

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie •
Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Drug-eluting-Devices in den Beinschlagadern – Update 2012

F. Baumann, N. Diehm

Wertigkeit der endovaskulären Therapie der Varikose – eine Übersicht

R. Bucek

Die zentrale obere Einflusssstauung – eine Über- sicht: Falldarstellung und Stellenwert interventioneller Techniken im diagnostischen und therapeutischen Management

F. P. Pfabe

RUBRIKEN

Klinische Studien/Klinische Praxis

Für Sie gelesen

Kongresskalender

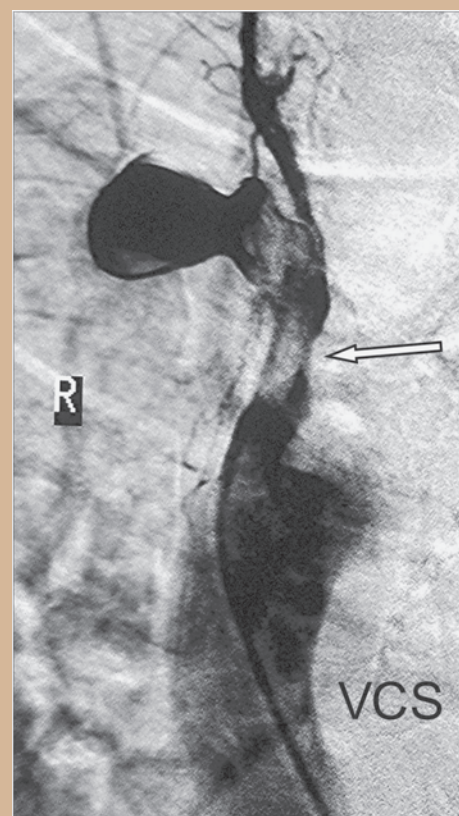
Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin



Member of the  DOAJ

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTRACE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz



PRO AT ENO 02.19.78

Das Anti-Thrombotikum mit einer Welt an Erfahrung.

Lovenox® – universelle Antikoagulation

- Sicherheit – durch breiteste klinische Evidenz
- Schutz – für mehr als 200.000.000 Patienten
- Vielfalt – bei Indikationen und Zulassung
- Vertrauen – bei ÄrztInnen in über 100 Ländern

Fachkurzinformation siehe Seite 10

Erfahrung macht sicher.

 **LOVENOX**®
Das starke Antithrombotikum.

Enoxaparin

Inhalt

Brief der Herausgeber	5
E. Minar, M. Schillinger	
Drug-eluting-Devices in den Beinschlagadern – Update 2012	6
F. Baumann, N. Diehm	
Wertigkeit der endovaskulären Therapie der Varikose – eine Übersicht	11
R. Bucek	
Die zentrale obere Einflusstauung – eine Übersicht: Falldarstellung und Stellenwert interventioneller Techniken im diagnostischen und therapeutischen Management	16
F. P. Pfabe	
RUBRIKEN	
Klinische Studien/Klinische Praxis	22
Für Sie gelesen	27
Kongresskalender	34
Hinweise für Autoren	31

Titelbild: 95%-Stenose der V. brachiocephalica rechts (Pfeil) vor Stentimplantation (Nitinolstent 14/40 mm). Aus: Pfabe: Die zentrale obere Einflusstauung – eine Übersicht: Falldarstellung und Stellenwert interventioneller Techniken im diagnostischen und therapeutischen Management, Abb. 2a, S. 17.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin
Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Erich Minar
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Abteilung für Angiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. +43 (0)1/40400-4670
E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Produktion: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P.b.b. 04Z035850M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr, im Ausland zu-
sätzlich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Gefäßmedizinische
Fachzeitschrift zur Information und Weiterbil-
dung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen
Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten
und Nachrichten aus dem In- und Ausland.

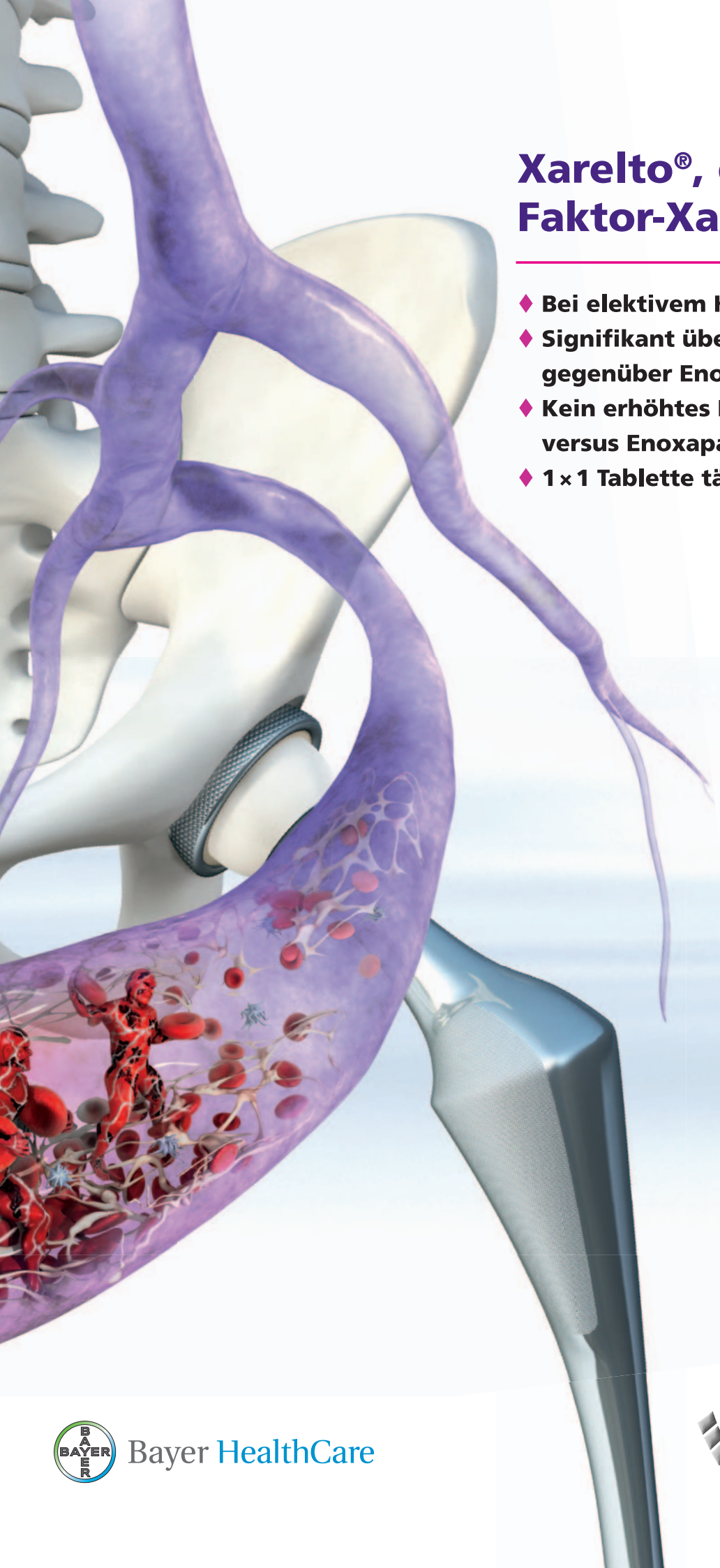
Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



Xarelto[®], der erste orale Faktor-Xa-Inhibitor

- ◆ Bei elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz
- ◆ Signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Enoxaparin *
- ◆ Kein erhöhtes Blutungsrisiko versus Enoxaparin *
- ◆ 1 × 1 Tablette täglich

* Quelle: Fachinformation 1103.0077.L.GM.Xarelto



Bayer HealthCare



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor

Xarelto[®]
rivaroxaban

Fachkurzinformation siehe Seite 26

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die Restenose ist leider immer noch die Achillesferse aller endovaskulären Therapieverfahren. Zu den erfolgversprechendsten Neuentwicklungen gehören Medikamenten-freisetzende Ballons und Stents, durch welche die zur Restenose führende neointimale Proliferation unterdrückt werden soll. In rezenten Studien im femoropoplitealen Stromgebiet und im Bereich der Unterschenkel-Arterien konnte die Wirksamkeit bereits belegt werden.

Dr. Baumann und **PD Dr. Diehm** von der Abteilung für Klinische und Interventionelle Angiologie des Inselspitals in Bern geben in dieser Ausgabe einen Überblick über die aktuelle Entwicklung dieser neuen Technologie.

Die chronisch-venöse Insuffizienz der unteren Extremitäten mit begleitender Varikose ist eine sehr häufige Erkrankung, die neben der kosmetischen Beeinträchtigung die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich mindert und hohe gesundheitsökonomische Kosten verursacht. In den vergangenen Jahren haben sich mit der endovenösen Lasertherapie, der Radiofrequenzablation und der ultraschallgezielten Schaumsklerosierung drei minimal-invasive Verfahren etabliert. In seinem Übersichtsartikel beleuchtet **Doz. Dr. Bucek** aus Wien die Wertigkeit der neuen Verfahren anhand der verfügbaren Literatur. Dabei zeigt er, dass die diesbezügliche Datenlage leider sehr limitiert ist.

Dr. Pfabe von der Medizinischen Klinik in Schwedt/BRD beschreibt in einer Übersicht Pathogenese, Klinik sowie diagnostisches und therapeutisches Management der oberen Einflusstauung. Dabei wird anhand eines Fallbeispiels die Effektivität der Angioplastie und Stentimplantation eindrucksvoll demonstriert.

In diesem Sinne wünschen wir zum Frühjahrsbeginn eine spannende Lektüre und verbleiben mit freundlichen Grüßen

*Univ.-Prof. Dr. Erich Minar
PD Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger*

Herausgeber:

Erich Minar, Wien
Martin Schillinger, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Marianne Brodmann, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Mödling

Mirko Hirschl, Wien
Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Wolfgang Mlekusch, Mödling
Reinhard Mörz, Wien
Christian Ure, Wolfsberg
Oswald Wagner, Wien
Hubert Wallner, Schwarzach

Drug-eluting-Devices in den Beinschlagadern – Update 2012

F. Baumann, N. Diehm

Kurzfassung: Die Restenoseproblematik bleibt seit der Einführung der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) im Jahre 1977 in Zürich ein relevanter Nachteil dieser eleganten minimal-invasiven Behandlungsmethode. Die meist kaliberschwachen Unterschenkelarterien sind hiervon noch häufiger betroffen als die Arterien des iliakalen oder femoro-poplitealen Segments. Verschiedene Bestrebungen, die Restenoserate nach PTA zu senken, wie zum Beispiel die endovaskuläre Bestrahlung (Brachytherapie), und verschiedene medikamentöse Ansätze konnten unsere Erwartungen bislang nicht erfüllen.

In den vergangenen Jahren sind im femoro-poplitealen Segment vermehrt hochflexible Nitinolstents zum Einsatz gekommen, mit dem Ziel, die Restenosehäufigkeit für sekundäre Eingriffe an der initial behandelten Zielläsion zu senken. Im Rahmen erster klinischer Untersuchungen wurden Sirolimus-beschichtete Nitinolstents an Oberschenkelarterien untersucht (Sirocco-Studie). Es zeigte sich jedoch nach initialer Publikation hoffnungsvoller 6-Monats-Ergebnisse, dass diese Stents, welche für die komplexen biomechanischen Anforderungen der femoropoplitealen Strombahn zu rigide waren und häufig Stentfrakturen aufwiesen, keinen mittelfristigen Nutzen zu bringen vermochten.

Medikamenten-freisetzende PTA-Ballons und

Stents haben das Ziel, die neointimale Proliferation zu unterdrücken und sind eine erfolgversprechende Technologieentwicklung. Verschiedene Studien aus der koronaren und femoro-poplitealen Strombahn haben deren klinischen Einsatz und Nutzen bereits belegt.

Dieses Manuskript soll eine Übersicht über den klinischen Nutzen von antiproliferativ beschichteten Devices in der peripher-arteriellen Intervention vermitteln.

Schlüsselwörter: peripher-arterielle Revaskularisation, Restenose, Medikamenten-beschichtete Stents

Abstract: Drug-eluting devices for peripheral-arterial revascularization – Update 2012. Downsizing and the introduction of dedicated endovascular catheter devices such as long low-profile angioplasty balloon catheters and dedicated wires have significantly expanded endovascular treatment options. Thus, percutaneous transluminal angioplasty has replaced surgical revascularization concepts as first line therapy in most patients presenting with peripheral arterial disease (PAD) within the last years. However, restenosis remains to be the major

drawback of this minimal-invasive treatment option.

Restenosis in the femoro-popliteal arterial segment due to arterial recoil and/or dissection subsequent to plain old balloon angioplasty (POBA) is observed in up to 60% of treated patients. The introduction of Nitinol stents as a bailout procedure aimed for a reduction in restenosis subsequent to insufficient POBA outcome. Nevertheless, restenosis subsequent to stenting remains to be a problem in up to 30% of PAD patients. Recurrent restenosis subsequent to POBA and/or stenting in the below the knee arterial segments was reported to be even higher.

Further dedicated device developments, i.e. introduction of drug-eluting devices (drug-eluting balloons and drug-eluting stents) have been implemented to address these recurrent arterial narrowings. First data from randomized trials on these new technologies have been reported for the coronary and the femoro-popliteal arterial segment.

