

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Erstellt von: Andrea Rosemann

am: 11/2021

Inhaltsverzeichnis

1.	Definition, Epidemiologie, Bedeutung	2
2.	Ursachen	3
3.	Klinik und Stadieneinteilung	3
4.	Diagnostik	4
4.1.	Anamnese	4
4.2.	Körperliche Untersuchung	4
4.3.	ABI-Bestimmung	4
4.4.	Belastungsuntersuchungen	5
4.5.	Ergänzende spezialärztliche und bildgebende diagnostische Verfahren	6
5.	Therapie	7
5.1.	Konservative Therapie	7
5.2.	Interventionelle (= endovaskuläre) und chirurgische Massnahmen	9
5.3.	Management/Therapie der akuten Extremitätenischämie (ALI)	10
6.	Literatur	10
7.	Impressum	12

Vorbemerkung

In dieser Guideline werden die Empfehlungen graduiert nach der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz angegeben (gemäss ESC/EAS Guidelines, [2]).

Evidenz-Klasse	Definition	
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder diagnostische Massnahme effektiv, nützlich ist	wird empfohlen/ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder divergierende Meinung über Nutzen/Effektivität einer Therapie oder diagnostischen Massnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Massnahme	sollte erwogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Massnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder diagnostische Massnahme nicht effektiv, nützlich ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

Evidenzgrad	
A	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien (RCT) oder Metanalysen
B	Daten aus einer RCT oder mehreren grossen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

1. Definition, Epidemiologie, Bedeutung

Definition

- Die **periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)** bezeichnet eine Perfusionsstörung der die Extremitäten versorgenden Arterien. Die Durchblutungsblockade kann partiell (Stenose) oder komplett (Okklusion) sein.

Epidemiologie (1, 2)

- Die Prävalenz der PAVK steigt mit dem Lebensalter. Sie liegt in der Gesamtbevölkerung bei 3–10 %, steigt bei über 70-Jährigen auf 15–20 % und bei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren auf 25 %. Diabetes erhöht das PAVK-Risiko um den Faktor 3–4
- Das Verhältnis von mit dem ABI (Ankle-Brachial-Index) bestimmten asymptomatischen Patienten zum symptomatischen mit typischer Claudicatio intermittens liegt altersunabhängig bei etwa 4 : 1.

Verlauf der PAVK und prognostische Bedeutung

- Bei etwa 25 % aller Patienten mit Claudicatio intermittens bessern sich die Symptome spontan (via Kollateralenbildung bei Gehtraining). In 30–50 % bleibt die Beschwerdesymptomatik stabil, bei etwa 25 % ist der Verlauf progredient mit zunehmender Limitation der schmerzfreien Gehstrecke bis hin zu Ruheschmerzen und/oder Entwicklung trophischer Läsionen
- Die Unterscheidung zwischen den symptomatischen Stadien der PAVK ist von prognostischer Bedeutung für den Extremitätenerhalt. Im Stadium der Claudicatio intermittens (Fontaine-Stadium II) liegt das 10-Jahres-Risiko einer Major-Amputation bei 2–3 %, bei kritischer Extremitätenischämie (Stadium III + IV) beträgt das 1-Jahres-Risiko bereits ca. 25 % (1)
- Die PAVK ist eine **Indikatorerkrankung für die systemische Atherosklerose**. Das Schicksal der Patienten mit PAVK wird nicht durch ihre Verschlusskrankheit, sondern die in Koinkidenz auftretende KHK und/oder zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit bestimmt: Nur 1–2 % entwickeln innert 5 Jahren eine kritische Extremitätenischämie (CLI = critical limb ischemia), 15–30 % der Patienten sterben aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Verglichen mit gesunden Personen haben Patienten mit einer PAVK eine um den Faktor 3 erhöhte kardiovaskuläre und eine um den Faktor 6 erhöhte koronare Mortalität (3). Bei kritischer Extremitätenischämie liegt die Mortalitätsrate noch höher, in der BASIL-Studie bei ca. 20 % nach 1 Jahr (4).

2. Ursachen (1)

- Die chronische PAVK wird in ca. 95 % der Fälle durch eine fortgeschrittene Atherosklerose verursacht
- Seltener (5 % der PAVK-Fälle) sind entzündliche (Vaskulitis, Thrombangiitis obliterans), genetische (zystische Adventitia-Degeneration) und traumatische Ursachen oder muskuläre Kompressionssyndrome (popliteales Entrapment). Sie werden mit zunehmendem Lebensalter immer seltener, dafür treten embolische Ereignisse (kardial oder arteriell) häufiger auf
- Akute periphere Durchblutungsstörungen sind selten; sie treten bei akuten embolischen oder atherothrombotischen Verschlüssen auf dem Boden von bestehenden Gefässläsionen auf.

