





# Newsletter 8

DIE UMFASSENDE STUDIE ZUR AVK IN DEUTSCHLAND

## V O R W O R T

Liebe getABI Freunde,

im vierten Jahr nach dem Start unserer getABI-Studie wird bereits ein Hauch Nostalgie spürbar, aber die Studie ist noch nicht zu Ende, es geht weiter. In diesem Newsletter wollen wir gemeinsam auf die erreichten Erfolge zurückschauen und unseren Blick auf weitere Ziele nach vorne richten.

Ihre tatkräftige Unterstützung hat es möglich gemacht, dass mehr als 96% der Studienteilnehmer auch nach 3 Jahren noch untersucht werden konnten und dass alle Fristen termingerecht eingehalten wurden. Eine großartige Leistung!

In diesem Newsletter berichten wir zunächst von den beiden diesjährigen Studienarzttreffen am 10. September in Berlin und am 23. September in Stuttgart. Selbstverständlich schließt sich dann die Vorstellung der bereits mit Spannung erwarteten Ergebnisse zu den 3-Jahres-Untersuchungen an. In diesem Zusammenhang wird, wieder einmal, die hervorragende Datenqualität der getABI-Studie herausgestellt.

Der Knöchel-Arm-Index ist auch ein Thema weiterer, interessanter Artikel, die wir Ihnen in diesem Newsletter vorstellen möchten. Wir berichten über:

- ▶ Erkenntnisse zum Langzeitverlauf des ABI-Wertes,
- ▶ Validität und Reliabilität der dopplersonografischen Messung des systolischen Blutdrucks der Knöchel- und Armarterien im Liegen,
- ▶ Atherosklerose bei Mann und Frau.

Ferner möchten wir Ihnen nicht vorenthalten, wie die weitere Planung für die getABI-Studie aussieht. Die Studie ist noch nicht zu Ende, wir wollen sie gemeinsam mit Ihnen weiterführen.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen beim Lesen.

Curt Diehm

Berndt von Stritzky

Hans-Joachim Trampisch



## Rückblick Studientreff am 10.09.05 in Berlin und am 23.09.05 in Stuttgart

Jetzt war es endlich so weit. Am Sonnabend, den 10.09.05 in Berlin im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (Kongresspräsident Prof. Landgraf) und am 23.09.05 im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie in Stuttgart (Kongresspräsident Prof. Hupp) fanden die Studientreff statt.



Auf diesen Veranstaltungen wurden die mit großer Spannung erwarteten Daten der 3-Jahresuntersuchung innerhalb der getABI-Studie vorgestellt. Nicht nur die eingeladenen Prüfärzte sondern auch die anderen interessierten Kongressteilnehmer erhielten unter dem Motto »3 Jahre getABI – Was haben wir gelernt?« alle Informationen rund um getABI und natürlich die Ergebnisse nach 3 Jahren und hatten Gelegenheit, bei den Mitgliedern des Steering-Committees persönlich nachzufragen.

Prof. Diehm (Karlsbad-Langensteinbach) hatte gemeinsam mit dem Kongresspräsidenten Prof. Land-

graf (Berlin) den Vorsitz des getABI-Symposiums in Berlin übernommen, eine Rolle, die in Stuttgart Prof. Allenberg (Heidelberg) einnahm. Auf beiden Symposien war es an Herrn Prof. Diehm, zu den Konsequenzen aus getABI Auskunft zu geben. getABI wurde dann in verschiedenen Vorträgen aus den unterschiedlichsten Blickwinkeln beleuchtet: aus Sicht des Epidemiologen durch Prof. Trampisch (Bochum), aus Sicht des Kardiologen durch Prof. Darius (Berlin), aus Sicht der niedergelassenen Angiologen durch Dr. Tepohl (München), aus Sicht der Neurologen durch Prof. Haberl (München) sowie aus Sicht der Gefäßchirurgen durch Prof. Allenberg (Heidelberg).

Die hohe Qualität der getABI-Studie mit einer Untersuchungsrate nach 3 Jahren von mehr als 96% hat einmal mehr bewiesen, dass in Deutschland hochwertige Studien im hausärztlichen Bereich durchgeführt werden können. Der riesige Datensatz zeigt, dass PAVK-Patienten unterdiagnostiziert und untertherapiert sind. Dabei ist mit der getABI-Studie klar geworden, dass PAVK-Patienten hoch gefährdet sind und entsprechender Versorgung bedürfen.

Die anwesenden Ärzte nutzten gerne die Gelegenheit, mit den Referenten die spannenden Ergebnisse zu diskutieren, und mehr als 50 Kolleginnen und Kollegen nutzten die Möglichkeit, in Berlin die Diskussion bei einem vom Sponsor Sanofi-Aventis organisierten Büffet am Alexanderplatz fortzusetzen.



Bild oben: Mitglieder des Steering Committee/Advisory Boards, v.l.n.r.: Prof. Diehm, PD Dr. Pittrow, Prof. Haberl, Prof. Darius, Prof. Trampisch, Prof. Allenberg, Dr. Tepohl, Dr. von Stritzki

Bild unten: Centers of Excellence (CoEs) mit Mitgliedern des Steering Committee/Advisory Boards

## 3-Jahresergebnisse der getABI-Studie: Deutlich erniedrigter Knöchel-Arm-Index bedingt drastisch erhöhte Mortalität

Die Prävention der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen ist ein Ziel mit höchster Priorität in den Gesundheitssystemen der Industrienationen. Um aber geeignete Maßnahmen einleiten zu können, müssen zuerst die Patienten mit hohem Risiko herausgefiltert werden. In den letzten Jahren ist klar geworden, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) nicht nur als eigenständige Erkrankung eine bedeutsame Rolle spielt. Da sie häufig gemeinsam mit der Atherosklerose der Koronarien und Karotiden einhergeht, ist sie eine »Indikatorerkrankung« für Gefäßverkalkung in den anderen Gefäßbetagen und hat eine hohe Vorhersagekraft für Herzinfarkt und Schlaganfall.