The present manuscript provides an update on the latest achievements of drug-eluting devices and its application in the peripheral arterial segment. **Z Gefäßmed 2012; 9 (1): 6–10.**

Key words: peripheral arterial disease, PAD, restenosis, drug eluting stents

■ Einleitung

Im Zuge der technischen Entwicklung und dem Streben nach minimal-invasiven Behandlungsverfahren wurde die offenchirurgische Revaskularisation in den vergangenen Jahren von der endovaskulären Revaskularisation als primäre Behandlungsoption für die peripher-arterielle Verschlusskrankheit in vielen Fällen abgelöst. Das trifft sowohl für Patienten mit Claudicatio intermittens als auch für solche mit kritischer Extremitätenischämie zu. Seit der Einführung der ersten Angioplastie vor über 3 Jahrzehnten in Zürich durch Grüntzig stellt die Restenose die größte Herausforderung für die endovaskuläre Revaskularisation dar. Die Restenose-Wahrscheinlichkeit nach Ballonangioplastie im femoro-poplitealen Bereich kann in Abhängigkeit von Läsionslänge und -morphologie bis zu 60 % betragen, während diese im infrapoplitealen Bereich nach alleiniger Ballonangioplastie insbesondere bei langen Läsionen noch höher sein kann.

Um der Restenose vorzubeugen, wurden Nitinolstents mit dem Ziel eingeführt, die Offenheit nach Ballonangioplastie mechanisch zu unterstützen. Durch die Einführung von modernen Nitinolstents konnten die Restenoseraten im femoro-poplitealen Segment deutlich gesenkt werden. Dennoch treten Restenosen nach femoro-poplitealem Stenting immer noch bei bis zu jedem 3. Patienten auf. Eine Hauptursache hierfür liegt in der Tatsache, dass die biomechanischen Eigenschaften dieses hochmobilen Gefäß-Segmentes bis heute nur unzureichend verstanden werden.

Die Implantation von Medikamenten-beschichteten ballonexpandierenden Koronarstents in Unterschenkelarterien wurde in 3 randomisierten Studien untersucht. Diese Untersuchungen zeigten unisono, dass diese Stents ähnlich wie in der koronaren Revaskularisation sehr gute Offenheitsraten aufweisen. Jedoch ist zu beachten, dass die Läsionslängen bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie und Unterschenkelarterienläsionen oftmals 15–20 cm betragen, weshalb eine Implantation von vergleichsweise kurzen Koronarstents allein aus gesundheitsökonomischer Hinsicht für die Mehrheit der Patienten nicht die Methode der Wahl sein kann. Außerdem sind die Unterschenkelarterien aufgrund unserer klinischen Erfahrung insbesondere am proximalen und am distalen Unterschenkel ebenfalls ausgeprägten biomechanischen Anforderungen ausgesetzt (Abb. 1).

Eingelangt und angenommen am 23. Dezember 2011

Aus dem Schweizerischen Herz- und Gefäßzentrum, Abteilung für Klinische und Interventionelle Angiologie, Inselspital, Universität Bern

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Nicolas Diehm, Schweizerisches Herz- und Gefäßzentrum, Abteilung für Klinische und Interventionelle Angiologie, Inselspital, Universität Bern, CH-3010 Bern, Freiburgstraße; E-Mail: diehm@gmx.ch

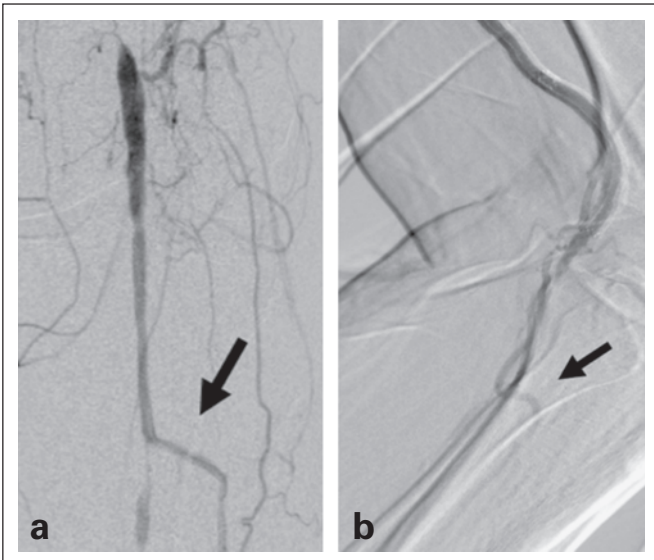


Abbildung 1: Illustration zum Bewegungsmaß der proximalen A. tibialis anterior in Extension (a) und Flexion (b) des Kniegelenks bei einem Patienten mit interventionell behandeltem Verschluss der A. poplitea.

Zur Prävention der Restenoseproblematik erscheint die lokale Applikation antiproliferativer Substanzen (z. B. Paclitaxel, Sirolimus) sowohl im femoro-poplitealen als auch im Unterschenkelsegment sehr attraktiv. Anhand tierexperimenteller Studien konnte gezeigt werden, dass trotz kurzen Kontaktzeiten zwischen Ballon und Gefäßwand hohe und homogene Konzentrationen des Medikaments an die Gefäßwand abgegeben werden und die neointimale Proliferation hierdurch deutlich verringert werden kann. Die Anwendung Medikamenten-beschichteter Ballons („Drug-eluting balloon“, DEB) kann insbesondere in der peripheren Gefäßintervention, z. B. bei schmalluminalen Gefäßen oder bei Läsionen in Bewegungssegmenten (z. B. distale Oberschenkelstrombahn, proximale und distale Unterschenkelstrombahn), gegenüber einer Stentimplantation vorteilhaft sein.

Technische Weiterentwicklungen führten zwischenzeitlich zu wesentlich flexibleren Stentdesigns. Traten Stentfrakturen in den initialen Studien mit Medikamenten-beschichteten Nitinolstents noch bei jedem 3. Patienten auf, so konnten diese mithilfe neuer Stentdesigns nun drastisch gesenkt werden. Eine erste randomisierte Studie zur Applikation hochflexibler Paclitaxel-beschichteter Nitinolstents wurde kürzlich veröffentlicht und belebt die Diskussion um die optimale Anti-

Restenose-Therapie im femoro-poplitealen Stromgebiet weiter.

■ Erste klinische Daten zur längerfristigen Wirksamkeit beschichteter Ballons zur peripher-arteriellen Revaskularisation

Die Einführung Medikamenten-beschichteter Ballons zur peripher-arteriellen Revaskularisation des femoro-poplitealen Arteriensegments wurde euphorisch zur Kenntnis genommen. Dennoch bleibt zu beachten, dass sich die aktuelle Datenlage auf nur 3 randomisierte Studien stützt. Tabelle 1 soll einen Überblick über Studiendesign und die wichtigsten Studienresultate geben.

Im Rahmen der vielzitierten randomisierten Multicenter-Studie (THUNDER-Studie) von Tepe und Kollegen konnte erstmals der Vorteil Medikamenten-beschichteter Ballons gegenüber alleiniger Ballonangioplastie nach femoro-poplitealer Angioplastie belegt werden. Dieser Vorteil konnte sowohl in den 6-Monats-Daten (Tab. 1) als auch im weiteren Verlauf gezeigt werden.

Die kürzlich auf der TCT-Tagung in San Francisco publizierten 5-Jahres-Daten der THUNDER-Studie zeigen, dass der Vorteil des Medikamenten-beschichteten Ballons hinsichtlich Restenose und Notwendigkeit der erneuten Revaskularisation (DEB: 24 % vs. POBA: 57 %) der initial behandelten Läsion auch im Langzeitverlauf fortbesteht. Hingegen konnte auch im Langzeitverlauf kein klinischer Vorteil des Medikamenten-beschichteten Ballons gezeigt werden.

In der FEMPAC-Studie aus der Gruppe von Werk und Kollegen konnten die Ergebnisse der THUNDER-Studie weitgehend bestätigt werden. Hierbei wurden 87 Patienten mit PAVK aller Stadien zu Angioplastie der femoro-poplitealen Arterien mit oder ohne Paclitaxel-beschichtetem Ballon randomisiert. Der primäre Endpunkt war der späte Lumenverlust. Sekundäre Endpunkte waren binäre Restenoserate, hämodynamische Veränderungen, Verbesserung des klinischen Stadiums und die Notwendigkeit der erneuten endovaskulären Behandlung der Zielläsion. Die 6-Monats-Resultate der FEMPAC-Studie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die 3. Studie – LEVANT-1 – randomisierte 101 Patienten und untersuchte den kurzfristigen Nutzen Medikamenten-be-

Tabelle 1: Aktuelle 6-Monats-Datenlage für den Einsatz Medikamenten-beschichteter Ballons in der femoro-poplitealen Strombahn.

	THUNDER POBA vs. DEB		FEMPAC POBA vs. DEB		LEVANT POBA vs. DEB	
	POBA (n = 54)	DEB (n = 48)	POBA (n = 42)	DEB (n = 45)	POBA (n = 52)	DEB (n = 49)
Primäre Stenosenlänge (mm)	73 ± 57	61 ± 38	65 ± 53	56 ± 47	80 ± 37	81 ± 37
Primäre Offenheit	43,8 %	17,1 %*	47,1 %	19,4 %*	51,0 %	28,0 %*
Notwendigkeit für Sekundäreingriff	37,0 %	4,2 %*	33,3 %	6,7 %*	22,0 %	13,0 %*
Klinische Verbesserung [#]	1,5 ± 1,5	2,3 ± 1,8	0,8 ± 1,1	1,3 ± 1,1*	k. A.	k. A.

POBA: plain old balloon angioplasty; DEB: Drug-eluting balloon; k. A.: keine Angaben; [#] Verbesserung in Rutherford-Kategorien; * statistische Signifikanz (p < 0,05)

schichteter Ballons vs. POBA zur Therapie der peripher-arteriellen Verschlusskrankheit. In dieser Studie wurde die klinische Anwendung unbeschichteter jener Medikamenten-beschichteter Ballons in (a) einem Ballonangioplastie-Kollektiv ($n = 75$) und (b) einem Stent-Kollektiv ($n = 26$) gegenübergestellt. Primärer Studienendpunkt war ebenfalls der späte Lumenverlust. Sekundäre Studienendpunkte waren: Notwendigkeit der erneuten endovaskulären Behandlung der Ziel-läsion oder des Zielgefäßes, die primäre Offenheitsrate und die Sicherheit. Auch in dieser Studie konnte im 6-Monats-Verlauf die Überlegenheit des Medikamenten-beschichteten Ballons gegenüber der POBA nachgewiesen werden (Tab. 1).

Die klinische Einsatz von Medikamenten-beschichteten Ballons für das Unterschenkelarteriensegment wurde kürzlich in einer nicht-randomisierten Studie aus Leipzig untersucht. Zuvor hatten Schmidt und seine Mitarbeiter in einer ersten Studie die infrapopliteale Ballonangioplastie bei 58 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie mit langstreckigen Läsionen (Durchschnitt 18,4 cm) untersucht. Hierbei zeigte sich angiographisch eine $> 50\%$ -ige Restenose in knapp 70 % der Patienten nach 3 Monaten.

In einer Folgestudie wurde der Einsatz Medikamenten-beschichteter Ballons für das gleiche Arteriensegment untersucht. Es wurden 109 Beine (kritische Extremitätenischämie: 82,6 %) in 104 Patienten mit einer durchschnittlichen Läsionslänge von 17,6 cm evaluiert. In Anlehnung an die Vorgängerstudie zeigte sich hierbei in der 3-Monats-Angiographie eine $> 50\%$ -ige Restenose in 19,1 % der Fälle. Obgleich diese Resultate nicht aus einer direkten Vergleichsstudie stammen, lassen diese Daten dennoch auf einen Vorteil des Medikamenten-beschichteten Ballons schließen.

Um die klinische Wirksamkeit und die Wirtschaftlichkeit Medikamenten-beschichteter Ballons genauer evaluieren zu können, bedarf es weiterer Studien mit größeren Studienpopulationen und längerem Langzeitverlauf. Verschiedene industriegesponserte Folgestudien wurden lanciert, wie beispielsweise die LEVANT-II-Studie, welche darauf abzielt, ein größeres Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum gegenüber ihrer Vorgängerstudie für das femoro-popliteale Arteriensegment zu untersuchen.

Für die klinisch vielversprechende Applikation von DEBs an Unterschenkelarterien sind 2 europäische randomisierte, multizentrische Studien (In.PACT-DEEP- und EURO-Canal-Studie) angelaufen und werden weitere Daten zum klinischen Nutzen Medikamenten-beschichteter Ballons bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie liefern.

■ Erste klinische Daten zur längerfristigen Wirksamkeit beschichteter Stents zur peripher-arteriellen Revaskularisation

Die klinische Wirksamkeit Medikamenten-beschichteter Stents wurde in einer kürzlich publizierten randomisierten multizentrischen Studie untersucht (Patientenzahl: 479).

Dake und seine Kollegen haben im Rahmen der Zilver-PTX-Studie einen mit Paclitaxel-beschichteten Stent gegenüber al-

leiniger Ballonangioplastie für die Anwendung im femoro-poplitealen Arteriensegment für mittlere Läsionslängen zwischen 5 und 6 cm verglichen. Studienendpunkte waren die primäre Sicherheit (Tod, Amputation, Notwendigkeit einer erneuten endovaskulären Revaskularisation, klinische Verschlechterung [> 2 Rutherford-Kategorien oder Rutherford-Kategorie 5/6]) sowie die primäre Wirksamkeit, definiert als die Abwesenheit einer Restenose (duplexsonographisch: PSVR $< 2,0$ oder angiographisch: $< 50\%$ -Stenose). Die 2-Jahres-Daten aus dem Jahre 2010 zeigten, dass der Medikamenten-beschichtete Zilver-Stent sowohl hinsichtlich der primären Sicherheit (86,6 % vs. 77,6 %; $p < 0,01$) als auch hinsichtlich der primären Wirksamkeit (74,8 % vs. 57,8 %; $p = 0,028$) zu überzeugen vermochte. Diese Resultate weisen darauf hin, dass das Konzept Medikamenten-beschichteter Stents für diese Läsionen der klassischen Ballonangioplastie und nicht beschichteten Metallstents gegenüber einen Vorteil bieten und weiter verfolgt werden muss.