3. Klinik und Stadieneinteilung

Klinik

- Typisches Symptom der PAVK sind belastungsabhängig reproduzierbare Muskelschmerzen, die sich beim Stehenbleiben in kurzer Zeit zurückbilden (**Claudicatio intermittens**, „Schaufensterkrankheit“)
- In Abhängigkeit von der Lokalisation der Gefässläsion kann der Schmerz in der Gluteal-, Oberschenkel-, Waden- oder Fussmuskulatur auftreten. Der Schweregrad der Claudicatio-Symptome hängt ab vom Grad der Stenose, von der Bildung eines Kollateralkreislaufes und von der Intensität des Trainings
- **Beachte:** Der Grossteil der PAVK-Patienten hat keine pathognomonische Claudicatio intermittens, sondern ist entweder asymptomatisch oder hat atypische Symptome wie ein Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl der Extremität(en) bei Belastung und damit oft einhergehende Gangunsicherheit. Asymptomatische Patienten haben dennoch ein ähnlich hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und müssen deshalb ebenso konsequent behandelt werden
- Bei der **kritischen Extremitätenischämie/CLI** liegen ischämische Ruheschmerzen und/oder bereits trophische Haut- und Gewebeläsionen vor. Unter Beintieflage kommt es meist zu einer Linderung der Schmerzen.

Notfall

- Die akute Extremitätenischämie/ALI ist ein Notfall, der zur Rettung der Extremität sofortige angiologische Behandlung (Spitaleinweisung!) erfordert. Diagnostisch wegweisend sind die 6 P-Symptome: Pain (Schmerz), Paleness (Blässe), Paraesthesia (Parästhesien), Pulselessness (Pulslosigkeit), Paralysis (Parese), Prostration (Schock).

Stadieneinteilung

Die klinische Einteilung erfolgt im deutschsprachigen Raum üblicherweise nach der **Fontaine-Klassifikation**. International und in wissenschaftlichen Arbeiten ist die Rutherford-Einteilung gebräuchlicher.

Fontaine			Rutherford		
Stadium			Kategorie		KAD = Knöchelarteriendruck
I	Asymptomatisch		0	Asymptomatisch	
II	Claudicatio intermittens		1	Leichte Claudicatio	KAD nach Belastung > 50 mmHg + mind. 20 mmHg unter Ruhedruck
IIa	Schmerzfremie Gehstrecke	> 200 m	2	Mässige Claudicatio	Zwischen 1 und 3
IIb	Schmerzfremie Gehstrecke	< 200 m	3	Schwere Claudicatio	KAD nach Belastung < 50 mmHg
III	Ischämischer Ruheschmerz		4	Ruheschmerz	KAD in Ruhe < 40 mmHg
IV	Ulcus, Gangrän		5	Kleine Nekrose	KAD in Ruhe < 60 mmHg
	Ulcus, Gangrän		6	Grosse Nekrose	Wie 5

4. Diagnostik

4.1. Anamnese

- Belastungsabhängige Gehbehinderung

DD	Lokalisation	Symptome	Effekt Bewegung	Effekt Ruhe	Effekt Haltung	Sonstiges
Claudicatio intermittens (PAVK)	Symptomatik distal Stenose/Verschluss in Fuss/Wade/Oberschenkel/Gesäss	Krämpfe, Schmerzen	Reproduzierbarer Beginn	Schnell abklingend	Keiner	Auch atypisch als Muskelschwäche bei Belastung
Spinalkanalstenose	Oft bds. Im Gesäss, dorsal ausstrahlend	Schmerzen und motorische Schwäche	Reproduzierbarer Beginn	Unterschiedlich, oft auch in Ruhe persistierend	Besserung durch Vorbeugen	Verschlechterung im Stand und bei gestreckter Haltung
Popliteales Entrapment	Wadenmuskeln	Claudicatio-Schmerz wie bei PAVK	Reproduzierbarer Belastungsschmerz	Klingt langsam ab	Bessert bei Hochlagerung	Oft bei muskulösen Sportlern
Venöse Claudicatio	Ganzes Bein, v. a. Wade	Engegefühl	Nach dem Gehen	Klingt langsam ab	Schnelle Linderung bei Hochlagerung	Anamnese TVT, Ödem

- Ruheschmerz der unteren Extremität, bei Hochhalten oder im Liegen, bei Beintief Lagerung bessernd
- Schlecht heilende Wunden an den Extremitäten
- Erektile Dysfunktion
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren.

4.2. Körperliche Untersuchung

- **Puls palpation** (Fusspuls: A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior, Poplitea- und Femoralpuls). Alleiniges Tasten der Pulse ist für das Erkennen einer PAVK unzureichend (Sensitivität 20 %). Die Diagnose der PAVK anhand fehlender Fusspulse wird zu oft gestellt (5)
- **Auskultation arterieller Strömungsgeräusche**
⇒ Beachte: Tastbefund und Auskultation (Beckenregion und entlang femoro-poplitealer Gefässachse) als Basisuntersuchung stets kombinieren (Sensitivität 75 %, Spezifität 40 %). Zusammen mit einer Claudicatio-Anamnese weist die Kombination aus seitenvergleichendem Tasten des Pulsstatus und Auskultation nach der Basler-Studie einen Erfassungsgrad von 84 % für klinisch relevante Stenosen auf (6).
- **Dokumentation** von Befunden, die auf eine arterielle Durchblutungsstörung der unteren Extremität deuten: Hautveränderungen (atrophisch, dünn, blass-livid), Hautläsion/Ulcera, Temperatur Beine/Füsse im Seitenvergleich, Muskelatrophie, Verlust der Beinbehaarung
- **Ratschow-Lagerungsprobe:** Kreisende Bewegungen im Sprunggelenk unter vertikaler Beinhochlagerung führen zu Schmerzen und Ablassen des von PAVK betroffenen Beins mit bei anschliessender Tief Lagerung verzögerter reaktiver Hyperämie und verspäteter Wiederauffüllung der Venen. Einfach durchzuführen, klinisch hilfreich als Hinweis auf PAVK, genaue Daten über die Zuverlässigkeit liegen aber nicht vor (1).