### PAVK in der getABI-Studie: häufig mit drastischer Mortalitätssteigerung assoziiert

Aktuelle, exakte Zahlen zur erhöhten Mortalität der PAVK-Patienten liefert die getABI-Studie. Seit kurzem liegen nun die für die hausärztliche Versorgung in Deutschland repräsentativen 3-Jahresergebnisse

vor. Die Tabelle 1 fasst die Patientencharakteristika bei der Baseline-Untersuchung im Jahr 2001 zusammen. Es handelt sich um ein typisches Patientenkollektiv mit 6880 älteren Patienten in der hausärztlichen Praxis. Zu beachten ist, dass viele Patienten bereits einen oder mehrere Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit hatten. So lag der Anteil der Diabetiker bei einem Viertel (25,3 %), der Hypertoniker bei zwei Dritteln (64,6 %), und der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen etwa bei der Hälfte (51,7 %). Beim Einschluss hatten 18,0 % der Patienten einen niedrigen Knöchel-Arm-Index (ABI >0,9; bzw. eine periphere Revaskularisation) und damit eine PAVK.

Der Follow-up in der Studie war exzellent: nach 3-jähriger Beobachtungsdauer war von allen Patienten – mit einer Ausnahme – der Überlebensstatus bekannt, was im Vergleich mit Studien einer ähnlichen Größe ein bislang unerreichtes Ergebnis darstellt (siehe auch Folgeartikel).

1. Basischarakteristika der getABI-Patienten (n=6880)		Tabelle 1	
Frauen / Männer (%)	57,8 / 42,2		
Body mass Index BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 ± 4,1		
Übergewicht BMI (25-29,9 kg/m <sup>2</sup> ) (%)	47,0		
Adipositas BMI (25≥29,9 kg/m <sup>2</sup> ) (%)	23,0		
Ankle Brachial Index (Mittelwert ± SD)	1,03 ± 0,17		
PAVK Prävalenz (%)	18,0		
Symptomatische PAVK nach WHO Rose Fragebogen zur Claudicatio intermittens (%)	2,8		
Frühere Amputation oder periphere Revaskularisierung wegen PAVK (%)	2,3		
Alter [Jahre] (Mittelwert ± SD)	72,5 ± 5,3		
Syst./diast. blutdruck (mmHg)	144 ± 19 / 81 ± 10		
Raucherstatus (%)	Nie 54,1	Früher 36,7	Aktuell 9,3
Diabetes mellitus (%)	25,3		
Hypertonie (%)	64,6		
Lipidstörungen (%)	51,7		
Früheres kardiales oder zerebrales Ereignis	16,0		

Tabelle 1:  
Patientencharakteristika bei der Baseline-Untersuchung 2001

Es fand sich erwartungsgemäß ein deutlicher Unterschied in der Mortalität und Morbidität zwischen den Patienten mit und ohne PAVK. In der PAVK-Gruppe waren 10,9% der Patienten verstorben, in der Gruppe ohne PAVK 4,2%. Auch bei der Betrachtung der verschiedenen Todesursachen war die Mortalität in der PAVK-Gruppe jeweils erhöht (Abbildung 2 oben). Dies galt auch für die Analyse der kardiovaskulären Morbidität: kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere tödliche bzw. nicht-tödliche Ereignisse traten viel häufiger bei Patienten mit PAVK auf (Abbildung 1 unten). In der Cox-Regression, die im Vergleich zu den bisher berichteten Odds Ratios auch die zeitliche Komponente der Ereignisse berücksichtigt, war das Risiko der PAVK-Patienten auch nach der Adjustierung

für Alter, Geschlecht und für die anderen typischen Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes, Dyslipidämie, und KHK in der Anamnese) nahezu verdoppelt (Hazard Rate Ratio 1,8). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen den bekannten Risikofaktoren und der 3-Jahres-Mortalität gehört die PAVK zu den stärksten unabhängigen Prädiktoren für vorzeitigen Tod (in der Reihenfolge derzeitiges Rauchen – PAVK – Diabetes mellitus – kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese; Abbildung 2). Außerdem ergab sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Schwere der PAVK und der Mortalität. Dies gilt sowohl für die 3-Jahres-Mortalität im Allgemeinen wie auch für die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Mortalität (Abbildung 3).