■ Relevanz für die Praxis

Für die praktische Anwendung von DEBs gilt es, in der interventionellen Praxis einige Vorkehrungen zu treffen, damit das Medikament die Zielläsion erreicht und nicht während der Passage bzw. Platzierung verloren geht. Hierfür sollten lange und stark atherosklerotische Läsionen vordilatiert werden und insbesondere für die Behandlung von Unterschenkelobstruktionen lange Schleusen eingesetzt werden, um einen vorzeitigen Medikamentenverlust auf dem Weg zur Läsion zu verhindern.

Außerdem sollte für eine optimale Abgabe des lipophilen Paclitaxel an die Gefäßwand eine Dilatationszeit von 120 Sekunden beachtet werden. Des Weiteren gilt zu beachten, dass aufgrund der zuversichtlichen Datenlage unterschiedliche Medikamenten-beschichtete Ballons und Stents auf den Markt kommen werden. Ohne hierfür eine klinische Evidenz zu haben, verschreiben wir mit DEB behandelten Patienten aktuell eine für 3 Monate dauernde duale antithrombozytäre Therapie.

Wir möchten darauf hinweisen, dass sich diese verschiedenen endovaskulären Revaskularisationswerkzeuge in ihrer Handhabung und Medikamentendosierung unterscheiden können.

■ Schlussfolgerungen und Ausblick

Diese neuen Studiendaten liefern vielversprechende Perspektiven und lassen auf weitere Fortschritte in der Bekämpfung der Restenoseproblematik hoffen. Die oben genannten Studienergebnisse heizen die Debatte um die optimale Anti-Restenose-Therapie nach femoro-poplitealer Ballonangioplastie an. Wenngleich die Implantation von Medikamenten-beschichteten Stents im Direktvergleich niedrigere Restenoseraten als nach der Verwendung von DEBs suggeriert, bleibt zu beachten, dass die verfügbaren Daten auf 2 Jahre limitiert sind. Ein Vorteil der Verwendung von DEBs besteht darin, dass hierbei kein permanentes Implantat hinterlassen werden muss.



Medtronic



DRUG ELUTING BALLOONS

Lesion Specific Solutions for
SFA, Popliteal and BTK Treatment

Österreichvertrieb:

NOVOMED Handels-GesmbH

Baumgasse 62 | 1030 Wien

Tel. 01 790 19-0 | Fax. 01 790 19-70

www.novomed.at | verkauf@novomed.at

IN.PACT Amphirion

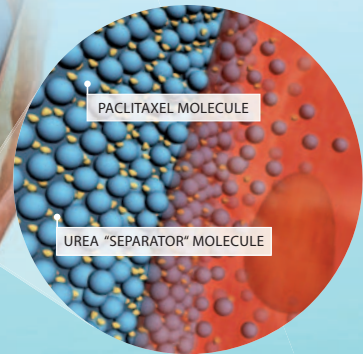
Paclitaxel-Eluting
PTA Balloon Catheter
0.014"

IN.PACT Pacific

Paclitaxel-Eluting
PTA Balloon Catheter
0.018"

IN.PACT Admiral

Paclitaxel-Eluting
PTA Balloon Catheter
0.035"



WELCOME TO
**PERIPHERAL
POWER.**

TO INNOVATE

TO COLLABORATE

TO TREAT

www.medtronic.com
www.invatec.com

Innovating for life.

Die Durchführung weiterer prospektiver Studien mit Evaluation des Langzeitverlaufs und der Kosteneffizienz ist unabdingbar, bevor diese aktuell noch vergleichsweise teure Technologie für den peripher-interventionellen Alltag empfohlen werden kann. Insbesondere gilt es Subgruppen zu definieren, welche in besonderem Maße von diesen Technologien (DEB und/oder DES) profitieren. Diese Frage wird zusätzlich durch die möglicherweise bald bevorstehende Einführung bioabsorbierbarer Stents angeheizt werden. Solange keine direkten Vergleichsstudien zu den verschiedenen Devices vorliegen empfehlen wir, nur Produkte mit bewiesener Sicherheit

und klinischer Effizienz aus randomisierten Studien zu verwenden.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist darauf hin, dass PD Dr. N. Diehm Consultant von Medrad und Principal Investigator einer von Medrad unterstützten randomisierten Studie ist.

Literatur: beim Verfasser

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite:

Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg-Spritzampullen, Lovenox 10 x 20 mg Pen/10 x 40 mg Pen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen:* 1 Fertigspritze zu 0,2/0,4/0,6/0,8/1,0/0,8/1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 20,00 mg/40,00 mg/60,00 mg/80,00 mg/100,00 mg/120,00 mg/150,00 mg, entsprechend ca. 2.000/4.000/6.000/8.000/10.000/12.000/15.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 500–1.000/1.000–2.000/1.500–3.000/2.000–4.000/2.500–5.000/3.000–6.000/3.750–7.500 aPTT). – *Lovenox 10 x 20 mg Pen/10 x 40 mg Pen:* 1 Pen zu 3,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 200,00 mg/400,00 mg, entsprechend ca. 20.000/40.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 5.000–10.000/10.000–20.000 aPTT), entsprechend 10 Einzeldosen zu 20 mg/40 mg Enoxaparin-Natrium. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol 45 mg/3 ml. – *Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* 1 Ampulle zu 1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg, entsprechend ca. 10.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000 aPTT). – *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* 1 Durchstichflasche zu 10,0 ml/3 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg/300,00 mg, entsprechend ca. 10.000/30.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000/7.500–15.000 aPTT). – * Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt. Die Aktivität liegt zwischen 90 und 125 IE. Anti-Faktor-Xa-Aktivität je Milligramm, berechnet auf die getrocknete Substanz. Das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anti-Faktor-IIa-Aktivität liegt zwischen 3,3 und 5,3. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Wasser für Injektionszwecke. – *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* zusätzlich Natriumchlorid. – *Lovenox 10 x 20 mg Pen/10 x 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** *Lovenox 10 x 40 mg Pen; Lovenox 40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche; Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmurales Myokardinfarkts. Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI). • **Zusätzlich für Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:** Zur Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration. • **Zusätzlich für Lovenox 40 mg Spritzampullen/Lovenox 10 x 40 mg Pen:** Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten. Zur Reisetromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden. • *Lovenox 20 mg Spritzampullen/Lovenox 10 x 20 mg Pen:* Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko. • *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder einen der sonstigen Bestandteile; Thrombozytopenie mit positivem In-vitro-Aggregationstest in der Gegenwart dieses niedermolekularen Heparins; Hämorrhagische Diathese, z.B. Purpura; Hämophilie; Patienten mit erhöhter Kapillarpermeabilität; aktive starke Blutungen und Zustände mit einem hohen Risiko für unkontrollierte Blutungen; Hämorrhagischer Insult; Enzephalomalazie; akute intrakranielle Blutungen; Operationen am Zentralnervensystem sowie am Auge; proliferative Retinopathia diabetica; Ulcus pepticum; Blutungen im Gastrointestinaltrakt; Blutungen in der Lunge; aktive Tuberkulose; schwere Leberinsuffizienz; Pankreatitis; Blutungen der Niere und der ableitenden Harnwege; unkontrollierte schwere Hypertonie; Endocarditis lenta; Abortus imminens. • **Zusätzlich für Lovenox 10 x 20 mg Pen/10 x 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:** Anwendung bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren: Lovenox 10 x 20 mg Pen/10 x 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche beinhaltet Benzylalkohol als Konservierungsstoff und darf daher nicht bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen (die Verabreichung von Medikamenten, die Benzylalkohol beinhalten, wurde mit tödlichen Fällen von „Gasping Syndrome“ assoziiert). • **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis, Wien. • **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Heparingruppe (ATC-Code B01AB05). • **Stand der Information:** 04/2011, 03/2011, 09/2010, 08/2010. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Wertigkeit der endovaskulären Therapie der Varikose – eine Übersicht

R. Bucek

Kurzfassung: Die chronisch-venöse Insuffizienz der unteren Extremitäten mit begleitender Varikose ist eine häufige Erkrankung, die neben kosmetischen Beeinträchtigungen die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich mindert und hohe gesundheitsökonomische Kosten verursacht. Der Therapiegoldstandard, die Venenchirurgie, leidet unter den hohen Rezidivraten und der Invasivität des Eingriffes. In den vergangenen Jahren haben sich mit der endovenösen Lasertherapie, der Radiofrequenzablation und der ultraschallgezielten Schaumsklerosierung 3 minimal-invasive Verfahren etabliert, deren Wertigkeit anhand der verfügbaren Literatur mit hohem Evidenzlevel betrachtet werden soll. Die Datenlage ist jedoch limitiert, lediglich eine randomisiert-kontrollierte Studie, die alle verfügbaren Techniken vergleicht, sowie 2 Meta-Analysen liegen vor. Diese kommen zu den Schlussfolgerungen, dass, basierend auf der limitierten Datenlage, die endovaskulären Verfahren zumin-

dest nicht schlechter sind als die Chirurgie und annähernd frei von schweren Komplikationen ambulant, in Lokalanästhesie, auch in Ordinationen durchgeführt werden können.

Schlüsselwörter: endovenös, Varikose, chronisch venöse Insuffizienz, Lasertherapie, Radiofrequenz, VNUS-Closure-Fast, Schaumsklerosierung

Abstract: Endovascular Therapy in Varicosis. Chronic venous insufficiency of the lower extremities with concomitant varicosity is a common disease. Besides aesthetic aspects, it deteriorates overall health related quality of life in affected patients and causes high costs. The current therapy gold standard is surgery, but suffers from high long term failure rates and the invasiveness of the intervention. During the last years, endovenous laser therapy, radiofrequency

ablation and ultrasound-guided-foam-therapy have evolved as accepted alternative therapies. This overview aims to report on the value of these novel techniques, based on the highest level of available medical evidence. However, available data is scarce. To the best of our knowledge, there is only one RCT reporting on all available treatment strategies, additionally there are two systematic meta-analyses. All of them conclude, that based on the limited available data, endovascular treatment strategies offer at least comparable results to surgery with almost no severe complications. They can be performed on an outpatient basis even in the office, using local anaesthesia and preventing relevant scar formation. **Z Gefäßmed 2012; 9 (1): 11–4.**

Key words: endovenous, varicosis, chronic venous insufficiency, laser therapy, radiofrequency ablation, VNUS Closure Fast, foam therapy

■ Einleitung

Die chronisch-venöse Insuffizienz der unteren Extremität ist eine häufige Erkrankung und betrifft ungefähr 15 % der Männer und 35 % der Frauen. Die Patienten leiden nicht nur unter den häufig kosmetisch störenden Krampfadern, sondern unter Beschwerden wie Beinschwellung und Schweregefühl, rezidivierenden Ekzemen und Thrombophlebitiden bis zum Ulcus cruris. Die Auswirkung auf die Lebensqualität ist vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Arthritis, Diabetes mellitus und der koronaren Herzkrankheit. Die gesundheitsökonomischen Konsequenzen sind beträchtlich, eine Erhebung im Jahre 1995 zeigte, dass in Frankreich und Belgien 2,5 % der gesamten Gesundheitskosten durch die chronisch-venöse Insuffizienz bedingt waren.

Jeder Therapieansatz dieser Erkrankung sollte 2 Ziele verfolgen: Verminderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität sowie Verhinderung von krankheitsassoziierten Komplikationen. Den Goldstandard der Therapieoptionen stellt seit Jahrzehnten die Venenchirurgie dar. Bei Stamminsuffizienz der Vena saphena magna wird im Regelfall in Allgemein-, Epidural- oder Lokalanästhesie eine Crossektomie mit Unterbindung aller mündenden Venen, Stripping der Vena saphena magna und gegebenenfalls Ligatur insuffizienter

Perforansvenen durchgeführt. Die Insuffizienz der Vena saphena parva wird im Regelfall in Lokalanästhesie durch Ligatur in der Fossa poplitea behandelt. Bei gleichzeitig vorhandener Seitenastvarikose wird im Rahmen des Eingriffes meist auch eine Phlebektomie der varikösen Seitenäste durchgeführt. Während die Chirurgie in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte in der Minimierung der Eingriffsinvasivität und somit der postoperativen Narbenbildung, Vermeidung der Notwendigkeit zur Allgemeinnarkose und Verkürzung des stationären Aufenthaltes erzielen konnte, verbleiben doch als Hauptkritikpunkte an der Methode die nicht zufriedenstellende Rezidivrate sowie das Risiko einer Nervenverletzung. Auch wenn – wie bei allen invasiven Therapieformen – naturgemäß Erfahrung und Technik des individuellen Chirurgen/Interventionisten berücksichtigt werden muss, beträgt die 5-Jahres-Rezidivrate der Chirurgie für die Vena saphena magna etwa 30 % und für die Vena saphena parva 50 %.