4.3. ABI-Bestimmung

- Die dopplersonographische Messung der arteriellen Verschlussdrucke von A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior mit Bildung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) gehört zur Basisuntersuchung des Gefässstatus (1, 3, 5, 7)
- **Indikation zur ABI-Bestimmung**

- Auf PAVK hindeutende Symptome, typische Claudicatio intermittens
 - Nicht heilende Wunde an der unteren Extremität
 - Nicht tastbare Fusspulse und/oder arterielles Strömungsgeräusch
 - Bei asymptomatischen Personen mit erhöhtem Risiko für eine PAVK (2)
 - Männer und Frauen > 65 J.
 - Männer und Frauen < 65 J. mit hohem kv-Risiko und/oder pos. Familienanamnese für PAVK
- da ein ABI-Wert < 0,9 oder > 1,4 mit einer 2–3fach erhöhten Mortalität assoziiert ist.

- **Aussagekraft:** Je niedriger der ABI-Wert, desto stärker ausgeprägt ist die arterielle Perfusionsstörung (s. Tabelle). Ein pathologischer ABI-Befund ist ein unabhängiger Indikator für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. **Ein ABI-Wert < 0,9 gilt als beweisend für das Vorliegen einer relevanten PAVK.**

Claudicatio-Beschwerden können bei ganz unterschiedlichen ABI-Werten auftreten.

ABI-Wert	Schweregrad
> 1,3	Falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
> 0,9	Normalbefund
0,75–0,9	Leichte PAVK
0,5–0,75	Mittelschwere PAVK
< 0,5	Schwere PAVK (kritische Ischämie)

Ablauf

- Patient liegt in entspannter Rückenlage. Nach mind. 10 min Ruhephase Messung des systolischen Blutdrucks (SBP) an der A. brachialis nach Riva-Rocci, zumindest bei Erstmessung an beiden Armen
- Zur Messung der Verschlussdrucke an den Beinarterien wird eine 10–12 cm breite Blutdruckmanschette oberhalb des Knöchels (ausserhalb von Wundzonen) angelegt. Mit einer Dopplersonde (5–10 MHz) wird der SBP an der A. tibialis posterior und A. tibialis anterior (oder A. dorsalis pedis) bds. gemessen. Beachte: Der Druck wird nicht an der Doppler-Sonde, sondern in Höhe der Blutdruckmanschette gemessen. Deshalb sollte die Manschette möglichst weit distal angelegt werden. Der ABI für jedes Bein wird berechnet, indem der *höchste* Knöchel-SBP durch den *höchsten* Arm-SBP dividiert wird.

Interpretation

- Nach den aktuellen ESC-Leitlinien (2) wird wie o. g. die Verwendung des höchsten Knöcheldrucks zur Berechnung des ABI empfohlen. Der ABI-Index kann trotz Vorliegen einer relevanten PAVK auch bei ≥ 0.9 liegen, wenn Stenosen/Okklusionen hämodynamisch gut kompensiert sind. Für die Diagnose oder den Ausschluss einer PAVK kann deshalb der Gebrauch des **niedrigsten Knöcheldrucks** als Indikator hilfreich sein (8, 9)
- **Beachte: Falsch hohe Werte > 1,3 (1,4)** finden sich in 10–30 % bei Diabetikern wegen einer Mönckeberg-Mediasklerose und auch bei Patienten mit peripheren Ödemen. Hier kann der ABI nicht zur Diagnose der PAVK verwendet werden, Alternative: **Zehendruckmessung/TBI (toe-brachial Index)** Bestimmung beim Angiologen. Messung per Laserdoppler oder Plethysmographie. Als pathologisch gilt ein TBI $\leq 0,7$, ein Zehendruck ≤ 30 mmHg deutet auf eine kritische Ischämie.

4.4. Belastungsuntersuchungen

Mit Belastungsuntersuchungen können klinische Symptome objektiviert und Behandlungsergebnisse überprüft werden. Sie werden vor allem durchgeführt, wenn Claudicatio-Symptome bestehen, der ABI aber normal ist.

Vorgehen

- Messung des ABI in Ruhe
 - Anschliessend Gehbelastung, z. B. als Laufbandergometrie unter standardisierten Bedingungen (Steigung 10–12 % mit 3,2 km/h Gehgeschwindigkeit), alternativ unter Aufsicht durch schnelles Gehen im Flur auf einer definierten Strecke
 - Dokumentiert werden die schmerzfreie und maximale Gehstrecke sowie die Gehzeit
 - Dann Messung des ABI nach Belastung
- **Eine Abnahme des ABI um 20 % ist beweisend für die Diagnose**, demaskiert in Ruhe gut kompensierte Stenosen/Okklusionen. Patienten, bei denen Gehbelastung nicht möglich ist, können mittels aktiver Plantarflexion untersucht werden. Die Befunde entsprechen weitgehend denen der Laufbandergometrie (1).