Abbildung 1: Mortalität der getABI-Patienten nach 3 Jahren

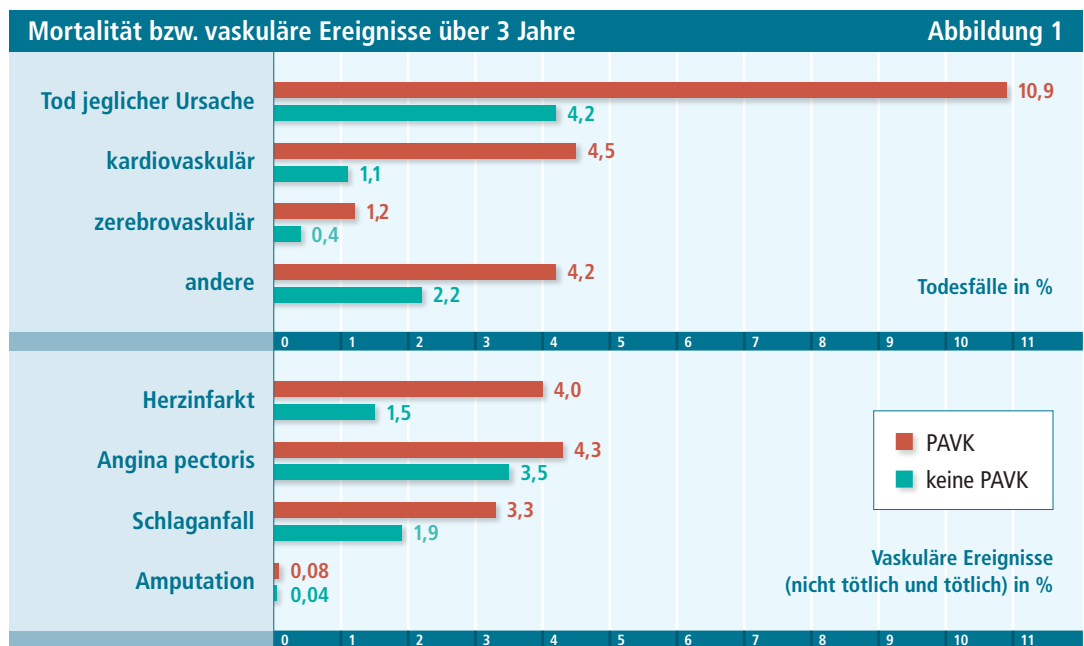
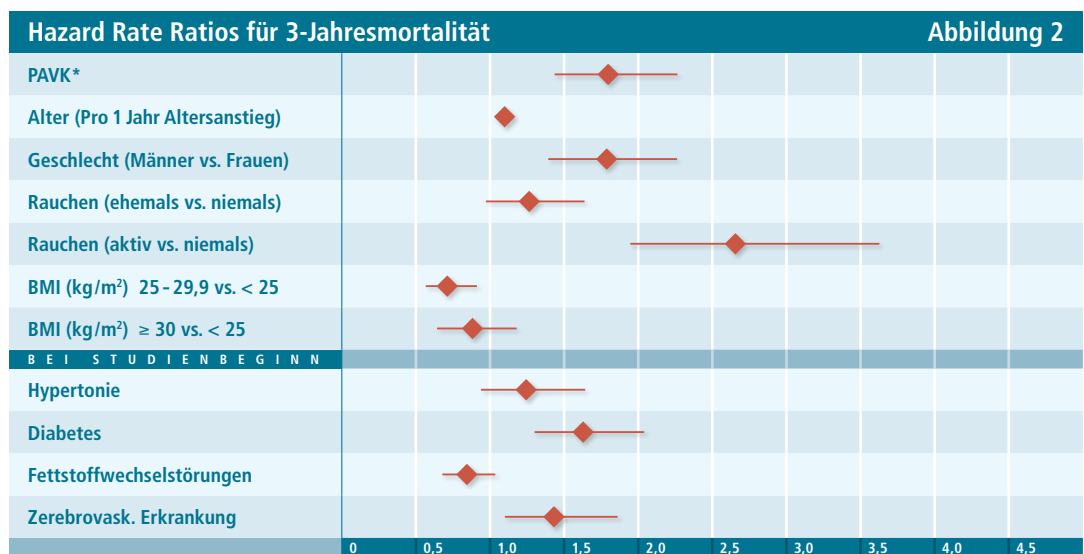


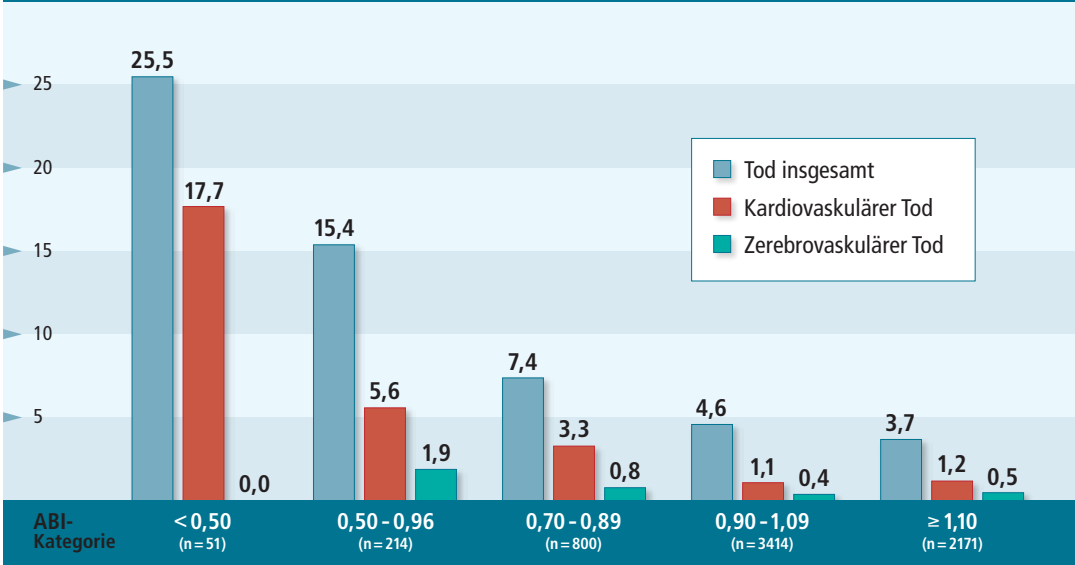
Abbildung 2: Risiko der PAVK-Patienten nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und andere typische Risikofaktoren