Aus diesen Gründen haben sich in den vergangenen Jahren mehrere Ansätze zu alternativen, minimal-invasiven endovaskulären Verfahren entwickelt. Allen gemeinsam ist der Versuch, durch einen endovaskulären Zugang ohne Hautschnitt und Notwendigkeit zur Allgemein- oder Epiduralanästhesie in einem ambulanten Eingriff ohne relevante Narbenbildung und Rekonvaleszenz bessere Langzeitergebnisse zu erzielen als die Chirurgie. Aus der Vielzahl der Methoden haben sich in den vergangenen Jahren 3 Verfahren als Therapieoptionen neben der Chirurgie in der Behandlung der Vena saphena magna als auch parva etabliert: (1.) die endovenöse Lasertherapie; (2.) Radiofrequenzablation (VNUS-Closure-Fast) und (3.) die ultraschallgezielte Schaumverödung.

Eingelangt und angenommen am 29. Dezember 2011
Aus dem Gesundheitszentrum Mariannengasse, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. PD. Dr. Robert Bucek, MBA, Leiter des Gesundheitszentrums Mariannengasse, A-1090 Wien, Mariannengasse 14/3;
E-Mail: office@gesundheitszentrum-wien.at

Tabelle 1: Unterschiede zwischen den endovaskulären Verfahren

	Laser- therapie	Radio- frequenz	Schaum- sklerosierung
Intimadesintegration durch:	Wärme	Wärme	Pharmakologie
Raumzeit (min)	30	30	15
Materialkosten	++	+++	+
Limitationen durch Venenkaliber	+	+	–
Tumeszenanästhesie nötig	Ja	Ja	Nein
Anforderung an Raumsterilität	+	+	–
Komplexität des Eingriffes	++	++	+

Wie bei der Etablierung aller neuen Verfahren in der Medizin müssen auch diese 3 Techniken naturgemäß erst beweisen, ob sie anhand der Ergebnisse qualitativ gut konzipierter und durchgeführter Studien den bestehenden Goldstandard ablösen können. Zu diesem Thema wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Fallberichten, Fallserien, nicht-randomisierten Vergleichsstudien und retrospektiven Analysen publiziert, denen als Konklusion im Wesentlichen gemeinsam ist, dass die oben angeführten endovaskulären Verfahren im Vergleich zur Chirurgie zumindest keine schlechteren Ergebnisse im Hinblick auf Langzeiterfolg, Komplikationen und Verbesserung der Lebensqualität liefern. In einer detaillierten Analyse zeigt sich jedoch, dass die Qualität dieser Arbeiten oft derart minderwertig ist, dass eine konklusive Bewertung dieser Berichte kaum möglich erscheint. Insuffiziente Ein- und Ausschlusskriterien, kleine Fallzahlen, divergierende Scores und Verfahren zur Erfolgskontrolle usw. erschweren auch die Vergleichbarkeit der präsentierten Daten. Aus diesem Grund sollen in diesem Übersichtsartikel nur jene Arbeiten, die der höchsten medizinischen Evidenz entsprechen, – nämlich entweder prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien oder methodisch einwandfreie Meta-Analysen – im Detail ausgeführt werden.

Die Gruppe um Rasmussen hat 2011 die dem Wissensstand des Autors nach einzige randomisiert-kontrollierte Studie mit allen 4 verfügbaren Techniken durchgeführt, im Jahre 2009 hat die Gruppe um van den Bos aus Rotterdam erstmals eine Meta-Analyse des vorhandenen Datenmaterials mit dem Ziel des Methodenvergleiches durchgeführt, und letztlich wurde 2011 eine Meta-Analyse aller verfügbaren randomisiert kontrollierten Studien der Cochrane Review Group von Nesbitt et al. publiziert [1–3].

■ Die endovaskulären Verfahren

Wie bereits in der Einleitung angeführt, haben sich 3 endovaskuläre Verfahren als sinnvolle Therapieoptionen für die Behandlung der chronisch venösen Insuffizienz der Beinvenen etabliert:

1. Endovenöse Lasertherapie
2. Radiofrequenzablation (VNUS-Closure-Fast)
3. Ultraschallgezielte Schaumsklerosierung

Allen Methoden gemeinsam ist, dass diese ambulant auch in Ordinationen unter sonographischer Kontrolle und Lokalanästhesie durchgeführt werden können, keinerlei Hautschnitte nötig sind, keine relevante Narbenbildung oder Re-

konvaleszenz zu beachten ist und die Patienten im Regelfall unmittelbar postinterventionell an den Arbeitsplatz zurückkehren können. Alle Methoden wirken über die Desintegration der Intima in der Venenwand mit konsekutivem Verschluss des Gefäßlumens und nachfolgender Fibrosierung, sodass – korrekte Technik vorausgesetzt – schon nach wenigen Monaten die vormals bestehende Vene im Ultraschall nicht mehr abgrenzbar ist. Die Hauptunterschiede liegen in der Methodik zur Intimazerstörung, der Dauer und Kosten der Intervention, der nötigen (Geräte-) Ausstattung und in den technischen Anforderungen an den Interventionisten. Tabelle 1 stellt die wesentlichen Unterschiede überblicksmäßig dar, für technische Details zum Ablauf der jeweiligen Technik wird auf die entsprechende Literatur verwiesen.

Zur Optimierung des Ergebnisses ist auch die Kombination der endovenösen Lasertherapie bzw. VNUS-Closure-Fast für die Stammveneninsuffizienz mit der Schaumsklerosierung etwaiger Seitenastvarizen sinnvoll. Eine weitere optimal in das Konzept der ambulanten Minimal-Invasivität passende Therapieoption für Seitenastvarizen ist die sogenannte „ambulante Phlebektomie (Minichirurgie)“. Bei dieser Methode werden, meist im Rahmen des Ersteingriffes, nach Setzen von lokaler Vereisung über Stichinzisionen unter Beachtung der Hautlinien die varikös veränderten Venen mittels Venenhakens extrahiert oder zumindest in der Kontinuität zerstört. Die Dauer dieses Eingriffes hängt im Wesentlichen vom Ausmaß der Varikose ab, kann jedoch im Regelfall pro Bein mit maximal 30 Minuten angesetzt werden. Diese Kombinationen ermöglichen neben einem funktionell optimalen Behandlungsergebnis der Stammveneninsuffizienz auch die Optimierung des kosmetischen Ergebnisses bei Varikose und sind auch für die Behandlung des Stadiums III der chronisch venösen Insuffizienz (Ulcus cruris) zu empfehlen.

■ Ergebnisse

Rasmussen et al. haben in einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie in 2 Zentren über einen Zeitraum von etwas mehr als 2 Jahren insgesamt 500 Patienten und 580 Beine mit Insuffizienz der Vena saphena magna mit allen 4 Methoden behandelt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind klar nachvollziehbar, nur erfahrene Chirurgen und Interventionisten waren teilnahmeberechtigt, ein strikter Nachbeobachtungsplan für 1 Jahr (mit der Aussicht auf 5-Jahres-Ergebnisse) wurde eingehalten. Das klinische Assessment erfolgte anhand der CEAP-Klassifikation und des Venous Clinical Severity-Scores, weiters wurde bei allen Patienten eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, zur Evaluierung der Lebensqualität wurden der Varicose Vein Symptom Severity-Score, der SF-36-Score und der Aberdeen Varicose Vein Symptoms-Score erhoben. Die statistische Planung und Auswertung entspricht den höchsten Standards. Die 4 Behandlungsgruppen zeigten präoperativ keine signifikanten Unterschiede. Der 1-Jahres-Vergleich von refluxiven Stammvenen zeigte eine signifikant höhere Rezidivrate bei Patienten nach Schaumsklerosierung. Die Komplikationsanalyse ergab, dass bei einem Patienten nach Schaumsklerosierung eine tiefe Beinvenenthrombose mit Pulmonalembolie aufgetreten ist, während bei den übrigen Patienten, unabhängig von der Behandlungsmethode,

Tabelle 2: Gepoolte Erfolgsanalyse in % (95%-CI in Klammern) aller Methoden im Zeitverlauf

	3 Monate	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Chirurgie	80,4 (72,3–86,5)	79,7 (71,8–85,8)	77,8 (70,0–84,0)	75,7 (67,9–82,1)
Schaumsklerosierung	82,1 (72,5–88,9)	80,9 (71,8–87,6)	77,4 (68,7–84,3)	73,5 (62,8–82,1)
Radiofrequenz	88,8 (83,6–92,5)	87,7 (83,1–91,2)	84,2 (75,2–90,4)	79,9 (59,5–91,5)
Lasertherapie	92,9 (90,2–94,8)	93,3 (91,1–95)	94,5 (87,2–97,7)	95,4 (79,7–99,1)

lediglich geringgradige Komplikationen wie Hämatome, Hyperpigmentierung und Phlebitiden aufgetreten sind. Die Analyse der perioperativen Schmerzscore zeigte signifikant bessere Ergebnisse für die Radiofrequenz und Schaumsklerosierung, dieser Unterschied verschwand jedoch bis zum 10-Tages-Follow-up. Die Analyse der Lebensqualität zeigte für alle Verfahren eine signifikante Besserung unabhängig von der verwendeten Methode. Die Kostenanalyse zeigte, dass die Radiofrequenz die teuerste und die Schaumsklerosierung die billigste Methode darstellt.

Van den Bos et al. haben in ihrer Meta-Analyse alle Studien bis einschließlich 2007 inkludiert, die Ergebnisse zur Effektivität in der Therapie der Stammveneninsuffizienz berichtet haben. Insgesamt wurden von den 119 recherchierten Studien 64 (53,8 %) inkludiert, diese berichten über 12.320 Beine von Patienten mit Insuffizienz der Vena saphena magna und parva mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 32,2 Monaten. Die Chirurgie wurde bei 23 % dieser Beine, die Schaumsklerosierung bei 17 %, die Radiofrequenz bei 26 % und die endovenöse Lasertherapie bei 42 % durchgeführt. Tabelle 2 zeigt den Erfolg der 4 Methoden im Zeitverlauf, der Vergleich zwischen den Methoden zeigt ein signifikant besseres Ergebnis der endovenösen Lasertherapie im Vergleich mit allen anderen Methoden bei im Übrigen fehlender Signifikanz in der Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen den weiteren Verfahren.

Die Gruppe um Nesbitt hat in ihrer Meta-Analyse im Rahmen der Cochrane-Review-Group ausschließlich randomisiert-kontrollierte Studien mit dem Vergleich einer endovaskulären Methode mit der Chirurgie bei Patienten mit Insuffizienz der Vena saphena magna inkludiert. Insgesamt konnten 13 Publikationen aus 5 Studien, die über 450 Patienten berichtet haben, eingeschlossen werden. Die direkten Vergleichsanalysen zwischen endovenöser Lasertherapie und Radiofrequenzablation vs. Chirurgie zeigte weder für Früh- noch für Langzeitergebnisse signifikante Unterschiede, für die ultraschallgezielte Schaumsklerosierung konnte keine einzige entsprechende Studie gefunden werden. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass diese Analyse mangels einer entsprechenden Anzahl an inkludierbaren Studien keine adäquate statistische Kraft aufweist und die Durchführung weiterer Studien dringend nötig ist.

■ Diskussion

Das Hauptproblem in der Analyse der Wertigkeit der endovaskulären Verfahren in der Therapie der Varikose stellt heutzutage die methodische Herausforderung an derartige Studien dar. Während die aktuell gültigen Goldstandards in der Be-

handlung einer Vielzahl von Erkrankungen vor Jahrzehnten lediglich durch den Vergleich Therapie gegenüber keine Therapie ihre Wirksamkeit beweisen mussten, ist die Durchführung einer adäquaten Analyse bei den zu erwartenden kleinen Effizienzunterschieden zwischen aktuell neu zu etablierenden Optionen aufgrund der nötigen hohen Fallzahlen oft sehr kostspielig und bedarf zur Erreichung relevanter primärer Endpunkte oft langer Nachbeobachtungszeiten. Diese Problematik zeigt sich beispielhaft besonders gut am Thema Stent oder Operation bei Karotisstenose bzw. Stent oder Chirurgie bei TASC-3- und -4-Läsionen, wo alle Versuche, adäquate Studien durchzuführen, bisher als gescheitert betrachtet werden müssen. Ähnlich verhält es sich bei der gegenständlichen Fragestellung der Varikose.

Die Autoren der Cochrane-Review-Group betrachten die aktuell vorhandene Evidenz als limitiert. Für den Vergleich Schaumsklerosierung vs. Chirurgie wurde auch Jahrzehnte nach der Einführung der Verödungstherapie keine einzige randomisiert-kontrollierte Studie gefunden, die Analyse von insgesamt 450 Beinen für die Vergleiche von endovenöser Lasertherapie und VNUS-Closure-Fast vs. Chirurgie ermöglicht ebenfalls keine allgemein gültigen Schlussfolgerungen. Lediglich eine einzige randomisiert-kontrollierte Studie liegt zum Methodenvergleich aller verfügbaren Optionen vor, eine weitere Meta-Analyse bemängelt vor allem die Vergleichbarkeit der Studiendaten. Zahlreiche Untersuchungsmethoden und Scoringssysteme, letztere häufig weder validiert noch durch multizentrische Analysen oder externe Assessments kontrolliert, verwässern die Ergebnisse und die Nachvollziehbarkeit der Schlussfolgerungen. Somit verbleibt häufig die Zitierung der zahlreichen Fallberichte, Fallserien und offenen Vergleichsanalysen unizentrischer Versuchsreihen als einzige Argumentationsgrundlage in den auf Fortbildungsveranstaltungen beliebten „Pro- und Kontra-Diskussionen“ zu neuen Techniken. Erschwert wird diese Situation zusätzlich durch die häufigen standespolitischen interdisziplinären Kompetenzdiskussionen und die teilweise zersplitterten Fachgesellschaften.

