

Peripher-arterielle Verschlusskrankheit

Risikofaktor Diabetes mellitus bei PAVK

Herz-Kreislauf Erkrankungen haben in Europa die Vorreiterrolle als Ursache für Tod und körperliche Behinderung (1) mit Atherosklerose als zu Grunde liegender Ursache. Die Atherosklerose ist ein systemisches Geschehen, welches verschiedene arterielle Stromgebiete betreffen kann. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit peripher-arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung einem deutlich erhöhten Risiko für ein kardiales Ereignis ausgesetzt sind (2).

Die PAVK ist eine Wohlstandskrankheit, welche in der Folge von Lebensgewohnheiten und demographischen Entwicklungen in Prävalenz und Inzidenz zunimmt (3). Im Jahr 2000 wurde die weltweite Prävalenz der PAVK mit 202 Millionen beziffert, mit einer Zunahme von 13.1% innert 10 Jahren in der westlichen Welt (3). Das Risiko für PAVK ist altersabhängig und so wird die Prävalenz für 60–90 jährige Menschen auf 18% geschätzt, wovon ca. ein Drittel symptomatisch ist (4). Die Prävalenz von Patienten mit kritischer Beinischämie macht ca. 0.4% der PAVK Patienten aus mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von ca. 500–1000 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner (1). Das Risiko, eine kritische Beinischämie zu entwickeln, steigt bei Vorhandensein von Diabetes mellitus als Begleiterkrankung merklich an (1). Diabetes mellitus gilt als klassischer Risikofaktor für die Atherosklerose und erhöht das Risiko für die Entwicklung einer asymptomatischen oder symptomatischen PAVK um den Faktor 1.5 bis 4 (5). Entsprechend leiden etwa 20–27.5% der PAVK-Patienten an Diabetes mellitus Typ 2 als Begleiterkrankung (6–9). Hierzu bleibt anzumerken, dass die Dauer und der Schweregrad des bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 sich sowohl auf die Prävalenz als auch auf den Schweregrad der PAVK Erkrankung auswirken (10). Interessanterweise sind Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 einem höheren Risiko für PAVK ausgesetzt als Männer; zudem weisen schwarze und spanischstämmige Patienten ein 3-fach erhöhtes Risiko für PAVK auf (6). Patienten mit bekannter PAVK und Diabetes mellitus haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu erliden und zu versterben als PAVK-Patienten ohne Diabetes (5).

Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 zieht eine breite pathophysiologische Kaskade nach sich, welche atherothrombotische Läsionen im peripheren Gefäßsystem stark begünstigt.

Endotheliale Dysfunktion

Im Mittelpunkt der pathophysiologischen Kaskade beim Diabetes mellitus Typ 2 steht die endotheliale Dysfunktion. Die endotheliale Dysfunktion ist zum einen direkt Folge des hyperglykämischen Zustands, aber auch durch die dadurch vermittelte Hypertriglyceri-



Dr. med. Frederic Baumann
Miami



Prof. Dr. med. Nicolas Diehm
Aarau

dämie mit erhöhtem Anteil des atherogenen very-low density lipoprotein (VLDL) bei gleichzeitig reduziertem Anteil des high-density lipoprotein (HDL) bedingt. HDL hat eine protektive Wirkung auf die Endothelzellen, so dass der HDL-Mangel die endotheliale Dysfunktion fördert. Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zur reduzierten Freisetzung von Stickoxid (NO), welches als wichtiger Gefäßdilator wirkt, die Endothelzellen vor endogenen Gefäßverletzungen schützt und ausserdem die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen sowie die Freisetzung des pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktors Kappa B (NF-κB) unterdrückt.