\* ja. ABI < 0,9 periphere revaskularisation oder Amputation wegen PAVK zur Basiserhebung



**Kardio- / zerebrovaskuläre Ereignisse über 3 Jahre nach ABI-Status zu Studienbeginn** **Abbildung 3**



**Abbildung 3:** Häufigkeit der kardio-/ zerebrovaskulären Ereignisse der getABI-Patienten in Abhängigkeit vom ABI

Diese aktuellen Ergebnisse bestätigen, dass Patienten mit einem niedrigen ABI ein deutlich erhöhtes Sterberisiko haben, insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Diese Ergebnisse, die derzeit für eine internationale Publikation noch weiter analysiert werden, tragen zur veränderten Sichtweise der Fachwelt in Bezug auf die PAVK bei. Nicht nur in den USA, sondern auch hierzulande, wird die Krankheit nicht mehr ausschließlich mit »Claudicatio intermittens, eingeschränkte Gehstrecke, Amputation« verknüpft, sondern mit »Indikatorerkrankung für Atherosklerose« oder »Koronaräqui-

valent«. Diese etwas sperrigen Begriffe stehen für eine einfache Botschaft: der Hausarzt kann mit dem ABI mit einem geringen Aufwand, nichtinvasiv und zuverlässig das zukünftige koronare und zerebrale Risiko seines Patienten abschätzen und eine geeignete Behandlung einleiten. Es gilt, zukünftig verstärkt im hausärztlichen Bereich anzusetzen, um die Prognose, aber auch die Lebensqualität der PAVK-Patienten zu verbessern.

*Prof. Dr. med. C. Diehm,  
SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach*

## Welche Faktoren für die Qualität der getABI-Studie sprechen

Die verschiedenen internationalen Publikationen zu getABI haben jeweils ein umfangreiches externes Begutachtungsverfahren (peer review) durchlaufen. Die Gutachter haben die hohe methodische Qualität der Studie gelobt, zu der Sie beigetragen haben. Die folgenden »Plus-Punkte« wurden angeführt:

1. Monitoring: Bei einer monitorierten Studie besuchen Repräsentanten der Studienorganisation (Monitore) alle Praxen und überprüfen deren Organisation bzw. Datenqualität. Dieses Verfahren ist aufwändig und wird üblicherweise nur bei großen randomisierten Studien oder Studien für die Arzneimittelzulassung eingesetzt. getABI ist eine solche monitorierte Studie.

2. Konservative Definition der PAVK: In der wissenschaftlichen Literatur wurden mehrere Grenzwerte und Berechnungsmethoden des ABI vorgestellt. Unsere Berechnungen basieren auf der Grundlage einer konservativen Definition der verwendeten Druckwerte, was eher zu einer Unterschätzung der PAVK-Häufigkeit, keinesfalls aber zu einer Überschätzung führt.

3. Repräsentativität der Arztpraxen und ausgewählten Patienten: Mit Hilfe von aussagefähigen statistischen Verfahren wurde bestätigt, dass sowohl die teilnehmenden Praxen einen repräsentativen Teil der allgemeinärztlichen Versorgung darstellen. Die teilnehmenden Patienten sind außerdem repräsentativ für die ältere Allgemeinbevölkerung in Deutschland

4. Extrem geringer Informationsverlust bei der Datenerhebung: Alle schwerwiegenden Ereignisse (z. B. Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Amputation etc.) wurden von den Studienärzten berichtet, und in der überwiegenden Zahl durch Abgleich mit Krankenhausentlassungs- bzw. Arztbriefen überprüft. Auch nach 3 Jahren Beobachtungszeit war die Vollständigkeit der Datenerhebung exzellent: der Überlebensstatus von allen Patienten – mit einer Ausnahme – konnte geklärt werden. Im Vergleich mit anderen internationalen Großstudien sind das Spitzenwerte.

*Prof. Dr. med. H.J. Trampisch,  
Ruhr-Universität Bochum*

Abbildung der  
internationalen  
Publikationen  
möglich

## Wie verändert sich der ABI-Wert auf längere Sicht?

Die getABI-Studie zeigt eindrucksvoll, dass der zu Studienbeginn gemessene Knöchel-Arm-Index (ABI) sowohl mit kardiovaskulären Ereignissen in der Vergangenheit wie auch in der Zukunft assoziiert ist. Es liegen nun auch Daten aus getABI vor, die die Veränderung des ABI der einzelnen Patienten über 3 Jahre dokumentieren (sie werden gerade analysiert). Man würde erwarten, dass bei vielen Patienten die subklinische Atherosklerose, die der ABI anzeigt, fortschreitet, d.h. dass der ABI-Wert abfällt. Trifft diese Annahme zu, und wenn ja, handelt es sich hier um eine langsame Veränderung?