Vor allem bei der Behandlung einer derart häufigen Erkrankung, die selbst in leichten Stadien mit kosmetischen Beeinträchtigungen einhergeht, darf jedoch naturgemäß neben der therapeutischen Konsequenz auch der pekuniäre Aspekt nicht vernachlässigt werden. Immer neue Firmen bringen in immer kürzeren Entwicklungszyklen neue Techniken und Geräteentwicklungen auf den Markt, sodass selbst im Fall einer adäquaten Nachbeobachtungszeit im Rahmen einer qualitativ hochwertigen Studie die Ergebnisse nicht mehr relevant für die klinische Anwendbarkeit sind und die verwendete Technik als veraltet gilt.

■ Schlussfolgerung

Endovaskuläre Verfahren zur Therapie der Varikose bieten Vorteile wie ambulante Durchführbarkeit auch in der Ordination unter Lokalanästhesie, keine relevante Narbenbildung und Rekonvaleszenzzeit. Die aktuelle Wertigkeit dieser Verfahren, basierend auf dem höchsten Level der medizinischen Evidenz, stützt sich auf eine randomisiert-kontrollierte Studie, die die Ergebnisse vom Vergleich aller 4 Methoden berichtet hat sowie 2 Meta-Analysen mit unterschiedlichem methodischen Ansatz. Diese kommen im Wesentlichen zu identen Schlussfolgerungen:

1. Die Datenlage qualitativ hochwertiger Studien zum Vergleich zwischen dem Goldstandard Chirurgie und endovaskulären Verfahren ist auch mehr als 10 Jahre nach Etablierung der jüngsten endovaskulären Technik weiterhin limitiert – die Durchführung adäquater Studien mit entsprechender Fallzahl und Nachbeobachtungszeit muss dringend gefordert werden.
2. Basierend auf den vorhandenen Daten kann festgestellt werden, dass vor allem die endovenöse Lasertherapie und die VNUS-Closure-Fast-Methode auch im Langzeitverlauf zumindest vergleichbare Ergebnisse wie die Chirurgie liefern.

3. Die endovaskulären Verfahren zeigen geringere perioperative Belastungen für den Patienten.
4. Die endovaskulären Therapien sind annähernd frei von schwerwiegenden Komplikationen, geringgradige Komplikationen sind im Wesentlichen Hämatombildungen, leichte ziehende Schmerzen, lokale Phlebitiden und Pigmentverschiebungen vor allem im unmittelbaren postinterventionellen Verlauf.

■ Interessenkonflikt

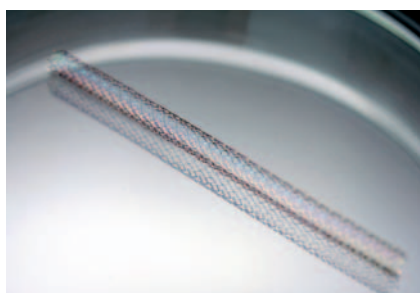
Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011; 98: 1079–87.
2. Van den Bos R, Arend L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009; 49: 230–8.
3. Nesbitt C, Eifell RK, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD005624.

Pulsar-18

Der weltweit erste 4F-kompatible 200-mm-Stent



BIOTRONIK stellt Ärzten ein umfassendes Produktportfolio an peripheren Lösungen zur Auswahl, um Komplikationen an den Zugangsstellen zu minimieren.

Der Pulsar-18 Stent ist die nächste Generation des Astron Pulsar Stents mit längeren Stents von 100-200 mm, einer optimierten Radialkraft und erhöhter Flexibilität bei Durchmessern von 4-7 mm.

- Mit dem extrem flexiblen langen Stent können Stentüberlappung in langen, diffusen Läsionen vermieden werden
- Aufgrund des geringeren Crossing-Profiles können Läsionen im femoropoplitealen Segment leichter erreicht werden
- Der innovative Absetzmechanismus ermöglicht eine präzise Stentplatzierung sowie eine optimale Freisetzung in der Läsion

BIOTRONIK stellt modernste Technologien zur Verfügung, um die Behandlung von Patienten stetig zu verbessern.

Die zentrale obere Einflusstauung – eine Übersicht Falldarstellung und Stellenwert interventioneller Techniken im diagnostischen und therapeutischen Management

F. P. Pfabe

Kurzfassung: Die vorliegende Arbeit beschreibt Pathogenese, Klinik sowie diagnostisches und therapeutisches Management der oberen Einflusstauung. Anhand eines Fallbeispiels wird die Effektivität der Angioplastie und Stentimplantation eindrucksvoll demonstriert.

Schlüsselwörter: Vena-cava-superior-Syndrom, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Chemo-

therapie, Radiation, Thrombolyse, Angioplastie, Stentimplantation

Abstract: The Central Upper Inflow Congestion – An Overview Case Report and the Role of Interventional Techniques in Diagnostic and Therapeutic Management. The present study describes pathogenesis, clinic and the current state of diagnostic and therapeutic

management of upper inflow congestion. Using a case study of the effectiveness of angioplasty and stent implantation is an impressive demonstration. *Z Gefäßmed* 2012; 9 (1): 16–20.

Key words: vena cava superior syndrome, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, chemotherapy, radiation, thrombolysis, angioplasty, stent implantation

■ Einleitung

Die obere Einflusstauung ist durch eine vielschichtige Pathogenese charakterisiert. Am häufigsten (80 %) werden maligne intrathorakale Raumforderungen diagnostiziert, zunehmend aber auch iatrogene Ursachen (zentrale Venenkatheter, Schrittmacherelektroden), wie in nachfolgender Kasuistik dargestellt. Das Beschwerdebild, von milde verlaufend bis zur respiratorischen Insuffizienz reichend, wird von der Pathogenese und der Entwicklungsgeschwindigkeit des zugrunde liegenden Prozesses bestimmt. Eine Verlegung der thorakalen Venen (Kompression, Infiltration, Thrombose) stellt das pathologische Substrat dar. Eine definitive Diagnosestellung (Histologie, Schnittbilddiagnostik) ermöglicht eine individuelle, stadiengerechte Behandlung mit palliativem oder kurativem Charakter. Lediglich Notfallsituationen (respiratorische Insuffizienz, Neuropathologien) erfordern auch in Unkenntnis der Pathogenese eine sofortige Therapie. Sowohl im Rahmen des Notfallmanagements als auch bei anderen Ursachen konnten sich interventionelle Techniken als effiziente Therapieoption etablieren.

■ Falldarstellung

Berichtet wird über eine 82-jährige Patientin, die aus einer Dialysepraxis mit einer zunehmenden Dysfunktion eines Demers-Katheters stationär eingewiesen wurde. Bei Aufnahme zeigten sich progrediente rechtsseitige Gesichts- und Armschwellungen.

Arbeitsdiagnose

Katheterinduzierte Thrombose der Vena cava superior (VCS).

Anamnese

Seit 11/2008 bestand bei der Patientin eine Dialysepflichtigkeit wegen terminaler Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren beidseits, Z. n. Anlage einer Cimino-Fistel links radiozephal (11/2008) mit Shuntfrühverschluss sowie einer brachiozephalen Shuntanlage (12/2008). Bei unzureichender Shuntreife erfolgte die Anlage eines Demers-Katheters links 01/2009 sowie rechts 02/2009.

An weiteren Erkrankungen waren eine arterielle Hypertonie, eine Herzinsuffizienz NYHA II, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie eine renale Anämie, eine HLP, Hyperurikämie und Osteoporose bekannt.

Status bei Aufnahme

82-jährige Patientin, AZ reduziert, adipöser KZ, Cor und Pulmo physikalisch o. B., HF 80/min, regelmäßig, RR 150/100 mmHg bds., Abdomen unauffällig, keine US-Ödeme, grobneurologisch o. B.

Lokalbefund

Gesichtsasymmetrie bei Schwellung der rechten Gesichtshälfte und deutlicher Umfangsdifferenz zugunsten des rechten Arms mit eingeschränkter Funktionalität der Hand (Abb. 1). Kutane Venenzeichnung im Bereich der oberen Thoraxapertur rechts.

Pathologische Laborparameter bei Aufnahme (Normbereich in Klammern)

Hb 7,0 mmol/l (7,4–10,4), HCT 32,2 % (37,0–47,0), Na 133 mmol/l (136–152), Ca 2,05 mmol/l (2,25–2,75), Crea 292,0 µmol/l (15,0–88,0), HST 16,27 mmol/l (3,30–8,90), HRS 418 µmol/l (140–375), Alb 32 g/l (35,0–50,0), EW 60,7 g/l (65,0–85,0) CRP 11,75 mg/l (0,00–4,00). Übrige Laborparameter im Normbereich.

Apparative Diagnostik

Initial konnte mittels Duplexsonographie eine Thrombose der V. subclavia als auch der V. jugularis im B-Mode nicht bestä-

Eingelangt am 3. Dezember 2011, angenommen am 12. Dezember 2011

Aus dem Asklepios Klinikum Uckermark GmbH, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Frank-Peter Pfabe, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH, Medizinische Klinik I, D-16303 Schwedt/Oder, Auguststraße 23; E-Mail: f.pfabe@asklepios.com



Abbildung 1: (a) Rechtsseitige Gesichtsschwellung und (b) Handschwellung bei oberer Einflusstauung.

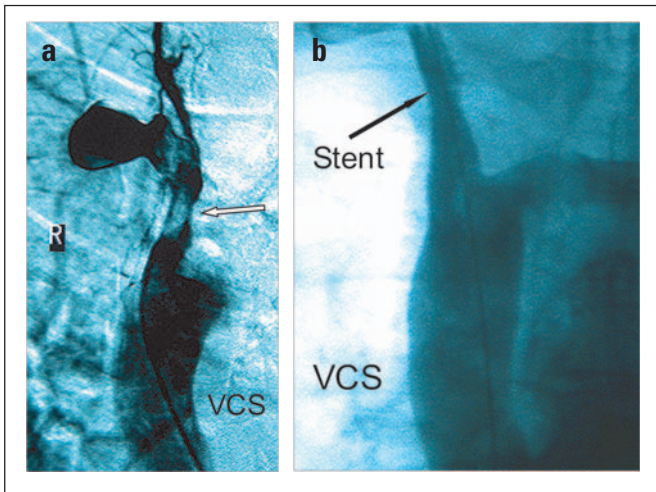


Abbildung 2: 95%-Stenose der V. brachiocephalica rechts (Pfeil) (a) vor und (b) nach Stentimplantation (Nitinolstent 14/40 mm).

tigt werden, es fand sich ein konstant reduzierter, nicht atemmodulierter Fluss.

Röntgenologisch projizierte sich die Katheterspitze auf die VCS/rechte V. brachiocephalica rechts. Zur exakten Lage- und Funktionsprüfung KM-Gabe über beide Katheterschenkel, mit Visualisierung der Stenose im Bereich der V. brachiocephalica unmittelbar im Bereich der Spitze des kurzen Katheterschenkels und retrograde Auffüllung der V. subclavia und V. jugularis rechts (Abb. 2a).

Mittels Thorax-CT-Ausschluss einer intrathorakalen Raumforderung und Thrombose sowie Nachweis einer 90–95 % narbigen Stenose der V. brachiocephalica.

Diagnose

Katheterinduzierte obere Einflusstauung bei Stenose der V. brachiocephalica rechts.

Therapie und Verlauf

Nach Entfernung des Demers-Katheters Fortführung der Dialyse über einen Femoraliskatheter und interventionelle Therapie. Der Zugang erfolgte über die V. femoralis links (Punktion immer im nicht-gestauten Bereich), nach Passage des rechten Vorhofs Sondierung der Stenose mit einem hydrophilen Draht, anschließend Wechsel auf einen steifen Füh-

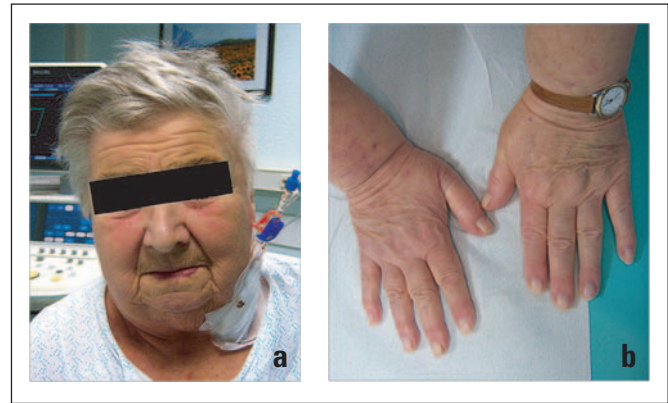


Abbildung 3: Völlige Rückläufigkeit der (a) Gesichtsschwellung und (b) Handschwellung 24 h nach Intervention.

rungsdraht. Nach Vordilatation (Ballon 8/40 mm) Implantation eines selbstexpandierenden Nitinolstents (Cordis S.M.A.R.T.® CONTROL™ 14/40 mm) und Nachdilatation (Ballon 14/40 mm).

Sehr gutes Primärergebnis mit deutlichem Lumengewinn ohne relevante Reststenose, keine Ruptur der Vene (Abb. 2b).

Einleitung einer 4-wöchigen dualen Thrombozytenaggregation (ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg täglich).

Bereits im Angiographielabor war eine spürbare Rückläufigkeit des Handödems sichtbar, die Patientin bemerkte ein Nachlassen des Spannungsgefühls im Gesicht. Duplexsonographisch normales, atemmoduliertes Flussmuster über der V. subclavia. Nach 24 h völlige Regredienz der klinischen Symptomatik (Abb. 3).