Diabetes mellitus Typ 2 und seine klinischen Folgen am Gefässsystem

Die Hyerglykämie hat sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Folgen. Auf mikrovaskulärer Ebene kommt es bei Diabetikern vermehrt zu Retino-, Nephro- und Neuropathie. Somit geht bei Diabetes Patienten neben der eigentlichen Durchblutungsproblematik häufig eine Neuropathie einher. Als Folge dessen werden Hautläsionen und deren Vorboten häufig erst gar nicht bzw. erst in fortgeschrittenem Stadium bemerkt. Auf makroangiopathischer Ebene konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere ein distales Verteilungsmuster der PAVK zur Folge hat. Das heisst, dass bei Diabetikern gehäuft die Unterschenkelarterien von atherosklerotischen Läsionen und deren Folgen betroffen sind (11).

Therapeutische Aspekte

Modifikation von Lebensstil und Lebensgewohnheiten

Diabetes mellitus ist einer von vielen Risikofaktoren für die Entwicklung von Atherosklerose. Das Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren kann einen kumulativen Effekt auf Prävalenz und Schweregrad der PAVK haben. Entsprechend gilt es bei PAVK Patienten mit Diabetes mellitus neben der engmaschigen Blutzucker Einstellung weitere Risikofaktoren (z.B. Nikotin, Hyperlipidämie,

Übergewicht, arterielle Hypertonie) zu berücksichtigen und ins Therapieschema miteinzubeziehen. Dies soll neben medikamentösen Therapieansätzen auch Gehtraining, allfällige Gewichtsreduktion, Nahrungsumstellung (life-style modification) beinhalten.

Blutzuckereinstellung

In gross angelegten Studien konnte gezeigt werden, dass die engmaschige Kontrolle des Blutzuckers bei PAVK Patienten von grosser Wichtigkeit ist, um Folgeschäden vorzubeugen (12, 13). Der Langzeit-Benefit für Diabetiker vom Typ 1 und Typ 2 hängt jedoch von einem frühzeitigen Therapiebeginn und einer engmaschigen und rigorosen Blutzuckereinstellung ab. Es wurde beobachtet, dass die Risikoreduktion mit dem HbA1c korreliert. Entsprechend befand die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), dass sich die Amputationsrate und die Rate für ein fatales PAVK Ereignis bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten pro Prozentpunkt HbA1c-Reduktion um 37%, respektive 47% reduzieren lassen (13). Basierend auf diesen Erkenntnissen empfiehlt die American Society of Diabetes (14) generell einen HbA1c Zielwert <7% anzustreben bzw. <7.5% bei Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte und mit einer Lebenserwartung <10 Jahren. Dabei gilt es jedoch, Hypoglykämien zu vermeiden.

Revaskularisation

Ein Revaskularisationseingriff ist bei Patienten indiziert, bei welchen konservative Massnahmen nicht den gewünschten Effekt erbringen oder bei Patienten mit kritischen Perfusionsverhältnissen. Der technische Fortschritt macht es möglich, dass heutzutage die Mehrheit der Revaskularisationen minimal-invasiv durchgeführt werden können. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist neben der Oberschenkelstrombahn häufig das Unterschenkelstromgebiet von atherosklerotischen Läsionen betroffen, was die endovaskuläre Behandlung in dieser Subgruppe von Patienten recht komplex gestalten kann (15). Bei Patienten mit kritischer Beinischämie beträgt die Restenoserate 3 Monate nach einer Ballonangioplastie am Unterschenkel 68% (16). Die Ursache für die hohe Restenoserate nach Ballon-Angioplastie am Unterschenkel wird unter anderem auf den elastischen Recoil Mechanismus zurückgeführt. In der Folge der mechanischen Gefässdilatation kommt es häufig kurz darauf zu einem relevanten Lumenverlust (17). Der Einsatz von unbeschichteten Stents zur Vorbeugung des elastischen Recoils hat keinen Vorteil gezeigt (18, 19). Diese Beobachtung wird am ehesten auf die neointimale Proliferation zurückgeführt: als Folge des verbleibenden Fremdmaterials im Gefäss (Stent) kommt es zu Hyperplasie und Wanderung von glatten Muskelzellen in die Intima, welche zu Lumenverlust und Stenosierung führt. Entsprechend wurden Medikamenten-beschichtete Stents eingeführt mit dem Ziel, die neointimale