Eine Antwort auf diese Frage gibt die epidemiologische Edinburgh Artery Study (EAS), die bereits im Jahr 1987 insgesamt 1592 Männer und Frauen im Alter von 55-74 Jahren (im Mittel 65 Jahre) aus 11 Allgemeinarztpraxen in Edinburgh einschloss. Bei diesen Patienten wurde der ABI zu Studienbeginn, nach 5 und nach 12 Jahren gemessen. Es konnten die Daten von 695 Patienten verwendet werden, von denen bei allen 3 Untersuchungsterminen ABI-Werte an beiden Beinen vorlagen. Der mittlere ABI im schlechteren Bein betrug 1,08, im besseren Bein 1,15. Männer hatten einen um 0,07 höheren ABI als Frauen ( $p < 0,001$ ). Im schlechteren Bein blieb der ABI über die 12-jährige Follow-up-Dauer nahezu konstant (0,01). Im besseren Bein fand sich dagegen im Gesamtkollektiv ein deutlicher Abfall (-0,07), siehe Abbildung 4. Bei den 179 Patienten, bei denen im Studienverlauf eine Claudicatio intermittens (CI) auftrat, war der ABI zum Studienbeginn bereits

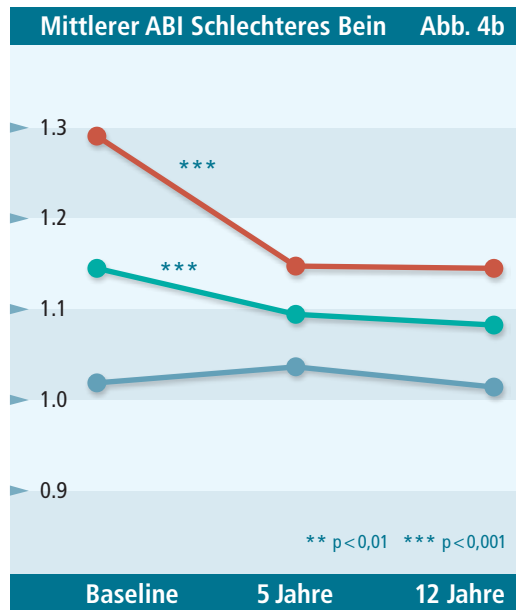
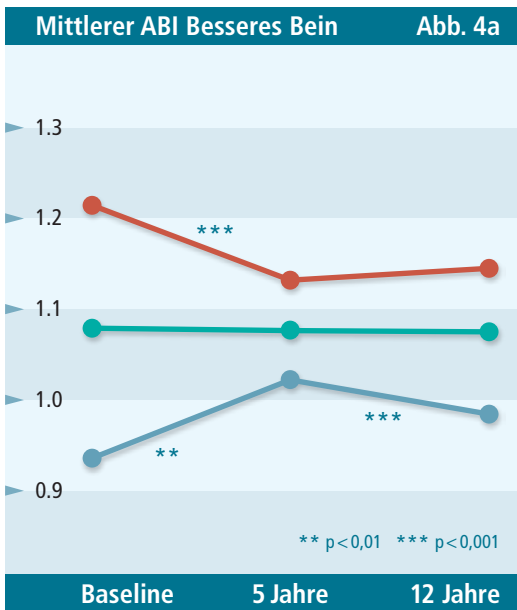
niedriger (0,99) und er nahm im schlechteren Bein über 5 Jahre um -0,04 ab ( $p \leq 0,05$ ), im besseren Bein um -0,09 ( $p \leq 0,01$ ) und erreichte mittlere Werte wie im anderen Bein.

Kommentar: Obwohl die Patienten in der EAS jünger als die Population in der getABI-Studie waren, war der mittlere ABI-Wert im schlechteren Bein identisch (getABI:  $1,08 \pm 0,14$ ). Vereinfacht ausgedrückt, bleibt der ABI in der EAS im (schlechteren) Bein mit der zunächst weiter fortgeschrittenen Atherosklerose relativ konstant, während andererseits im Laufe der Zeit das gesündere Bein ebenfalls zunehmend von der Atherosklerose betroffen wird. Dies kann als Fortschreiten von einer lokalisierten zur generalisierten Atherosklerose verstanden werden. Insgesamt sind die Änderungen im Mittel überraschend gering, wenn auch bei den CI-Patienten etwas ausgeprägter. Es ist allerdings zu beachten, dass bei dieser Analyse nur die Mittelwerte über die Stichprobe mit ABI-Werten zu allen 3 Terminen analysiert wurden. Es handelt sich dabei sicherlich um eine Positivselektion, da die Hochrisikopatienten zwischenzeitlich verstorben sind. Es gibt keine Aussagen darüber, ob diese Patienten eine rasche Abnahme der ABI-Werte hatten.

*Priv.-Doz. Dr. med. habil. D. Pittrow,  
Pöcking*

*Quelle:  
Smith FB, Lee AJ, Price JF, et al. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. J Vasc Surg. 2003;38(6):1323-1330.*





**Abbildungen 4a/4b:** Daten der EAS-Studie: Veränderung des ABI im besseren Bein (Abb. 4a) und im schlechteren Bein (Abb. 4b) mit der Zeit

■ Obere Tertile (cut-off bei  $\leq 1,0319$ ) ■ Mittlere Tertile 1,032 - 1,1279 ■ Untere Tertile  $\geq 1,128$

## Validität und Reliabilität der dopplersonografischen Messung des systolischen Blutdrucks der Knöchel- und Armarterien im Liegen

Im Rahmen der getABI-Studie wurden bei allen Studienteilnehmern dopplersonografische Messungen des systolischen Blutdrucks der Knöchel- und Armarterien durchgeführt. Dazu wurde im Liegen der Blutdruck in den Arterien des Oberarms und der Unterschenkelregion gemessen und anschließend der so genannte Knöchel-Arm-Index (ABI) berechnet. Durch die konsequente Anwendung dieser Messungen konnten die Studienärzte sehr schnell und sicher Patientinnen und Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) finden.

Ungeklärt ist bisher, in wieweit Messungen am selben Patienten übereinstimmen, wenn diese von unterschiedlichen Ärzten am gleichen Patienten unter Alltagsbedingungen durchgeführt werden und ob dies möglicherweise vom Spezialisierungsgrad des Untersuchers (Angiologe, nicht gefäßspezialisierter Hausarzt, medizinische Fachkraft) abhängt.

