleibenden Risikofaktoren innerhalb eines Jahres einen kompletten Schlaganfall erleiden“ [Prof. Dr. Ott].

Daß Rauchen einen Risikofaktor darstellt, ist nachgewiesen. Kleine Dosen Alkohol (bis zu 50g Alkohol/Tag) haben eine protektive Wirkung gegen den Schlaganfall.

Sekundärprophylaxe

Prinzipiell werden zur Sekundärprophylaxe des Hirninfarktes dieselben Therapieansätze gewählt wie bei Patienten mit KHK oder PAVK.

Eingesetzt werden Thrombozyten-funktionshemmer (Ticlopidin, Clopidogrel), Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, allein oder in Kombination mit Dipyridamol) und orale Antikoagulantien (Cumarin-Derivate).

„Die Ergebnisse der vorliegenden Studien sind schlecht vergleichbar, da in den einzelnen Studien unterschiedliche Patientenpopulationen untersucht wurden, mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und unterschiedlichen Endpunkten. Hier empfiehlt es sich, die jeweilige Studie im Kontext mit anderen Studien der Substanz zu sehen“ [Prof. Dr. Ladurner].

„Vielfach wurden auch innerhalb einer Studie verschiedene Verlaufsformen vermischt, wie in der ESPS II, was eine Interpretation der Daten noch schwieriger macht“ [Prof. Ott].

Ebenso schwierig wie ein Studienvergleich sehen die Experten die Dosierung von ASS, „die in frühen Studien mit 1200mg empfohlen wurde, heute mit 350mg, und in Österreich die Mehrheit 100mg verabreicht“ [Prof. Dr. Podreka].

Abbildung 7: Antithrombotische Sekundärprophylaxe

Thrombozytenaggregationshemmer:	
• ASS	Dosis?
• Clopidogrel	+
• Ticlopidin	Nebenwirkung!
• GP IIb/IIIa	?
• Orale Antikoagulation	Nebenwirkung!
• Hirudin	?

7. Fachbereich Angiologie

Klinische Erscheinungsbilder

Stadieneinteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) nach Fontaine:

Stadium I: asymptomatisch

Stadium II: Claudicatio intermittens

Ila: schmerzfreie Gehstrecke >200m bzw. kaum subjektive Beeinträchtigung

Ilb: schmerzfreie Gehstrecke <200m bzw. große subjektive Beeinträchtigung

Stadium III: ischämischer Ruheschmerz

Stadium IV: Ulkus /Nekrose/Gangrän

Epidemiologie

Die Dunkelziffer in der Bevölkerung ist sehr groß.

„Etwa ein Drittel der PAVK-Patienten ist asymptomatisch, ein Drittel hat eine Claudicatio intermittens ohne medizinische Behandlung, und ein Drittel hat eine Beschwerdesymptomatik und erhält eine Behandlung“ [Prof. Dr. Niessner].

Man kann damit rechnen, daß etwa 9% der Bevölkerung über 50 Jahre, das entspricht ca. 250.000 Betroffenen in Österreich, an einer PAVK leiden.

„Wie wichtig eine frühzeitige Erkennung dieser Erkrankung ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß 25% der PAVK-Patienten innerhalb von fünf Jahren eine drastische Verschlechterung ihres Leidens erfahren, bis hin zur kritischen Extremitätenischämie“ [Prof. Dr. Minar].

„Aber auch nach einer Amputation ist die Prognose miserabel: Nach zwei Jahren ist 1/3 der Patienten verstorben, nach fünf Jahren 2/3. Sie versterben aber nicht an der Amputation, sondern an den Manifestationen der Atherothrombose an anderen Orten“ [OA. Dr. Gröchenig].

Viele Patienten mit PAVK leiden zusätzlich an Gefäßerkrankungen in anderen Bereichen, das Ausmaß der Überschneidungen wird in der Abbildung 10 dargestellt.