4.5. Ergänzende spezialärztliche und bildgebende diagnostische Verfahren

Hauptziel ist der Nachweis einer arteriellen Läsion, welche einer endovaskulären oder chirurgischen Revaskularisation zugänglich ist.

Die Wahl des diagnostischen Verfahrens hängt u.a. vom individuellen Zustand des Patienten bzw. vorhandenen Begleiterkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Bewegungsunruhe, Herzschrittmacher) ab. Die Indikation zur Bildgebung stellt in der Regel der Angiologe. Die Verfahren werden deshalb im Folgenden nur kurz vorgestellt.

Oszillographie und Lichtreflexionsrheographie (LRR) sind v. a. bei Mediasklerose und akralen Durchblutungsstörungen hilfreiche ergänzende nicht-invasive Untersuchungen. Die Oszillographie ermöglicht eine orientierende Bestimmung der Stenose-/Okklusionslokalisierung.

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

- Bildgebung der 1. Wahl in der Stufendiagnostik der PAVK und für die weitere Therapieplanung (konservativ, endovaskuläre oder operative Revaskularisation)
- Die FKDS liefert Informationen über die Lokalisation, Morphologie von Gefäss und perivaskulärem Gewebe mit differentialdiagnostischer Abgrenzung (Stenosegrad, Kalklast, DD Vaskulitis, Thrombangiitis obliterans, muskuläre Kompressionssyndrome, aneurysmatische oder embolische Gefässverschlüsse, zystische Adventitiadegeneration) sowie hämodynamischer Auswirkung von Stenosen und Verschlüssen
- Vorteile: Flächendeckend verfügbar. Nicht-invasiv. Beliebig wiederholbar. Hohe Sensitivität (bis 97 %) und Spezifität (bis 98 %), vorausgesetzt erfahrener Untersucher (10–12)
- Nachteile: Untersucherabhängig. Störung durch Artefakte (Mediasklerose/Verkalkungen).

CT-Angiographie (CT-A)

- Indikation: Komplexe und/oder duplexsonographisch nicht klar beurteilbare Gefässerkrankungen, obligat zur Ausmessung von Endografts in aortoiliakalen Gefässen
- Vorteile: Untersucherunabhängig. Kurze Untersuchungszeit. Hochauflösende, multiplanare und dreidimensionale Darstellung der gesamten arteriellen Strombahn mit Information zu umliegenden anatomischen Strukturen und therapierelevanten Begleiterkrankungen. Hohe Sensitivität (95 %) und Spezifität (96 %) (13)
- Nachteile: Strahlenexposition. Notwendigkeit jodhaltiger Kontrastmittelgaben. Überschätzt Stenosegrad bei dünnkalibrigen Gefässen mit kalzifizierenden Stenosen.

MR-Angiographie (MR-A)

- Die MR-A ist im Vergleich zur CT-A weniger belastend, aber ähnlich genau (1)
- Vorteile: Liefert schnell (≤ 30 min inkl. Rekonstruktion) übersichtliche Gefässdarstellung ohne potentiell nephrotoxische Kontrastmittel und ohne Strahlenexposition

- **Nachteile:** Nicht anwendbar bei magnetischen Metallimplantaten und Herzschrittmacher. Unzureichende Bildqualität bei unruhigen Patienten (Bewegungsartefakte). Überschätzt verkalkte Stenosen an dünnkalibrigen Arterien. Potentielle Nebenwirkung bei Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (GKM): In ca. 1 % allergische Reaktion. Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) als seltene spezifische UEW unter GKM (bisher ca. 200 Fälle www.icnfd.org, [14]). Zur Vermeidung der NSF sollte der Einsatz von GKM bei terminaler dialysepflichtiger und schwerer Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min kritisch überprüft und alternativ andere bildgebende Methoden (Phasenkontrast-MRA, Time-of-Flight-MRA) gewählt werden. Diese Verfahren sind jedoch artefaktanfälliger und haben eine schlechtere Auflösung als die GKM-MRA.

Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (i.a. DSA)

- Die DSA gilt als Goldstandard hinsichtlich Genauigkeit und Übersichtlichkeit der Gefäßdarstellung, wurde aber als rein diagnostische Methode von den nicht-invasiven Verfahren aufgrund deren hohen Sensitivität und Spezifität verdrängt. Primär wird die DSA nun in Kombination von Diagnostik und Intervention in gleicher Sitzung eingesetzt
- **Vorteile:** Genauigkeit und Übersichtlichkeit der Gefäßdarstellung. Zur Beurteilung von distalen Läsionen in kleinkalibrigen Gefäßen und In-Stent-Stenosen ist die DSA allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen
- **Nachteile:** Invasives Verfahren mit Komplikationen wie Blutung, Hämatom, Aneurysma, arterio-venöse Fistel, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, allergische Reaktion oder Hyperthyreose. Die Komplikationsrate hängt von Komorbidität (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) und weiteren Risikofaktoren (Alter, Diabetes u. a.) ab und liegt zwischen 0,5 – 1 %, Mortalitätsrate 0,16 % (1, 15).

5. Therapie

Die Behandlung der PAVK-Patienten soll in enger Abstimmung mit den Spezialisten erfolgen.

Behandlungsziele sind

- Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren
- Reduktion kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse
- Verbesserung von Belastbarkeit, Geheleistung und damit der Lebensqualität
- Schmerzreduktion
- Gliedmassenerhalt (bei kritischer Extremitätenischämie).