■ Pathogenese der zentralen oberen Einflusstauung

Das Krankheitsbild der zentralen oberen Einflusstauung ist klinisch eindrucksvoll und auch unter dem Begriff des Vena-cava-superior-Syndroms (VCSS) bekannt.

Es beschreibt die klinische Manifestation einer Verlegung der VCS und/oder deren angrenzenden zentralen Venen, dessen Erstbeschreibung auf William Hunter 1757 zurückgeht. Er berichtete über eine Halsschwellung und Zyanose des Oberkörpers bei einem Patienten mit syphilitischem Aneurysma der aufsteigenden Aorta [1].

Pathophysiologisch-anatomisch sind die obere Hohlvene und die angrenzenden Venenabschnitte durch einen dünnwandigen Aufbau, wenig elastische Strukturen und geringen Gefäßinnen- druck charakterisiert. Dieser Umstand und die Tatsache, von unelastischen Strukturen umgeben zu sein (Trachea, Lymphknoten Aorta, rechter Bronchus und Sternum), macht die obere VCS anfällig gegenüber Raumforderungen in ihrer Umgebung. Die Pathogenese beruht auf einer Tumorkompression, einer Tumordinfiltration der Venenwand und/oder Thrombose mit partieller oder vollständiger Verlegung des Lumens der Vene [2].

Man unterscheidet eine akute, subakute und chronische Verlaufsform. Kompensatorisch kommt es, je nach Lokalisation

und Ausmaß des Passagehindernisses, zu Kollateralzirkulationen über die Vena brachiocephalica, V. mammaria interna, laterale Thoraxvenen, paraspinale Venen und den Venenplexus des Ösophagus [3]. Die Dynamik des Verschlussprozesses und die Qualität der Kollateralzirkulation bestimmen das Ausmaß der Drucksteigerung im betroffenen Venensegment, die Variabilität des klinischen Bildes und das therapeutische Vorgehen entscheidend.

■ Ätiologie

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich, statistisch nachgewiesen, ein Ursachenwandel vollzogen. Noch vor 50 Jahren dominierten ursächlich das syphilitische Aortenaneurysma und die tuberkulöse Mediastinitis, während heute neoplastische Prozesse in 60–80 % ein VCSS verursachen. Die häufigste Tumorentität stellt das rechtsseitig lokalisierte Bronchialkarzinom (Kreuzung des rechten Hauptbronchus und der VCS) dar, wobei histologisch das kleinzellige Bronchialkarzinom mit 80 % führend ist, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom, welches in 20 % diagnostiziert wird. Lymphome verursachen in 10–20 % ein VCSS, wobei das Non-Hodgkin-Lymphom führend ist [3–5].

Seltener manifestieren sich Schilddrüsenkarzinome, Thymome und Keimzelltumoren durch ein VCSS. Basiert das Syndrom auf metastatischen Veränderungen, wird am häufigsten ein Mammakarzinom diagnostiziert. Das Spektrum nicht-maligner Ursachen ist vielfältig, neben entzündlichen Prozessen (Mediastinitis, Perikarditiden) spielen gutartige Tumoren (retrosternale Strumen), Aortenaneurysmata und zunehmend iatrogene Schädigungen (Schrittmacherelektroden, zentrale Venenkatheter, peritoneo-venöse Shunts) eine zunehmende Bedeutung [6]. Eine detaillierte Übersicht des variablen Ursachenspektrums findet sich in den Arbeiten von Wierecky und Bokemeyer sowie Adamietz [2–4].

■ Klinik

Das klinische Erscheinungsbild des VCSS ist eindrucksvoll und unverwechselbar, wird durch die Qualität der Kollateralzirkulation und die zugrundeliegende Erkrankung geprägt. Insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren entwickelt sich in kurzer Zeit ein erhebliches Beschwerdebild bis hin zur Notfallsituation [7, 8]. Die stets typische Klinik ist charakterisiert durch eine Gesichtsschwellung, Lidödem, Zyanose und ein Ödem der oberen Extremität. Der Symptomenkomplex besteht in Dyspnoe, thorakalen Schmerzen, Husten und Dysphagie, wobei Recurrenslähmung, Stridor und Dysphagie als prognostisch negative Zeichen gelten. Symptome der zugrundeliegenden Erkrankung ergänzen das Beschwerdebild.

Seltener wird das Krankheitsbild durch zentralnervöse Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Vigilanzstörungen und Krampfanfälle geprägt. Flachlagerung und eine gebückte Körperhaltung verstärken in der Regel die Symptomatik [3, 6, 8].

■ Diagnostik

Eine definitive Diagnosestellung ist die Voraussetzung zur Festlegung einer geeigneten Therapie, da in 50 % des VCSS

bei klinischer Manifestation eine maligne Erkrankung nicht bekannt ist [4]. Lediglich respiratorische Insuffizienz und zentralnervöse Symptome zwingen zur sofortigen Therapie [7–10]. Die charakteristische Klinik ist unverwechselbar, bildgebende Verfahren und eine histologische Sicherung der Diagnose sind unverzichtbar [2]. Die initiale Röntgen-Thorax-Untersuchung (Pleuraerguss, mediastinale und Hilusverbreiterung, pulmonale Rundherde) ist als Basisdiagnostik richtungsweisend und wird durch eine CT-Untersuchung der Hals- und Thoraxregion mit Kontrastmittelbolus ergänzt. Die morphologische und funktionelle Beschreibungen des Krankheitsprozesses ist differenzialdiagnostisch wegweisend. Nur selten ist die Durchführung einer Phlebographie oder eines MRT indiziert [4, 9].

Unabhängig von der Aussagekraft bildgebender Verfahren ist die histologische Diagnosesicherung für die Therapieplanung zu fordern. Lediglich Notfallsituationen stellen eine Ausnahme bei schnell proliferierenden Tumoren dar [5].

Zur histologischen Diagnosesicherung stehen neben Sputumuntersuchungen und bronchoalveolärer Spülung (BAL) die sonographisch oder computertomographisch-gestützte Punktion zur Verfügung. Bei besonderen Fragestellungen, schwierigen histopathologischen Befunden und Versagen erstgenannter Verfahren bleiben die Mediastinoskopie, die Thorakoskopie oder die Thorakotomie zur histologischen Diagnosesicherung. Alternativ gelingt in manchen Fällen die zytologisch/histologische Sicherung aus Pleura- und oder Perikarderguss sowie entfernteren, aber gut zugänglichen Lymphknoten oder es können Tumormarker (β -HCG, α -Fetoprotein, neuronenspezifische Enolase) die Diagnosestellung erleichtern [2, 4, 9].

■ Therapeutisches Management

Pathogenese und Prognose der Grunderkrankung, das Spektrum der klinischen Symptome und der allgemeine Zustand des Patienten sind entscheidende Kriterien zur Festlegung einer geeigneten, individuellen Therapie. Es stehen heute Therapieoptionen zur Verfügung, die eine effektive, stadiengerechte Behandlung mit palliativem oder kurativem Charakter ermöglichen. Neben der Chemotherapie und der Radiatio zählen die Chirurgie und interventionelle Verfahren (Thrombolyse, Angioplastie, Stentimplantation) dazu [11]. Begleitende Maßnahmen (Diuretika, Glukokortikoide, O₂-Gabe) ergänzen die Therapie sinnvoll [4, 8, 9].

Chemotherapie

Kleinzellige Bronchialkarzinome, hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome und Keimzelltumore sind eine Domäne der Chemotherapie, die hier initial die Therapie der Wahl ist. In diesen Fällen ist sie der Strahlentherapie überlegen. Durch eine gezielte, tumoradaptierte Chemotherapie werden bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen in etwa 80 % eine Rückläufigkeit der klinischen Symptomatik und eine Verkleinerung des potenziellen Strahlenfeldes erreicht, sodass bei anschließender Bestrahlung das Risiko radiogener Komplikationen verringert wird. Bei Lymphomen können durch Anwendung entsprechender Chemotherapien sogar noch höhere Remissionsraten erreicht werden [3, 4, 11]. Jedes Versagen einer Chemotherapie erfordert eine perkutane Strahlentherapie.

Strahlentherapie

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome und wenig oder nicht-chemotherapiesensible Tumoren stellen ebenso eine Indikation zur perkutanen Bestrahlung dar wie das kleinzellige Bronchialkarzinom und das hochmaligne NHL im Rahmen einer Radiochemotherapie. Ausgeprägte Beschwerden bei akuter Verlaufsform mit respiratorischer Insuffizienz erfordern einen Therapiebeginn vor Erhalt der Histologie. Derzeit werden verschiedene Konzepte der initialen Strahlentherapie bei der oberen Einflusstauung in der Literatur publiziert. Während überwiegend konventionelle Dosen (1,8–2,0 Gy) zur Anwendung kommen, empfehlen einige Autoren hohe initiale Dosen (3–4 Gy) in den ersten 3–4 Tagen, denen eine fraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 50–70 Gy folgt. Andere dagegen propagieren niedrigere Einzeldosen (< 1 Gy), um ein zusätzliches radiogenes Ödem zu vermeiden. Hierbei besteht jedoch die Gefahr einer Untertherapie, während eine hochdosierte Therapie mit häufigeren radiogenen Nebenwirkungen einhergeht [2, 4, 8, 9, 11]. Flankiert wird die Bestrahlung von einer Dexamethason-Gabe (4–8 mg/d).

Chirurgie

Der Einsatz chirurgischer Verfahren bei der oberen Einflusstauung ist begrenzt, tumorresezierende Verfahren sind beim tumorassoziierten VCSS ineffektiv (keine R0-Resektion) und mit einer hohen Komplikationsrate behaftet. Die Ergebnisse zentralvenöser Bypässe sind ernüchternd. Lediglich retrosternale Strumen und das Aortenaneurysma stellen eine gesicherte Indikation zum chirurgischen Vorgehen da. Unbestritten ist die Wertigkeit chirurgischer Verfahren bei der histologischen Diagnosesicherung [7, 9, 11].

■ Interventionelle Therapie (Thrombolyse, Angioplastie und Stentimplantation)

Thrombolyse

Der thrombolytische Therapieansatz (lokal oder systemisch) erfordert eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse, da bei malignen Pathologien potenziell gehäuft Blutungskomplikationen zu erwarten sind.

Die Indikationen zur lokalen Fibrinolyse sind der thrombotische Verschluss, Restthromben nach Stentimplantation und der postinterventionelle Frühverschluss nach Stentangioplastie. Hohe Erfolgsquoten werden bei iatrogenen (katheterassoziierten) Thrombosen mit 73 % erreicht, während tumorassoziierte Thrombosen lediglich in 20 % ein Ansprechen auf eine Thrombolyse zeigen [11].

Thrombosen der großen, zuführenden Venen bei lumenreduzierender Infiltration der Venenwand sind in der Regel nur durch einen kombinierten Therapieansatz (Thrombolyse, Stentimplantation) effektiv und mit einer geringen Rezidivneigung behandelbar [12]. Thrombotische Venenverschlüsse werden überwiegend lokal fibrinolytisch mit Urokinase oder rekombinanten Gewebs-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) behandelt (Infusionstherapie, Pulse-Spray-Technik) [10, 13, 14]. Vorteile der lokalen Thrombolyse sind die geringere Dosis und verminderte Komplikationsrate. Lässt es die klinische Symptomatik zu, erfolgt die Fibrinolyse vor der Stentimplantation, während in Notfallsituationen primär eine

Stenteinbringung mit anschließender Lyse der wandfixierten Restthromben erfolgt. Kontrovers wird das weitere rezidivprophylaktische Vorgehen diskutiert. Während einige Autoren bei ausreichendem Lumengewinn und unter Berücksichtigung des Flusses auf eine Dauerantikoagulation verzichten, wird diese von anderen wiederum empfohlen. Patienten mit tumorassoziiierter Thrombose sollten individuell mit niedermolekularem Heparin in präparatbezogener Dosierung lebenslang behandelt werden. Verbliebene Restthromben und ein postinterventionell unterdimensioniertes Lumen erfordern eine risikoadaptierte Rezidivprophylaxe [2].

Angioplastie und Stentimplantation

Im Vergleich zur Chemo- und Strahlentherapie handelt es sich bei Angioplastie und Stentimplantation um einen wenig belastenden, symptomatischen Therapieansatz, der eine hohe Erfolgs- (90–99 %) und geringe Komplikationsrate (8–10 %) aufweist [11, 12]. Auch bei primär angiographisch noch bestehender Reststenose ist nach Intervention eine nahezu sofortige Beschwerdefreiheit zu verzeichnen, wodurch die lebensbedrohliche Situation entschärft und genügend Zeit für eine notwendige Diagnostik und kausale Behandlung gewonnen wird [8, 10, 12].

Nach Vordilatation erfolgt die Stentimplantation (11–25 mm Durchmesser), da sich die alleinige PTA aufgrund der hohen Rezidivrate von 42 % als nicht effektiv erwiesen hat. Erst die Stentimplantation sichert den primär erreichten Lumengewinn nachhaltig [10]. Indiziert ist eine interventionelle Therapie in Notfallsituationen, bei unzureichenden Ergebnissen einer Radio- und/oder Chemotherapie, katheterinduzierten und radiogenen venösen Stenosen (fibrosierend, hyperplastisch) sowie bei malignen infiltrativen Prozessen der Venenwand [4, 10, 11]). Die Kombination einer Fibrinolyse mit der Angioplastie ist insbesondere bei hyperplastischer Stenose, basierend auf einer chemischen oder mechanischen Irritation der Venenwand, indiziert.