Eine Koinzidenz von PAVK und koronarer Herzkrankheit liegt bei bis zu 90% der Patienten vor. „Bei 80% der Patienten mit einer Stenose der Beckenarterie liegt eine KHK vor“ [Prof. Dr. Stark].

Abbildung 8

- ein Patient mit schwerer PAVK hat ein Risiko von 5-29 %, einen Myokardinfarkt oder Insult zu bekommen
- 9 % der Männer und 18 % der Frauen erliden nach einem Myokardinfarkt innerhalb von 6 Jahren einen Schlaganfall
- durchschnittlich 0,4 Jahre nach dem 2. Infarkt erleidet der Patient einen Schlaganfall oder einen weiteren Myokardinfarkt

Dormandy et al 1991, 28, 30-37
Ward et al. Coronary Heart and Peripheral Artery Disease (CHD) associated with PAVK, page 3, 11, 13

„Eine Studie aus Basel zeigt, daß von einer Patienten-klientel, bei der eine klinisch stumme PAVK diagnostiziert wurde, nach elf Jahren 37% verstorben waren, von der Gruppe ohne PAVK nur 13%“ [Prof. Dr. Minar]. Oder ein anderes Beispiel: Männer im Alter von 45 Jahren mit PAVK haben eine um zehn Jahre geringere Lebenserwartung als Männer ohne PAVK. Mit anderen Worten: „Die Patienten sterben nicht an einer PAVK, sondern an cerebro-cardialen vaskulären Ereignissen“ [Prim. Dr. Zinnagl].

Verlauf/Prognose einer PAVK

Der Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit diagnostizierter Claudicatio intermittens innerhalb von fünf Jahren ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Patienten mit diagnostizierter Claudicatio intermittens (n = 100)

Lokale Ereignisse

25 Patienten:
Fortschreitende Claudicatio intermittens bis zur kritischen Extremitätenischämie

10 Patienten:
Chirurgische Revaskularisierung

2 Patienten:
Amputation

Systemische Ereignisse

10 – 20 Patienten:
Nichttödlicher Myokardinfarkt oder ischämischer Insult
+
30 Todesfälle (20 aufgrund KHK und anderer kardiovaskulärer Ereignisse)

Tabelle 1: Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit diagnostizierter Claudicatio intermittens (Dormandy 1991)

Risikofaktoren

Risikofaktoren, die zu einer arteriellen peripheren Minderperfusion führen, sind nach der Wichtigkeit geordnet: Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes melli-

tus und als untergeordneter Risikofaktor Hypertonie.

Sekundärprophylaxe einer PAVK

Eine wichtige Maßnahme stellt die Modifikation der Risikofaktoren dar. Zur antithrombotischen Therapie werden hauptsächlich ASS, Ticlopidin, orale Antikoagulantien und Clopidogrel eingesetzt, obwohl, wie Prim. Zinnagl zugibt, „die Studienlage in der Angiologie nicht sehr gut ist und die meisten Ergebnisse von der Kardiologie übernommen wurden“. Erst die neueren Medikamente wie Clopidogrel beziehen von vornherein die PAVK in die Studie mit ein.

8. Fachbereich Kardiologie

„Atherosklerotische Veränderungen beginnen am Herzen oft um 10 bis 15 Jahre früher als in anderen Gefäßbereichen. Der Grund dafür ist nicht bekannt“ [Prof. Dr. Klein].

Klinische Erscheinungsbilder der Koronarerkrankung sind:

Stumme Ischämie: Der Patient hat keine Beschwerden, die Koronarerkrankung wird nur zufällig, z.B. bei einer Holter-Untersuchung oder einem Belastungs-EKG, entdeckt.

Stabile Angina pectoris: Wenn die Plaque immer wieder rupturiert, der Thrombus aber immer wieder weggespült wird, so kommt es aufgrund der temporären Lumeneinengung zu einer stabilen Angina.

Da es sich um eine gutartige Verlaufsform handelt, können die Patienten damit meist sehr lange leben.