Diese Fragen stehen im Zentrum einer Studie, die am Samstag, den 10. Dezember 2005 im Arbeitsmedizinischen Zentrum der Infraserve GmbH & Co Höchst KG in Frankfurt durchgeführt wird.

Die BKK Hoechst lädt hierzu Versicherte ab 65 Jahren aus dem Umkreis Frankfurt ein. 144 Personen werden an diesem Tag an der Validierungsstu-

die teilnehmen. 12 Untersucher (jeweils 4 aus der Gruppe »Angiologen«, »nicht spezialisierte Hausärzte« und »medizinisches Fachpersonal«) werden die ABI-Messungen durchführen. Der ABI eines Patienten wird dabei von 3 Untersuchern (jeweils einer aus der Gruppe »Angiologen«, »nicht spezialisierte Hausärzte« und »medizinisches Fachpersonal«) zweimal bestimmt (Doppelmessung). Nach Abschluss dieser Studie wird die noch letzte offene Frage bzgl. der Wertigkeit der ABI Bestimmung unter Alltagsbedingungen geklärt sein.

Prof. Dr. med. H.J. Trampisch,  
Ruhr-Universität Bochum

## Atherothrombotische Gefäßkrankheiten: Frauen sind anders...

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bei Frauen und Männern die häufigste Todesursache. Allein 40 Prozent aller Todesfälle sind auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Das sind doppelt so viele wie bei Krebserkrankungen. Herzattacken und Schlaganfälle kommen bei Frauen zehnmal häufiger vor als Brustkrebs. Eine koronare Herzerkrankung entwickelt sich bei Frauen durchschnittlich zehn Jahre später als bei Männern, aber letztendlich endet sie für mehr Frauen als Männer tödlich. Eine perkutane interventionelle Koronarintervention wird weniger Frauen als Therapie vorgeschlagen. Junge Patientinnen mit einem Diabetes haben nach einem akuten Koronarsyndrom hohe Todesraten. Frauen, die außerhalb der Klinik einen Herzstillstand erleiden, haben geringere Überlebenschancen als Männer.

Es gibt also einen sogenannten »Gender-BIAS\*« in der Gefäßmedizin. Dazu gibt es spannende neue geschlechtsspezifische Aspekte. Unterschiede zwischen Mann und Frau ergeben sich nicht nur in einer höheren Infarktletalität, mehr Arzneimittelnebenwirkungen sondern insbesondere auch aus immunologischer Sicht. Dieser Bericht fasst die Ergebnisse des Schwerpunktthemas »WOMAN AT HEART« der Jahrestagung der Europäischen Kardiologen (ESC 2005 Stockholm) und der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Berlin, zusammen.

*\* »Gender-Mainstreaming« ist als politischer Leitbegriff in aller Munde. Im Aktionsprogramm der europäischen Gemeinschaft findet sich folgende Definition: »Gender-Mainstreaming besteht in der Reorganisation, Verbesserung, Entwicklung und Evaluation von Entscheidungsprozessen in allen Politikbereichen und Arbeitsbereichen einer Organisation.«*

### **Epidemiologische Befunde**

Bei der koronaren Herzerkrankung wird der »Gender-BIAS« zunehmend untersucht. Die Inzidenz des Myokardinfarktes ist in Deutschland bei beiden Geschlechtern insgesamt gleich: 1999: 148.000 bei Männern, 130.000 bei Frauen. Die Letalität ist aber bei Frauen höher (44 % vs. 36 %). Bei Männern treten Herzinfarkte häufig bereits in jüngeren Jahren auf, das dürfte ein Grund dafür sein, dass der Herzinfarkt so lange als »Männerkrankheit« angesehen wurde.

In der GUSTO-IIb-Studie, einer Herzinfarkt-Stu-

die, haben Frauen deutlich später als Männer den Notarztwagen gerufen. Obwohl die Mortalität nach Myokardinfarkt stetig sinkt, bleibt sie bei Frauen deutlich höher als bei Männern (18 % vs. 9 %). In verschiedenen Studien wurde auch aufgezeigt, dass Frauen weniger intensiv diagnostiziert und therapiert werden als Männer. Frauen erhalten beim akuten Herzinfarkt seltener eine Thrombolyse, seltener eine Koronarangiographie bzw. eine PTCA, seltener koronare Bypassoperationen.

### **Pathogenetische Mechanismen**

Ein großes deutsches Register (MITRA-plus-Register) verglich Unterschiede im klinischen Verlauf bei Reanimationen zwischen Frauen und Männern: Bei Frauen war die Prähospitalphase signifikant länger, Frauen erhalten seltener eine akute Reperfusionstherapie und wiesen eine um ein Drittel höhere Mortalität auf.

Untersuchungen aus dem Herzzentrum in Berlin zeigen, dass Frauen häufiger an Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Diabetesspätfolgen sterben. Besonders ein Diabetes verschlechtert die Überlebenschancen nach einem Herzinfarkt bei Frauen wesentlich stärker als bei Männern.

Die Risikoerhöhung für einen Schlaganfall durch Diabetes und Vorhofflimmern ist bei Frauen höher als bei Männern. (Wolf et al). Von der Framingham-Studie wissen wir, dass Diabetes mellitus das Risiko für eine PAVK bei Frauen um den Faktor 4 bis 8,6, bei Männern 2,4 bis 3,5fach erhöht.