5.1. Konservative Therapie

Revaskularisations-Massnahmen bei PAVK sind eine symptomatische Therapie und lösen das Grundproblem der progressiven Arteriosklerose nicht. Dem soll eine konsequente Risiko- und Lifestylemodifikation und Gehtraining als **Basisbehandlung** in allen Krankheitsstadien entgegenwirken.

Die Massnahmen im Einzelnen

- **Rauchstop:** Rauchen ist der dominierende Risikofaktor der PAVK (1). Die Exposition (Anzahl der pack years) korreliert mit dem Schweregrad der PAVK, einer erhöhten Amputationsrate und der Mortalität (15, 16)
- **Hyperlipidämie:** PAVK-Patienten gelten als Hochrisiko- Patienten und sollen mit „intensiver“ Statintherapie behandelt werden, nach aktueller Leitlinien-Empfehlung (18)
 - Ziel-LDL < 1,4 mmol/l und 50 % Reduktion vom LDL-Ausgangswert
 - Wenn der Zielwert nicht erreicht wird, ergänzen mit Ezetimib, PCSK-9-Hemmern (Alirocumab, Evolocumab) oder siRNA (small-interfering RNA); Inclisiran (Leqvio®) sc-Applikation 2 x/Jahr, Zulassung in der Schweiz seit 09/2021)
 - Auch PAVK-Patienten mit normalem LDL sollen ein Statin erhalten. Datenbasis für diese Empfehlung sind folgende Studien

- Es wurde eine inverse Korrelation zwischen Höhe des LDL-Spiegels und dem ABI bei Patienten mit neu diagnostizierter PAVK nachgewiesen (19).
- In der Heart Protection Study (HPS) wurde unter Simvastatin bei Patienten mit PAVK die Gesamtmortalität, vaskuläre und kardiale Ereignisrate signifikant gesenkt, unabhängig vom Vorliegen einer KHK bei Studienbeginn (20,21). Dies galt auch für Patienten mit normalen Cholesterinwerten, ohne Nachweis eines Cholesterinschwellenwerts, unterhalb dessen kein Nutzen mehr nachweisbar war.
- Bei Patienten mit Claudicatio zeigten Studien mit Atorvastatin bzw. Simvastatin in unterschiedlichen Dosierungen eine signifikant verbesserte schmerzfreie oder absolute Gehstrecke im Vergleich zu Placebo (22–24).

→ [mediX GL Hyperlipidämie](#)

- **Hypertoniebehandlung:** Die Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit PAVK reduziert die kardiovaskuläre Mortalität, ein klarer Vorteil für eine Substanzgruppe wurde bisher nicht nachgewiesen (25). Betablocker sind bei PAVK nicht kontraindiziert, führen nicht zu einer Einschränkung der Gehstrecke, sondern reduzieren die kardiovaskuläre Ereignisrate (26, 27)
 - Zielwerte: 120–130/70–79 mmHg bei ≤ 65 J., 130–139/70–79 mmHg bei > 65 J. (28)
 - → [mediX GL Hypertonie](#).
- **Diabetes:** Es soll eine gute Blutzuckereinstellung mit einem HbA1c von < 7 % angestrebt werden, bei älteren, multimorbiden Patienten < 8 %. Dass eine optimierte BZ-Einstellung die PAVK/Makroangiopathie verbessert, ist bislang nicht durch kontrollierte Studien unter Beweis gestellt worden. Sie kann aber die Zahl mikrovaskulärer Komplikationen senken
 - → [mediX GL Diabetes](#).
- **Gehtraining** ist die initiale Behandlungsmethode der Wahl, fördert u. a. die Kollateralisation, Koordination und Ökonomisierung des Bewegungsablaufs und verbessert die O₂-Ausnutzung. Weitere günstige Effekte sind Erhöhung der Insulinrezeptorsensitivität und fibrinolytischen Aktivität und des Ansprechens auf die antihypertensive Behandlung
 - Empfohlen wird ein regelmässiges Gehtraining von **mind. 3 x pro Woche 30–45 Minuten** während mind. 3 Monaten, die Intensität soll bis zum Belastungsschmerz reichen
 - Ein strukturiertes Gehtraining (z. B. in einer Gefässsportgruppe) ist wirksamer als ein selbstständig durchgeführtes tägliches Intervall-Training
 - In Studien war das funktionelle Langzeitergebnis nach alleiniger Revaskularisation nicht besser als das Gehtraining (29, 30). Kontrollierte Studien zeigen eine Steigerung der Gehstrecke um ca. 200 % nach 12 Wochen (31)
 - Bei Patienten, die kein Gehtraining durchführen können, zeigt ein regelmässiges Training mittels Armergometer auch positive Effekte auf die Beindurchblutung und Verbesserung der Geleistung (32)
 - Bei Stenosen oder Verschlüssen der Beckengefässe, Femoralisgabel und der A. profunda femoris ist ein Gehtraining als Initialtherapie wenig wirksam. Hier sollte zuerst eine Rekanalisation erfolgen, bevor ein Gehtraining als Basisbehandlung eingeleitet wird (33, 34).
- **Thrombozytenaggregationshemmer/TAH:** Acetylsalicylsäure/ASS 75–300 mg/d, im deutschsprachigen Raum i. d. R. 100 mg/d. Clopidogrel 75 mg/d
 - Bei **symptomatischer PAVK** ist die dauerhafte Therapie mit TAH klar indiziert (IA). Sie erfolgt meist als ASS-Monotherapie. Clopidogrel sollte als Monotherapie gegeben werden, bei ASS-Unverträglichkeit oder wenn bei Hochrisikopatienten eine effektive TAH notwendig ist. Basierend auf Daten der CAPRIE-Studie (36) mit signifikant reduzierter kv Mortalität und Morbidität in der PAVK-Subgruppe kann eine Bevorzugung von Clopidogrel gegenüber ASS erwogen werden (IIbB, 2). Der Gesamtnutzen in der PAVK-Gruppe gegenüber ASS lag in einer 24 % relativen Risikoreduktion, dies entspricht einer NNT mit Clopidogrel von 87 Patienten über 3a im Vergleich zu ASS, um ein kv Ereignis zu vermeiden
 - Bei **asymptomatischer PAVK** wird der Nutzen einer TAH kontrovers gewertet. Die ESC sieht keine ausreichende Evidenz (IIIA) für den routinemässigen Einsatz von TAH bei isolierter PAVK im Stadium I nach Fontaine, ausser bei Vorliegen weiterer atherosklerotischer Erkrankungen (z. B. KHK). Die amerikanischen AHA-Leitlinien empfehlen eine TAH bei einem ABI < 0,9 unabhängig klinischer Symptomatik (2, 35)
 - **Nach perkutaner Intervention** wird für 1 Monat (z. B. nach PTA, Stent, Atherektomie) bis zu 6 Monaten (nach Endoprothesen oder Intervention im Unterschenkel) eine doppelte