Bei chemo- oder strahlentherapiesensiblen Tumoren ist ein Vorteil der Stentimplantation bisher nicht erwiesen, ebenso sollte bei langsam progredienten VCSS ein primär endovaskuläres Verfahren nicht favorisiert werden. Im Vergleich zum arteriellen System, wo nahezu ausschließlich atherosklerotische Veränderungen die Indikation zur Intervention darstellen, sind die ätiologischen Entitäten im zentralvenösen Gefäßsegment vielschichtiger (maligne und benigne) und beeinflussen ebenso wie der histologische Wandaufbau der Vene das technische Vorgehen und die Auswahl des Stentmodells entscheidend [10, 12]). Insbesondere Berichte über eine Wandpenetration, Venenruptur, Embolisation und Stentmigration sind äußerst selten [10, 12]. Im zentralvenösen Segment werden heute selbstexpandierbare Nitinol- und Wallstents implantiert, die durch eine hohe Flexibilität, einfache Anwendung und relativ große Maschenweite charakterisiert sind. Ein weiterer Vorteil ist ihre Fähigkeit, bei therapiebedingter Tumorverkleinerung, mit der Vene zu „wachsen“. Nachteilig sind die eingeschränkte Radialkraft und die vom Expansionsgrad abhängige und damit nur bedingt voraussehbare Verkürzung [10, 12]. Dagegen kommen ballonexpandierbare Metallstents trotz nahezu fehlender Tendenz zur Verkürzung, exakter Platzierbarkeit und hoher Radialkraft in diesem Gefäß-

segment aufgrund ihrer rigiden Eigenschaften nur selten zum Einsatz. Ihre Implantation beschränkt sich überwiegend auf gerade Gefäßsegmente, zumal sie in entsprechenden Durchmesser lediglich als kurze Stents verfügbar sind. Stentgrafts (gecoverte Stents) werden im venösen System selten eingesetzt, wobei ihr Einsatz lediglich bei Gefäßverletzungen als indiziert erscheint [12].

Die postinterventionelle Verfahrensweise sollte individuell angepasst werden. Neben lokalen Kriterien (Venenlumen, Reststenose, Restthromben) spielen allgemeine Faktoren (Pathogenese der Stenose, Blutungsneigung, Begleiterkrankungen) dabei eine Rolle [4]. Eine 4-wöchige duale Plättchenaggregation erscheint jedoch sinnvoll und bezüglich der Nebenwirkungsrate vertretbar.

■ Relevanz für die Praxis

Neben Radiatio- und Chemotherapie haben sich interventionelle Verfahren als Therapieoption der oberen Einflusstauung in den vergangenen Jahren etabliert. Wenig belastend, weisen Thrombolyse, Angioplastie und Stentimplantation eine hohe Erfolgsrate bei geringer Komplikationsneigung auf. Ihr Einsatz wird in Notfällen und bei iatrogenen Stenosen favorisiert, aber auch eine Kombination mit Radiochemotherapie ist in einigen Fällen sinnvoll. Kontrovers wird die postinterventionelle Rezidivprophylaxe derzeit diskutiert.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, durch die im Text erwähnte Firma Cordis Unterstützung bei Weiterbildungsmaßnahmen und Kongressbesuchen erhalten zu haben.

Literatur:

1. Hunter W. The history of an aneurysm of the aorta, with some remarks on aneurysms in general. *Med Obser Inq* 1757; 1: 323
2. Adamietz IA. Oberer Einflusstauung. *Onkologie* 1999; 5: 1046–53.
3. Adamietz IA. Therapie der oberen Einflusstauung. *Onkologie* 2006; 12: 377–88.
4. Wierocky J, Bokemeyer C. Kompressions-syndrome. *Internist* 2005; 46: 9–18.
5. Hueber AJ. Vena-cava-superior-Syndrom: Katheterassoziation als seltene Ursache. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 121: 2774–6.
6. Gowdt S. et al. Das Vena-cava-superior-Syndrom. Beschreibung von drei Fällen und Literaturübersicht. *Der Hautarzt* 1997; 48: 122–6.
7. Dienemann H, Schneider T. Intrathorakale onkologische Notfälle. Indikation zur chirurgischen Therapie und operatives Konzept. *Onkologie* 2010; 16: 383–9.
8. Adamietz IA. Onkologische Notfälle infolge morphologischer Störungen. *Onkologie* 2009; 15: 925–40.
9. Sackmann S. Obere Einflusstauung. *Pneumologie* 2006; 3: 209–15.
10. Mathias K, Jäger K, Willaschek J, Theophil B. Interventionelle Radiologie bei zentralen venösen Obstruktionen. *Radiologie* 1998; 38: 606–13.
11. Dempke W et al. Diagnostisches und therapeutisches Management der oberen Einflusstauung. *Med Klin* 1999; 94: 681–4.
12. Lütolf M. Venöse Stents. *Therapeutische Umschau*. Hans Huber Verlag, Bern, 2003; Band 60, Heft 4: 204–10.
13. Greenberg S, Kosonski R, Daniels J. Treatment of superior vena cava thrombosis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Chest* 1991; 99: 1298–901.
14. Gray BH. et al. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest* 1991; 99: 54–9.

EINFACH EFFEKTIVE

SCHLAGANFALL PRÄVENTION

mit 01. Februar 2012

Erstattungsstatus

RE 1 (Dunkelgelb)

* Details siehe Fachkurzinformation



PRADAXA®

150 mg 2x täglich

Orale Gerinnungshemmung mit
ÜBERLEGENER WIRKSAMKEIT
vs. einem Vitamin-K-Antagonisten¹

1. Connolly SJ et al. NEJM 2009;361:1139-1151; NEJM 2010;363:1875-1876

Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Pradaxa 110 mg Hartkapseln enthalten 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln enthalten 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Darüber hinaus hemmt Dabigatran sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Liste der sonstigen Bestandteile: Die sonstigen Bestandteile sind Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum und Hypromellose. Die Kapselhülle enthält Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigokarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose und gereinigtes Wasser. Die schwarze Druckfarbe enthält Schellack, Butan-1-ol, 2-Propanol, Ethanol vergällt (mit Aceton, Methanol und Acetylacetat), Eisen(II,III)-oxid (E 172), gereinigtes Wasser und Propylenglycol. Anwendungsgebiete: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, Linksherzklappen-Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter ≥ 75 Jahre, Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min), Akute, klinisch relevante Blutung, Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase, Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus. INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. PX 079/19.01.2012

Jahre, Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, Linksherzklappen-Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter ≥ 75 Jahre, Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min), Akute, klinisch relevante Blutung, Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase, Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus. INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. PX 079/19.01.2012

Wichtige Punkte für den Umgang mit dem neuen oralen Antikoagulans Rivaroxaban aus Sicht des Labormediziners: Nachweis und Interferenz mit gebräuchlichen Gerinnungstests*

W.-M. Halbmayer

für die Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzen“ der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA)

■ Einleitung

Nach fast 70-jähriger Erfahrung mit oralen Antikoagulanzen vom Kumatintyp (Vitamin-K-Antagonisten) haben sich nach kurzem Intermezzo (2004–2006) des oralen Thrombin-Hemmers Ximelagatran nun neue orale Antikoagulanzen (NOAC) wie Dabigatran (direkter Thrombin-Hemmer) und einige direkte anti-Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, ...) in das medizinische Bewusstsein und zuletzt (November 2011) durch – v. a. Dabigatran betreffende – Artikel in der Boulevard-Presse auch in den Fokus der Allgemeinheit gedrängt. Entwickelt, um ohne Routine-Labormonitoring und in oraler Darreichungsform für Therapie und Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), Insultprophylaxe bei Vorhofflimmern (VHF) und auch als Therapeutikum beim akuten Koronarsyndrom (ACS) Verwendung zu finden, wurden die NOAC zuerst in der Orthopädie nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen als Thromboseprophylaxe zugelassen, um nach ihrer Bewährung nun die neuen Indikationen mit größerer Verbreitung und längerer Verabreichungsdauer zu erobern [1].

Nach kurzer Diskussion zu Pro und Kontra des Labormonitorings [2–3] war in Laborfachkreisen bald Konsens darüber, dass die fehlende Notwendigkeit eines permanenten Labormonitorings jedoch nicht die erforderliche Messbarkeit dieser neuen Substanzen in täglich vorkommenden, klinischen Situationen (Blutungsneigung, geplante diagnostische und therapeutische Eingriffe, ...) oder Notfallsituationen wie Blutung, Notoperation oder Fibrinolysetherapie bei Insult erspart. Auch Niereninsuffizienz oder interferierende Komedikationen können nun die Messbarkeit dieser neuen Substanzen, in deren Evaluierungsstudien praxistaugliche Testsysteme nicht – oder nicht systematisch – miteingebunden waren, erfordern. All das könnte auch in Analogie zu der Einführung der niedermolekularen Heparine in den 1990er-Jahren gesehen werden.

Auf der Suche nach geeigneten Nachweissystemen fielen bald die dosisabhängige Beeinflussung der üblichen Global-Gerinnungstests (v. a. PTZ/INR, aPTT) durch die neuen oralen NOAC auf, ohne dass sie jedoch als ausreichend standardisierbare Labortests für diesen Zweck herangezogen werden

konnten [4–7]. Gleichzeitig beschäftigten Patienten mit pathologischen Gerinnungswerten, hervorgerufen durch Einnahme von NOAC, bereits vor deren Zulassung für die verbreiteten Indikationen wie VTE und VHF, die Speziallabors vieler Kliniken.

■ Interferenz mit Gerinnungstests („falsche Gerinnungswerte“)

Die Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzen“ der ÖGLMKC und ÖQUASTA untersuchte die artifizielle Beeinflussung von gebräuchlichen Gerinnungstests im klinischen Bereich mit den ersten CE-gekennzeichneten Kalibratorplasmen für Rivaroxaban (standardisierte, lyophilisierte Plasmen mit definierten Konzentrationen an Rivaroxaban) von Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, Frankreich, die uns dankenswerterweise, noch vor deren Verfügbarkeit am Markt, durch CoaChrom Diagnostica, Wien, zu Verfügung gestellt worden waren. Je 5 Plasmen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Rivaroxaban von 0,0–0,48 µg/ml wurden an 6 spezialisierte Gerinnungslaboratorien großer österreichischer Krankenhäuser (von Ost nach West: AKH, Medizinische Universität Wien; Krankenhaus Hietzing, Wien; Landesklinikum St. Pölten; AKH-Linz; Klinikum Wels-Grieskirchen und Universität Innsbruck) versendet und mit den jeweils routinemäßig verwendeten Gerinnungstests auf Interferenz geprüft.

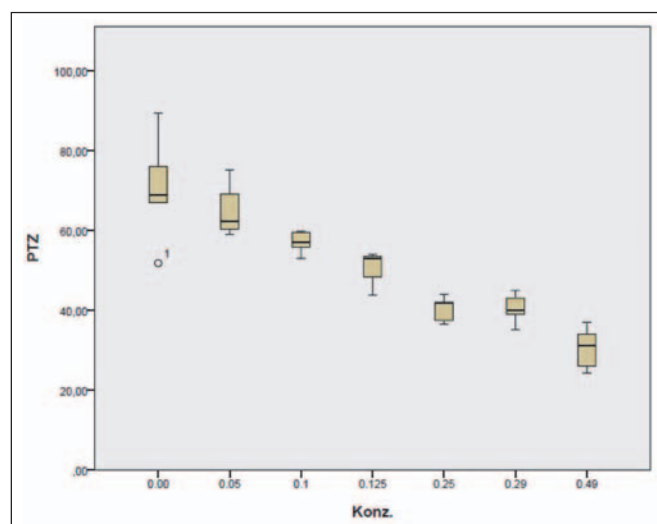


Abbildung 1: Verhalten der Prothrombinzeit (PTZ, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

* Nachdruck aus J Kardiologie 2012; 19 (1–2): 27–32.