Man vermutet bei den geschlechtsspezifischen Unterschieden, dass für die Verschärfung der Interaktion zwischen Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen die Östrogenrezeptoren verantwortlich sein könnten (Frau Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, Berlin). Im Herzen und auch in den Gefäßen sind Östrogenrezeptoren in großer Zahl vorhanden. Die Koronarien weisen vor allem in den Kernen der Endothelzellen viele Östrogenrezeptoren auf. Diese sind beteiligt an der Dilatation der Koronargefäße aber auch sicher an arteriosklerotischen Umbauprozessen.

Die Erhöhung von CRP und die Erniedrigung von IGF-1 unter einer oralen Östrogentherapie könnten die atherogenen Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie erklären.

Es hat sich gezeigt, dass in arteriosklerotischen Plaques diese Rezeptoren im Allgemeinen fehlen. Man geht auch davon aus, dass pathologische Ver-



Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache sowohl bei Männern als auch bei Frauen

änderungen an den Koronararterien bei Frauen mit plötzlichem Herztod altersabhängig sind. Bei jüngeren Frauen unter 50 Jahren liegen häufig keine Plaquerupturen vor, sondern ein atypischer Koronarbefund mit nicht okklusiver Plaque und Erosionen. Besonders Rauchen scheint hier ein gravierender Begleitrisikofaktor zu sein. Potenziert werden kann dieser Pathomechanismus offenbar durch die zusätzliche Einnahme von Hormonen. Es ist bekannt, dass prämenopausale Frauen im Endothel mehr Stickstoff-Monoxid als Männer produzieren und dadurch einen konstitutionellen Schutzfaktor besitzen. Durch Rauchen können sie diesen Schutzfaktor aber offenbar völlig eliminieren.

### ***Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Thromboseprophylaxe***

Die Arbeitsgruppe von Goldhaber untersuchte Geschlechtsunterschiede in der Verordnung von Thromboseprophylaxe und fand, dass bei 5.451 hospitalisierten US-amerikanischen Patienten mit einer Thrombose Männer 1,2mal häufiger als Frauen eine Thromboseprophylaxe erhalten hatten. Das Ergebnis war unabhängig von der zugrunde liegenden Indikation, Altersgruppe, Region, kommunalem Krankenhaus oder Universitätsklinikum.

### ***Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Gefäßchirurgie***

Auch bei anderen Gefäßkrankheiten sind die therapeutischen Ergebnisse bei Frauen schlechter als bei Männern. Die Letalität bei der Operation eines abdominalen Aortenaneurysmas ist bei Frauen höher, bei der Carotis-TEA sterben mehr Frauen und erleiden häufiger einen Schlaganfall. Die Offenheitsrate bei infrainguinalen Bypassen ist bei Frauen schlechter als bei Männern. Multivariate Analysen konnten eine geringere Körperoberfläche oder das Risikofaktorenprofil als Ursache ausschließen.

### ***Therapeutische Chancengleichheit: Werden Männer und Frauen gleich behandelt?***

Kardiologen interessierten sich besonders für die Frage, ob Männer und Frauen mit Herzerkrankungen gleich therapiert werden. Das Augsburger MONICA CORA-Projekt geht davon aus, dass dies in der Regel der Fall ist. Allerdings sprechen bundesweite Zahlen der Barmer-Ersatzkasse (2001) KHK-assoziierte Verordnungen aus dem Krankenhaus betreffend offenbar eine andere Sprache. Hiernach erhalten vor allem jüngere Frauen trotz gleicher Diagnose sehr viel weniger Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems als gleichaltrige Männer. Ab dem 70. Lebensjahr gleicht sich dies offenbar wieder an. Die Berliner Gefäßspezialistin Dr. Anne Hinrichs

forderte auf der 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie in Berlin, dass zur Chancengleichheit gehört, dass Frauen und Männer gleichen Zugang zur Diagnostik und zur Therapie haben. Das bedeutet aber nicht, dass Frauen und Männer immer absolut identisch behandelt werden müssen. Natürlich müssen geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt werden.



Dazu gehören auch Unterschiede in der Krankheitswahrnehmung und der Symptomäußerung z. B. beim akuten Herzinfarkt. Interessanterweise geht auch eine Änderung des Arzneimittelgesetzes im Juli 2004 auf geschlechtsspezifische Aspekte ein. Die Novelle schreibt vor, dass ein Arzneimittel auf eine unterschiedliche Wirkungsweise bei Frauen und Männern geprüft werden muss und dass die Pharmafirmen auf die geschlechtsspezifischen Wirkungen und Nebenwirkungen hinweisen müssen.

Frauenspezifische Veränderungen wie Hormonumstellungen durch Schwangerschaft und Klimakterium mit entscheidenden Veränderungen im Gerinnungssystem haben bereits Eingang in die Diagnostik und Therapie gefunden. Das National Institute of Health stellte eine mangelnde Berücksichtigung von Frauen in der Forschung fest. Die Zeiten, in denen nur Männer in Studien einbezogen werden und daraus epidemiologische Schlüsse gezogen werden (Inter Veterans-Study) sollten der Vergangenheit angehören. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, dass nur in 14 der 442 im New England Journal of Medicine zwischen 1994 und 1999 publizierten Studien sich geschlechtsspezifische Analysen finden. Frauen sind in Studien zur Primär- und Sekundärprävention von Herz- Kreislaufkrankungen deutlich unterrepräsentiert.