Plättchenhemmung/DAPT mit ASS und Clopidogrel empfohlen (IIaC), danach dauerhafte Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel (IIaC).

- **Orale Antikoagulation/OAK**

- Eine OAK ist bei PAVK nur dann indiziert, wenn Komorbiditäten (z. B. Vorhofflimmern oder mechanische Klappenprothese) eine Antikoagulation erfordern
- Nach einer Revaskularisation sollte bei Patienten mit bestehender Indikation zur Antikoagulation, zusätzlich ASS oder Clopidogrel zur OAK für mindestens 1 Monat erwogen werden, wenn das Blutungsrisiko niedriger als das Risiko eines Stent/Graft-Verschlusses ist (IIaB)
- Nach Bypass-Operation ist eine OAK im interdisziplinären Konsens zu erwägen bei infrapoplitealer Anlage eines Venenbypasses, schlechter Ausstrombahn und hohem Amputationsrisiko bei möglichem Bypassverschluss. Eine routinemässige generelle OAK nach peripherer Bypassanlage ist jedoch nicht zu empfehlen (43)
- Basierend auf Daten der COMPASS- (37) und VOYAGER-PAD-Studie (38) kann Rivaroxaban in einer Dosierung von 2,5 mg 2 x/d (Xarelto® vascular) zusätzlich zu ASS 100 mg zur Prävention schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse bei manifester PAVK und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse eingesetzt werden.

In der COMPASS-Studie zeigte sich die Kombinations- gegenüber der Monotherapie mit ASS hinsichtlich Inzidenz von kv Ereignissen (Tod, Apoplex, Myokardinfarkt) überlegen, insbesondere in der Subgruppe mit Hochrisikopatienten (Herzinsuffizienz, ≥ 2 arteriosklerotisch betroffenen Gefässregionen, Niereninsuffizienz mit GFR < 60 ml/min, Diabetes mellitus) und PAVK mit reduzierter Ereignisrate von akuter Extremitätenischämie (HR 0,55; 95 %-KI 0,32–0,92) und Amputationen (HR 0,48; 95 %-KI 0,26–0,89). Dieser Vorteil ist gegenüber einer 1,7-fach erhöhten Rate schwerer, nicht aber fataler Blutungen abzuwägen. In der VOYAGER-PAD-Studie zeigte sich unter Kombinationstherapie nach Revaskularisation (interventionell oder operativ) bei mittel- bis schwerer PAVK (medianer ABI 0,56, 30 % mit kritischer Extremitätenischämie), unter niedriger NNT mit 39, eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes von 15 %, der im Wesentlichen auf einer Reduktion des Risikos für ein Adverse Limb Event (ALI) um 33 % beruht.

➔ Die „vaskulär“ dosierte NOAK-Gabe ist in den aktuellen Leitlinien noch nicht berücksichtigt. Nach Expertenmeinung sind sinnvolle Kriterien für eine Patientenauswahl