Myokardinfarkt: Wenn sich das Gefäß durch den Thrombus komplett verschließt, kommt es zum Myokardinfarkt. Ist das Gefäß groß, kann dies zum plötzlichen Herztod führen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

„Als etablierte Risikofaktoren gelten Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, erniedrigte Spiegel von HDL, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Das Risiko, eine frühzeitige Koronarsklerose zu erleiden, ist weiters erhöht bei Adipositas, körperlicher Inaktivität, erhöhten LDL-Cholesterinwerten, Hypertriglyceridämie, erhöhtem Lp(a) und/oder Homocystein, hämatologischen/hämostaseologischen/hämorrhologischen Störungen sowie bei positiver Famili-

enanamnese, genetischer Disposition und bestimmten psychosozialen Faktoren“ [Prof. Dr. Stefanelli].

Epidemiologie

„Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache weltweit. In Österreich tritt das akute Koronarsyndrom bei etwa 15.000 Patienten/Jahr auf, 27% der Männer und 44% der Frauen überleben das erste Jahr nach einem Myokardinfarkt nicht. 68% der Myokardinfarkte treten bei Stenosen < 50% auf (sog. Wandunregelmäßigkeiten), 18% bei Stenosen zwischen 50–70% und 14% bei Stenosen über 70%, obwohl nur letztere früher als besonders gefährlich betrachtet wurden“ [Prof. Dr. Derfler].

Medikamentöse Therapie

Bei den antianginös wirksamen Substanzen kennen wir Präparate, die das Sauerstoffangebot erhöhen (vasodilatierende Substanzen), und Präparate, die den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels reduzieren. Substanzen mit einem positiven Einfluß auf die Prognose finden wir in antithrombotisch wirkenden Präparaten. Es sind dies die Antikoagulantien, ASS, Ticlopidin/Clopidogrel und die Statine, deren Domäne es ist, die Plaque zu stabilisieren.

Die Antikoagulation stellt eine sehr wirksame Maßnahme dar, die Reinfarkte bzw. kardiovaskuläre Todesfälle signifikant reduziert. Der Nachteil der Antikoagulation nach Herzinfarkt ist das hohe Blutungsrisiko und der relativ hohe Aufwand eines engmaschigen Monitorings.

Die Wirkung von ASS ist gut dokumentiert, und das Präparat ist lange in Verwendung. „ASS ist ein sehr gutes Präparat, das man erst schlagen muß“, faßt Prof. Dr. Klein die Vorherrschaft dieses Antithrombotikums zusammen. Ein Versuch, der z.B. einem oralen GPIIb/IIIa-Antagonisten nicht gelungen ist (TIMI 16b Studie).

Ticlopidin findet in der Kardiologie hauptsächlich bei Post-Stent Patienten zusammen mit ASS Verwendung. „Eine Weiterentwicklung stellt Clopidogrel dar, das im Gegensatz zu Ticlopidin auch für die Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes zugelassen ist“ [Prof. Dr. Pollak]. In der Akuttherapie werden derzeit GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt. Ob sie sich in der Sekundärprophylaxe bewähren werden, ist derzeit noch offen.

In der CLASSICS-Studie, deren erste Ergebnisse jüngst publiziert wurden, hat Clopidogrel eine signifikante Überlegenheit gegen Ticlopidin gezeigt: Die Verträglichkeit der neuen Substanz war signifikant besser als

jene von Ticlopidin, und zwar bei gleich guter Wirksamkeit während einer vierwöchigen Gabe.

9. Wann sollte Clopidogrel eingesetzt werden?

Der allgemeine Grundtenor bezüglich einer optimalen antithrombotischen Sekundärprophylaxe sei kurz anhand von zwei Zitaten verdeutlicht. „Basierend auf dem Atherothrombose-Konzept, das davon ausgeht, daß der Mechanismus in allen Gefäßgebieten derselbe ist, sowie auf den beeindruckenden Zahlen der Überlappungen der verschiedenen atherothrombotischen Ereignissen scheint es von großem Vorteil zu sein, wenn ein Medikament seine Wirkung in der Sekundärprophylaxe nicht nur z.B. im Gehirn, sondern auch in anderen Gefäßen bewiesen hat“ [Prof. Dr. Ott].