Die Sensibilität für geschlechtsspezifische Probleme in der Diagnose und Therapie von Gefäß-erkrankungen muss geschärft werden

Beim ESC – Kongreß in Stockholm präsentierte Prof. Caroline Daly aus London die Ergebnisse des »Euro Heart Surveys of Stable Angina«. Bei diesem Survey wurden Daten von 3800 Patienten ausgewertet. Ein weiterer Survey (»Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes II“ 2004 bis 2005) wurde ebenfalls vorgestellt. Es zeigte sich erneut, dass Frauen mit Angina pectoris weniger gut untersucht und behandelt werden, selbst wenn die Symptome bei den erfassten Frauen ausgeprägter waren als bei Männern. Auch die Prognose ist bei Frauen schlechter. Frauen hatten eine 20 Prozent geringere Chance ein Belastungs-EKG und eine 40 Prozent geringere Chance eine Herzkatheteruntersuchung zu bekommen. Diese beiden Studien zeigten ferner, dass bei Patientinnen die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung mit ASS bei 73 Prozent (bei Männern 84 Prozent) und die Behandlung mit Lipidsenkern bei 47 % (bei Männern 53 %) liegen.

**Defizite in der Gefäßmedizin**

Bei der koronaren Herzerkrankung wird der »Gender-BIAS« zunehmend untersucht. In der Gefäßmedizin stehen wir hier noch am Anfang. Die Sensibilität für geschlechtsspezifische Probleme in der Diagnose und Therapie von Gefäßkrankheiten muss geschärft werden. Interessant sind dabei Beobachtungen aus unserer getABI-Studie.

Das absolute 3-Jahres-Mortalitätsrisiko (jeglicher Tod, kardiovaskulärer Tod, zerebrovaskulärer Tod) ist bei Männern größer als bei Frauen (Abb. 5).

Das relative 3-Jahres-Mortalitätsrisiko (Vergleich: PAVK + vs. PAVK -) ist im Bezug auf die Ereignisse kardiovaskulärer Tod und zerebrovaskulärer Tod bei Frauen größer als bei Männern (Abb. 6).

*Prof. Dr. med. C. Diehm,  
SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach*

Abbildung 5 und 6:  
3-Jahres-Mortalitätsrisiken der getABI-Studien-Patienten

**Absolutes 3-Jahres-Mortalitätsrisiko**

**Abbildung 5**

A Tod jeglicher Ursache	Frauen (N=3959)		Männer (N=2862)	
	PAVK –	PAVK +	PAVK –	PAVK +
	(n=3295)	(n=664)	(n=2296)	(n=566)
Mortalitätsrisiko	3,00 %	7,98 %	6,01 %	14,31 %
B Kardiovaskulärer Tod	Frauen (N=3959)		Männer (N=2862)	
	PAVK –	PAVK +	PAVK –	PAVK +
	(n=3295)	(n=664)	(n=2296)	(n=566)
Mortalitätsrisiko	0,61 %	3,46 %	1,87 %	5,65 %
C Zerebrovaskulärer Tod	Frauen (N=3959)		Männer (N=2862)	
	PAVK +	PAVK –	PAVK +	PAVK –
	(n=664)	(n=2296)	(n=664)	(n=2296)
Mortalitätsrisiko	0,30 %	1,36 %	0,61 %	1,60 %

**Relatives 3-Jahres-Mortalitätsrisiko (PAVK + vs. PAVK -)**

**Abbildung 6**

	Univariante Analyse		Multivariante Analyse	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
	HRR (95 %-KI)	HRR (95 %-KI)	HRR* (95 %-KI)	HRR* (95 %-KI)
<b>Tod jeglicher Ursache</b>	2,74 (1,96 - 3,82)	2,42 (1,89 - 3,27)	1,78 (1,25 - 2,54)	1,78 (1,33 - 2,38)
<b>Tod kardiovaskulär</b>	5,84 (3,21 - 10,64)	3,13 (1,98 - 4,94)	3,65 (1,95 - 6,83)	2,24 (1,38 - 3,65)
<b>Tod zerebrovaskulär</b>	4,62 (1,88 - 11,39)	1,82 (0,70 - 4,73)	3,18 (1,22 - 8,33)	1,18 (0,44 - 3,18)

\*adjustiert für: Alter, Adipositas, Rauchen, art. Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechsel-Störung (Total-Cholest./HDL-Ratio), CVD (herzinfarkt, Schlaganfall)



## Neuer Patientenflyer

In Kürze werden die Studienteilnehmer einen neuen Patientenflyer erhalten. Folgende Inhalte sind geplant:

- ▶ Rückblick auf die getABI-Studienarzttreffen in Berlin und Stuttgart
- ▶ Studienergebnisse, 3-Jahresdaten (Prof. Diehm, Prof. Trampisch)
- ▶ Vorstellung der Validierungsstudie (Prof. Trampisch)
- ▶ Geschlechtsspezifische Aspekte der PAVK (Dr. Dasch)



## Ausblick auf die getABI Aktivitäten in 2006

In den einzelnen Studienarzttreffen im letzten Jahr wurde Ihnen bereits angedeutet, dass eine Weiterführung der getABI-Studie angedacht ist. Diese Planungen sind nun konkreter geworden. Die getABI-Studie wird verlängert werden, eine 5-Jahres-Untersuchung soll im nächsten Herbst (2006) durchge-

führt werden. Nähere Informationen hierzu werden Sie mit dem nächsten Newsletter erhalten. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie das Projekt mit dem gleichen Engagement wie bisher gemeinsam mit uns und Ihren Studienpatienten weiterführen würden.

### Impressum

Herausgeber:  
Steering-Committee und  
Advisory Board der  
getABI-Studie

Redaktion:  
Winicker Norimed GmbH

Gestaltung:  
PEIX · Agentur für Design &  
Kommunikation GmbH

Projekträger:  
Sanofi-Synthelabo – ein Unternehmen  
der Sanofi-Aventis-Gruppe