Proliferation zu hemmen. Diese zeigen im Vergleich zur Ballon-Angioplastie deutlich verbesserte Offenheitsraten nach 12 Monaten: 77.6% versus 58.1% ($p < 0.05$) (20). Die für diese Anwendung zugelassenen beschichteten Stents sind jedoch Koronarstents mit einer maximalen Länge von 38 mm. Die durchschnittliche Unterschenkel-läsionslänge von Stenosen bei Patienten mit schwerer PAVK ist jedoch um ein vielfaches länger (21). Entsprechend sind die untersuchten Koronarstents hauptsächlich für fokale Läsionen, aber nicht für die Behandlung langer Unterschenkel-läsionen ausgelegt. Deswegen lag grosse Hoffnung in der Technologie von beschichteten Ballons. Die EuroCanal-Studie, welche randomisiert einen beschichteten einem unbeschichteten Ballon gegenüberstellte, wurde jedoch als Folge Neuorientierung des Unternehmens abgebrochen und die zweite Studie zu diesem Thema – InPact Deep – hat kurz nach Studienabschluss ihr Produkt vom Markt genommen. Dies als Folge erhöhter Amputationsraten bei Patienten, welche mit dem beschichteten Ballon behandelt worden waren. Somit ist im Moment noch keine eigens für Unterschenkelarterien konzipierte Technologie verfügbar, welche geeignet ist, die hohen Restenoseraten nach alleiniger Ballonangioplastie in den Griff zu bekommen.

Dr. med. Frederic Baumann

Miami Cardiac & Vascular Institute, Miami, FL, USA

Prof. Dr. med. Nicolas Diehm

Stv. Chefarzt, Abteilung für Angiologie
Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, 5001 Aarau
nicolas.diehm@ksa.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Zweitabdruck aus info@herz+gefäss 01/2015

Take-Home Message

- ◆ Diabetes mellitus als Folge der westlichen Lebensgewohnheiten ist als wichtiger Risikofaktor für die PAVK auf dem Vormarsch
- ◆ Der Therapieerfolg bei Diabetes Patienten mit PAVK liegt in der frühzeitigen und engmaschigen Blutzuckereinstellung und korreliert mit dem HbA1c
- ◆ Patienten mit Diabetes mellitus und PAVK zeigen gehäuft ein distales Verteilungsmuster mit Befall der Unterschenkelarterien. Dies stellt für die endovaskuläre Behandlung eine Herausforderung dar, weil die Eingriffe technisch komplex sein können und die Restenoseraten nach Unterschenkelarterien-PTA hoch sind. Engmaschige klinische Verlaufskontrollen sind hier angezeigt

Literatur:

1. Tendera M et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906
2. Criqui MH et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6
3. Fowkes FG et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40
4. Sigvant B et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185-91
5. Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med* 2006;73 Suppl 4:S8-14
6. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43
7. MacGregor AS et al. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999;22:453-8
8. McDermott MM et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005;162:33-41
9. Murabito JM et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9
10. Huysman E, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg* 2009;109:587-94
11. Diehm N et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:59-63
12. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53
14. American Diabetes, Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41
15. Graziani L et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:453-60
16. Schmidt A et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:1047-54
17. Baumann FF et al. Early Recoil After Balloon Angioplasty of Tibial Artery Obstructions in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 2014;21 :44-51
18. Brodmann M et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting in infrapopliteal arteries in critical limb ischemia. *Vasa* 2011;40:482-90
19. Randon C et al. Angioplasty or primary stenting for infrapopliteal lesions: results of a prospective randomized trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:260-9
20. Scheiner D et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2290-5
21. Baumann F et al. Infrapopliteal lesion morphology in patients with critical limb ischemia: implications for the development of anti-restenosis technologies. *J Endovasc Ther* 2013;20:149-56