Prim. Dr. Freimüller: „Multimorbide Patienten sind besonders in einem Neuro-Rehabilitationszentrum in der Überzahl. Hier werden atherothrombotische Ereignisse in mehr als einem Gefäßbett bei vielen der multimorbiden Schlaganfall-Patient/Innen festgestellt, daher ist besonders hier eine interdisziplinäre Sicht und in Folge eine Sekundärprophylaxe der atherothrombotischen Ereignisse in Summe von besonderer Bedeutung.“

„Vor dem Hintergrund einer Evidence Based Medicine müßten alle Patienten Plavix® erhalten – aber genau das ist aufgrund der Restriktionen der GKK nicht möglich“, faßt Prof. Dr. Wiedermann die Problematik mit einem Satz zusammen.

„Wäre der Preis von Clopidogrel annähernd so niedrig wie der von ASS, würde nur mehr Clopidogrel verwendet werden, denn in der Wirksamkeit ist Clopidogrel dem ASS überlegen. Von der Sicherheit ist es zumindest ebensogut, wenn nicht besser als ASS. Über



Univ.-Doz. Dr. Johann Pollak
4. Med. Abt. mit Kardiologie, KH der Stadt Wien Lainz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Erik Rumpel
Neurologische Abteilung, A.ö. LKH, Klagenfurt



Univ.-Prof. Dr. Gerhard Stark
Klinische Abt. für Angiologie, Medizinische Univ.-Klinik, Graz



Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefenelli
Klinische Abt. für Kardiologie, Univ. Klinik für Innere Med. II, Wien



Univ.-Prof. Dr. Christian Wiedermann
Univ. Klinik für Innere Medizin, Innsbruck



Prim. Dr. Norbert Zinnagl
Kons. Angiologie A.ö. Landeskrankenanstalten, Salzburg

was wir eigentlich diskutieren, ist die ökonomische Seite“ [Prof. Dr. Aichner].

„Der Arzt ist zu einer bestmöglichen Therapie verpflichtet, was in diesem Fall eindeutig für Clopidogrel sprechen würde. Eingeschränkt ist diese Verpflichtung durch die finanzielle Machbarkeit. Nur: Was weiß ein Arzt von den wirtschaftlichen Möglichkeiten einer Krankenkasse? Hier wird das Problem auf den Arzt abgewälzt“ [Prof. Dr. Pilger].

Die Experten waren sich einig, daß es hier besonders wichtig ist, individuelle Therapieentscheidungen zu fällen. Clopidogrel sollte zumindest den Patienten verordnet werden, die besonders profitieren:

- Patienten mit ASS-Unverträglichkeit
- ASS-Non-Responder (= ASS-Therapieversager, also Patienten, die unter ASS-Therapie ein vaskuläres Ereignis haben, zerebral, kardial oder in den Beinen),
- Hochrisikopatienten, die an mehreren Organlokalisationen klinisch manifeste atherothrombotische Manifestationen aufweisen

„Sollte die finanzielle Restriktion der Krankenkassen, die von den unterschiedlichen Chefärzten durchaus unterschiedlich gehandhabt wird,

trotzdem noch zu Problemen bei der chefärztlichen Genehmigung führen, so hilft es in der Regel, wenn der verschreibende Arzt sich persönlich beim Chefarzt für seine therapeutische Entscheidung einsetzt und seine Entscheidung nochmals begründet“ [Prof. Dr. Ladurner].

„Wichtig aus juristischen Gründen ist die Aufklärung des Patienten über die optimale Therapie, über die Beweggründe, die für eine andere Therapie sprechen und über die Möglichkeit, das zur Diskussion stehende Präparat auf eigene Kosten zu erwerben“ [Prof. Dr. Pilger].