- **Pro:** Progrediente PAVK, „instabile“ Patienten mit wiederholten kardiovaskulären Komplikationen und Revaskularisationen, Fontaine-Stadium III und IV, hohes ischämisches kv Risiko bei niedrigem Blutungsrisiko
 - **Kontra:** Stabiler Verlauf über viele Jahre, geringe Lebenserwartung oder schwere nicht vaskuläre Komorbiditäten (COPD), deutlich erhöhtes Blutungsrisiko oder Polypharmazie.
- **Naftidrofuryl** (Pralixene®) Tbl à 200 mg 2–3 x/d kann im **Fontaine**-Stadium II eingesetzt werden, wenn die Gehstrecke stark limitiert (Claudicatio < 200 m), eine Revaskularisation nicht durchführbar oder nicht gewünscht ist, ein strukturiertes Gehtraining nicht durchgeführt werden kann und die Lebensqualität dadurch erheblich eingeschränkt ist. Es bewirkt laut Cochrane-Analyse eine Zunahme der Gehstrecke um etwa 26 % (39), für die Risikoreduktion von kv Ereignissen gibt es bislang keine Evidenz. An der Qualität der zugrunde liegenden Studien sind allerdings Zweifel angemeldet worden (40). Der Therapieversuch sollte bei fehlender klinischer Besserung nach 3 Monaten wieder beendet werden. **mediX** empfiehlt die Substanz nicht
 - Andere vasoaktive Substanzen wie **Ginkgo biloba**, **Buflomedil**, **Prostanoide**, **Pentoxifyllin** werden zur Behandlung bei Claudicatio-Beschwerden nicht empfohlen, da ein ausreichender Nutzen hinsichtlich Verbesserung der Gehstrecke, Morbidität, Mortalität und Lebensqualität nicht nachgewiesen ist. (IA) (1). Auch die Wirksamkeit des pflanzlichen Arzneimittels **Padma** ist nicht ausreichend belegt.

5.2. Interventionelle (= endovaskuläre) und chirurgische Massnahmen

Die Indikation zur Revaskularisation wird interdisziplinär von Spezialisten (Angiologen, Gefässchirurgen, Radiologen) in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik, Lokalisation, Nutzen-Risiko-Verhältnis und individuellem Behandlungswunsch des Patienten gestellt. Im Folgenden seien deshalb nur einige Grundzüge genannt (1–3, 41)

- Bei chronisch kritischer Extremitätenischämie/CLI (Fontaine-Stadium III + IV) ist eine Revaskularisation zur Erhaltung der Gliedmassen, wenn technisch möglich, immer indiziert (IB)
- Bei der akuten Extremitätenischämie/ALI mit neurologischen Ausfällen ist eine dringliche Revaskularisation indiziert (IC), d. h. in diesem Fall sollte die Bildgebung die Intervention nicht verzögern. Ohne neurologische

Ausfälle soll die Revaskularisation binnen Stunden nach der initialen Bildgebung (FKDS, CT-A oder DAS) erfolgen (IC)

- Im Fontaine-Stadium II mit Claudicatio intermittens sollte die Indikation zur Revaskularisation zurückhaltend gestellt werden, erst bei starken Beschwerden, hohem Leidensdruck, wenn die Alltagsaktivität trotz Bewegungstherapie stark beeinträchtigt ist (IIaC) und eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu erwarten sind
- Bei proximalen Gefäßläsionen sind Gefäßstraining und konservativ-medikamentöse Behandlung oft ohne Erfolg. Aorto-iliakal ist bei geeigneter Gefäßlokalisation und Morphologie primär eine interventionelle Therapie zu diskutieren. Bei Femoralisgabelläsionen wird als Goldstandard derzeit (noch) primär eine gefäßchirurgische Therapie (Thrombendarteriektomie/TEA) empfohlen
- Femoro-popliteal wird primär eine endovaskuläre Strategie bei kurzen Läsionen empfohlen. Mit neuen Technologien wie medikamentenbeschichteten Ballons (drug-coated balloons/DCB) und Stents (drug-eluting stents/DES) konnten die Ergebnisse und Offenheitsraten signifikant verbessert werden. Es gibt jedoch Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte Mortalität in Zusammenhang mit der Verwendung von DCB/DES (42) mit kontroverser Diskussion zu Qualität und Interpretation dieser Daten. Nach den Richtlinien der Food and Drug Administration/FDA und Swissmedic können DCB/DES unter kritischer Abwägung der Indikation weiterverwendet werden, die Patienten müssen aber über die unklare Datenlage und das noch nicht abschliessend beurteilbare Nutzen-Risiko-Profil der Therapie aufgeklärt werden.
Bei femoro-popliteal langen Läsionen (≥ 25 cm) wird primär eine Bypassoperation empfohlen, wenn eine autologe Vene magna verfügbar ist, kein hohes Operationsrisiko und eine Lebenserwartung > 2 J. vorliegt. Wenn keine autologe Vene vorhanden und die distale Anastomose supragenual liegt, kann eine Gefäßprothese erwogen werden. Bei inoperablen Patienten kann eine endovaskuläre Therapie erwogen werden
- Je weiter distal eine Gefäßläsion liegt, desto zurückhaltender sollte die Indikation zur Revaskularisation gestellt werden. Bei alleiniger PTA der Unterschenkelarterien liegt die 1a-Offenheitsrate bei nur 20–65 %. Eine Intervention ist dann indiziert bei CLI mit Ruheschmerz oder bei nicht-abheilender Ulceration.

5.3. Management/Therapie der akuten Extremitätenischämie (ALI)

- Bei klinischem V. a. eine akute Beinischämie soll der Patient schnellstmöglich einem Gefäß-Spezialisten vorgestellt werden, idealerweise in einem Zentrum/Spital mit Möglichkeiten zur Revaskularisation ohne Zeitverzug (IC, vergleiche 5.2.)
- Heparin (volle Antikoagulation, ambulant loading dose 5'000 IE Heparin als Bolus) und Analgetika sind so früh wie möglich indiziert (IC), zudem intravenöse Volumensubstitution
- Die Extremität soll mit einem Watteverband geschützt und zur verbesserten Perfusion tief gelagert werden
- Nach der Akutintervention ist eine spezifische ätiologische Aufarbeitung wichtig zur Unterscheidung zwischen Embolie und arterieller Thrombose bei vorbestehender PAVK zur Festlegung der weiteren Therapiestrategie.

6. Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin: S 3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), 2015, <http://www.awmf.org>.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP: 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1; 39(9):763–816.
3. Jäger KA: Schweizer Richtlinien zum Management von PAVK-Patienten in der Grundversorgerpraxis Schweiz Med Forum 2007;7:621–628.
4. Adam DJ, et al.: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9501):1925-34.

5. Khan NA, et al.: Does the Clinical Examination Predict Lower Extremity Peripheral Arterial Disease? *JAMA* 2006;295(5):536-46.
6. Da Silva A, Widmer L: Occlusive peripheral artery disease. Early diagnosis, incidence, course, significance. Hans Huber. Bern, Stuttgart, Wien. 1980. S.1-97.
7. Diehm C, Darius H, Pittrow D, Allenberg J: Der Knöchel-Arm-Index: ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Dt Ärzteblatt* 2005;102(34):A2310-3.
8. Holland-Letz T, et al.: Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med* 2007;12(2):105-12.
9. Schröder F, et al.: A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;44(3):531-6.
10. Bostrom A, Karacagil S, Lofberg AM, et al.: Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg* 2001;35:437-442.
11. Collins R, Burch J, Cranny G, et al.: Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *Brit Med J* 2007;334:1257-68.
12. Schlager O, Francesconi M, Haumer M, et al.: Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a "real-world" setting. *J Endovasc Ther* 2007;14:452-459.
13. M et R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ: Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-424.
14. Leiner T, Herborn CU, Goyen M: Nephrogenic systemic fibrosis is not exclusively associated with gadodiamide. *Eur Radiol* 2007;17:1921-1923.
15. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) *Eur J Vasc Surg* 2007;33(Suppl. 1):S1-S75.
16. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK: The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1997;2:243-251.
17. Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG: Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg* 1998;28:129-135.
18. 2019 ESC/EAS: Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*; 2019 - doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Daskalopoulou SS, Pathmarajah M, Kakkos SK, et al.: Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication. *Circulation Journal* 2008;72:441-448.
20. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;360:7-22.
21. Heart Protection Study Collaborative G.: Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-654; discussion 653-644.
22. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C: Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003;92:711-712.
23. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA: Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-1486.
24. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestergaard-Andersen T, Lindholt JS: Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endo Surg* 2009;38:463-474.
25. Lane DA, Lip GY: Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003075.
26. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH: Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haem* 2005;3:1628-1637.
27. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR: Intensive Blood Pressure Control Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2003;107:753-756.
28. European Society of Hypertension (ESH): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
29. Schulte K: Interventionelle endovaskuläre Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit-Ballonangioplastie. *VASA* 2004;33(Suppl. 64):5-7.
30. Nordanstig J, Gelin J, Hensater M, Taft C, Osterberg K, Jivegard L: Walking performance and health-related quality of life after surgical or endovascular invasive versus non-invasive treatment for intermittent claudication--a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:220-227.
31. Katzell LI, Sorkin JD, Powell CC, Gardner AW: Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2001;6:157-162.
32. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT: Exercise training for claudication. *N Eng J Med* 2002;347:1941-1951.

33. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Tejjink JA: Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. J Vasc Interv Rad 2011;22:961-968.
34. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, et al.: The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;36:680-688.
35. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar, 69 (11) e71–e126.
36. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
37. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.: Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377: 1319–30.
38. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, et al.: Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). Am Heart J 2018; 199: 83–91.
39. De Backer TL, et al.: Naftidrofuryl for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD001368.
40. Arznei-Telegramm: Naftidrofuryl bei PAVK? a-t 2010; 41: 51-2.
41. Norgren L, et al.: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl. 1):S1-S75.
42. Katsanos K, Spiliopoulos St, Kitrou P, et al.: Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. Journal of American Heart Association (2018; 7: e011245).
43. Adam DJ, Bradbury AW: TASC II document on the management of peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:1-2.

7. Impressum

Diese Guideline wurde im November 2021 erstellt.

© Verein mediX schweiz

Herausgeber:

Dr. med. Felix Huber

Redaktion:

Dr. med. Uwe Beise

PD Dr. med. Corinne Chmiel

Dr. med. Maria Huber

Autorin:

Dr. med. Andrea Rosemann

Fachärztin FMH für Kardiologie und Angiologie

Universität Zürich: Institut für Hausarztmedizin, Pestalozzistrasse 24, 8091 Zürich

Praxis: Rämistrasse 34, 8001 Zürich

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen.

mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX schweiz für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

Alle mediX Guidelines im Internet unter www.medix.ch

Der Verein mediX schweiz ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz

Verein mediX schweiz, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: uwe.beise@medix.ch

Diese Guideline wurde einem internen Peer-Review im Institut für Hausarztmedizin unterzogen und stellt eine offizielle Empfehlung des Instituts für die Anwendung in der Primärversorgung dar.



Universität
Zürich UZH

USZ Universitäts
Spital Zürich