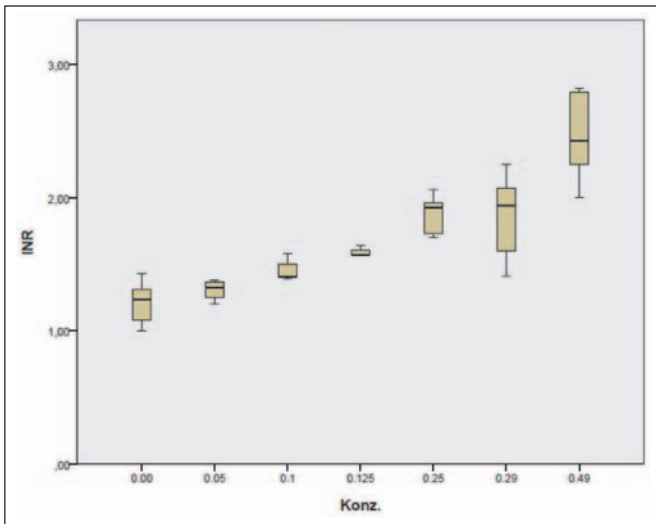


Abbildung 2: Verhalten der INR bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

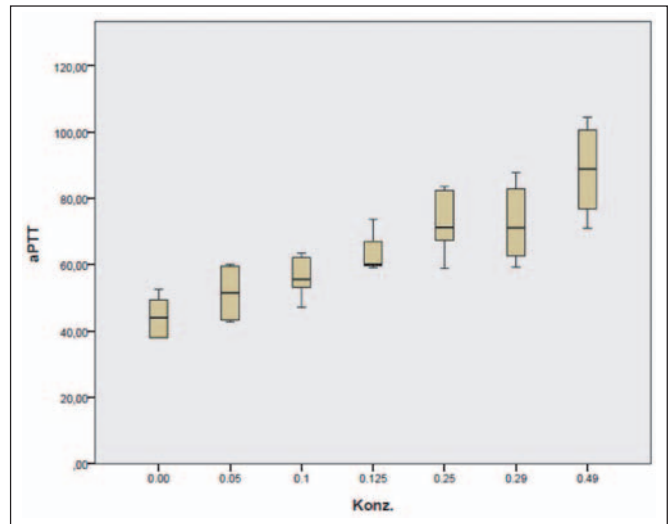


Abbildung 3: Verhalten der aktivierten, partiellen Thromboplastinzeit (aPTT, sec.) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

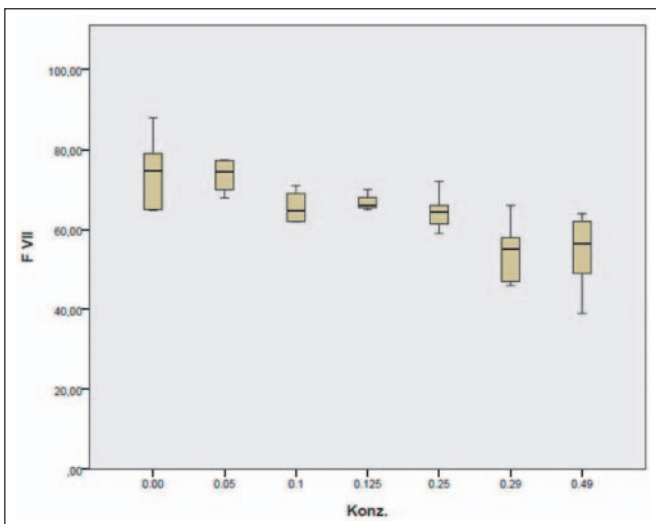


Abbildung 4: Verhalten der Faktor VII Gerinnungsaktivität (FVII, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

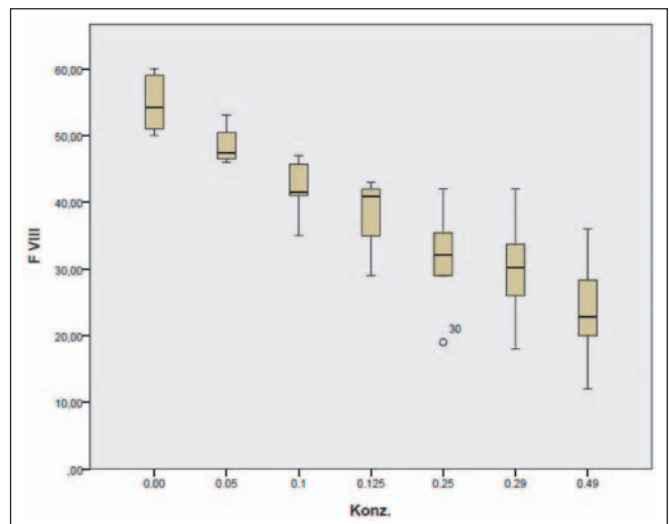


Abbildung 5: Verhalten der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

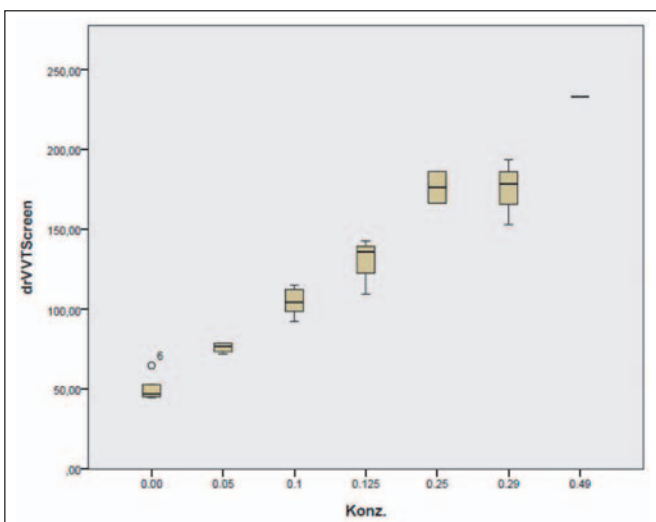


Abbildung 6: Verhalten des Lupusantikoagulanz-Suchtests (dRVVT-Screen, sec.) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

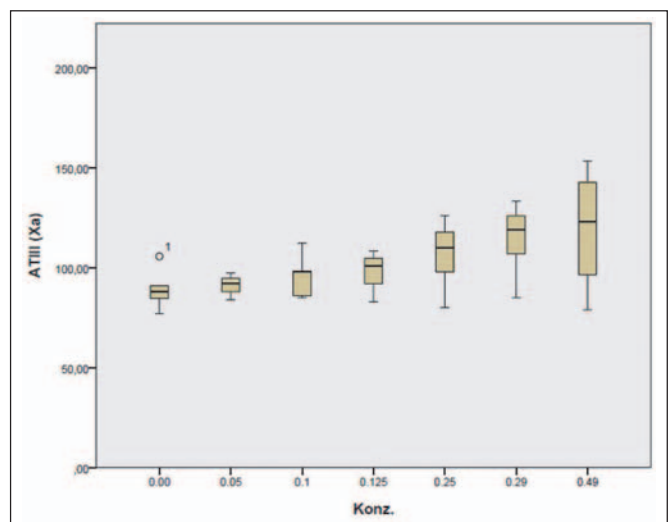


Abbildung 7: Verhalten der Antithrombin-Aktivität (im amidolytischen Test über anti-Xa gemessen, AT-III, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

Das im Plasma enthaltene Rivaroxaban führte zu einer Verlängerung aller Gerinnungszeiten von PTZ- und aPTT-abhängigen Testsystemen: PTZ/INR (Abb. 1, 2), aPTT (Abb. 3), exogene Gerinnungsfaktoren II, V, VII (Abb. 4), X, endogene Gerinnungsfaktoren VIII (Abb. 5), IX, XI, XII, Lupusantikoagulantentest mittels dRVVT (Abb. 6), Protein-S-Aktivität, sowie dem anti-Xa-Heparinnachweis und dem Antithrombinnachweis auf anti-Xa-Basis (Abb. 7). Keine wesentliche Beeinflussung zeigten die kolorimetrische Faktor-XIII-Bestimmung, die chromogene Bestimmungen von Protein C, Plasminogen oder immunologische Bestimmungen wie Von-Willebrand-Faktor u. ä.

Das bedeutet, dass bei höheren Rivaroxaban-Spiegeln wie z. B. bei einer Blutabnahme 2–4 Stunden nach oraler Einnahme (Spitzenspiegel) mit starken Veränderungen von v. a. koagulometrischen Gerinnungstests zu rechnen ist, die als pathologische Prozesse, z. B. Verbrauchskoagulopathie oder Hepatopathie, fehlinterpretiert werden könnten, da sie eine In-vitro-Beeinflussung der Gerinnungstests durch das im Plasma enthaltene Rivaroxaban darstellen, ohne jedoch den wahren Gerinnungszustand des Patienten widerzuspiegeln. Ähnlich verhält sich auch Dabigatran durch Hemmung von Thrombin-abhängigen Gerinnungstests. Dabigatran beeinflusst zusätzlich noch Analysen wie z. B. die gerinnungstechnische Bestimmung der APC-Resistenz, eine gebräuchliche Bestimmungsmethode des Gerinnungsfaktors XIII, der für die Wundheilung von Bedeutung ist, oder auch die, für Blutungsgeschehen wichtige, Fibrinogenbestimmung nach Clauss. Eine Auflistung dieser Beeinflussungen ist seit Oktober 2010 auf den Homepages der ÖGLMKC und ÖQUASTA unter

http://oequasta.at/download/publikationen/neueAkStatement_juni2011.pdf

bzw.

<http://www.oeglmkc.at/oak/index.html>

zu finden.

■ Praxistaugliche, für die Befunderstellung zugelassene Nachweismethoden von Dabigatran oder Rivaroxaban im Plasma

Nachdem anfänglich verschiedene Gerinnungstests auf ihre Eignung für den quantitativen Nachweis der NOAC erprobt wurden [4, 6], kristallisierten sich vorerst (Stand November 2011) 2 Testsysteme für die neuen Substanzen heraus, die schließlich in Österreich CE-gekennzeichnet zugelassen wurden. Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran, ein von der Thrombinzeit abgeleiteter Test (Hemoclot Thrombin Inhibitor Test, CoaChrom Diagnostica, Wien) und eine amidolytische (nicht-koagulometrische) Variante (Biophen DTI, CoaChrom Diagnostica, Wien), die mit CE-zertifizierten Eich- und Kontrollplasmen (Dabigatran Calibrator/Control Plasma, Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Frankreich) zur qualitätsgesicherten, quantitativen Dabigatranmessung (in µg/ml oder µg/l) herangezogen werden können. Der gerinnungstechnische Test wird zudem auch vom Hersteller des

Medikamentes in seinen Anwendungsinformationsschriften „Pradaxa Ratgeber für Ärzte“ angeführt.

Für den direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban gibt es bis dato (Stand November 2011) 2 chromogene anti-Xa-Tests (Biophen DiXa-I, Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Frankreich, über CoaChrom, Wien und Technochrom anti-Xa, Technoclone, Wien), wie sie auch für den Nachweis von unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin Verwendung finden, nun aber mit der Substanz Rivaroxaban als CE-gekennzeichnetem Kalibrator (Rivaroxaban Calibrator Plasma, Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, Frankreich über Coachrom Diagnostica, Wien, bzw. Technoview Rivaroxaban Calibrators and Controls, Technoclone, Wien) geeicht werden können, womit auch der Rivaroxabanspiegel im Plasma quantitativ (Angabe in µg/ml oder µg/l) gemessen werden kann. Der Biophen-Direkte-Xa-Inhibitoren- (DiXa-I-) Test ist zudem noch Heparin-unempfindlich, würde also in einer etwaigen Bridging-Situation Heparin nicht fälschlicherweise miteinfassen.

Für 2012 wird jedoch eine Vielzahl von CE-zertifizierten Testsystemen verschiedener Hersteller für die Messung von NOAC erwartet.

■ Zu erwartende Spitzen- oder Talspiegelwerte der neuen oralen Antikoagulanzen und Deutung bezüglich einer Blutungsneigung

In dem „Pradaxa Ratgeber für Ärzte“ zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern und dem „Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa (Dabigatranetexilat) zur Primärprävention von VTE nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz“ gibt der Hersteller von Dabigatran auch Hinweise zu den zu erwartenden Spitzenspiegeln im Plasma und verweist auf eine Publikation [8], in der 2 Stunden nach Ersteinnahme von 100 mg oder 200 mg Dabigatranetexilat Spitzenspiegel von 128 bzw. 199 µg/l (= ng/ml) und im „steady-state“ 191 bzw. 359 µg/l im Plasma von gesunden Männern gemessen wurden.

Laut Hersteller von Dabigatran (Boehringer Ingelheim) weisen Hemoclot-Werte > 67 µg/l (oder ng/ml) bei Blutabnahme in Talspiegel, d. h. vor der Einnahme der nächsten Tagesdosis von 220 mg Dabigatranetexilat (Orthopädie) auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin. Bei der Einnahme von 2 × 150 mg Pradaxa (Vorhofflimmern) sind Talspiegel (Blutabnahme vor nächster Einnahme) > 200 µg/l (bzw. ng/ml) lt. Hersteller ein Hinweis für erhöhtes Blutungsrisiko.

Für Rivaroxaban zeigten chromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen bei orthopädischen Patienten nach Hüftendoprothese [9, 10] nach 1 × täglicher Einnahme von 10 mg bzw. 20 mg Rivaroxaban Spitzenspiegel von 91,4–195,5 µg/l bzw. 159,6–359,8 µg/l und Talspiegel von 1,3–37,6 µg/l bzw. 4,3–95,7 µg/l. Wurde die Gesamttagesdosis von 10 und 20 mg auf 2 Gaben pro Tag verteilt, erzielte man 45,8–105,4 µg/l bzw. 102,7–218,2 µg/l als Spitzenspiegel und 4,2–39,2 µg/l bzw. 7,9–99,7 µg/l als Talspiegel [11]. Erfahrungen zu Spitzen- oder Tagesspiegel in Relation zu

einer etwaigen Blutungsneigung oder Empfehlungen zu Referenzbereichen von Spitzen- oder Talspiegelmessungen mit den chromogenen, praxistauglichen direkten anti-Xa-Tests sind bis dato nicht bekannt.

Bei Apixaban wurden in einer Nebenuntersuchung der APPRAISE-1-Studie [12] Apixaban-Konzentrationen im Plasma von 1691 Patienten mit Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie sowie mit einem anti-Xa-Heparin-Test (Rotachrom, Diagnostica Stago) gemessen und die Werte unter Studienbedingungen anhand einer Apixaban-Eichkurve sowie an einem Heparin-Kalibrator gemessen und ein nicht näher zeitlich definierter Apixabanspiegel von 2,0–2,5 anti-Xa IU (niedermolekulares Heparin)/ml Plasma als mögliches Ziel für die VTE-Prophylaxe vermutet [13]. Dieser Test ist für Apixaban jedoch noch nicht CE-zertifiziert, die Messung in Einheiten einer anderen Wirksubstanz (Heparin) als Surrogat ist nur für Studienzwecke, jedoch nicht für eine Befunderstellung geeignet.

■ Empfehlungen für den Umgang mit Gerinnungsanalytik/Labor bei NOAC

- Ein generelles therapiebegleitendes Gerinnungsmonitoring ist bei NOAC nicht erforderlich.
- In Analogie zu den niedermolekularen Heparinen können aber spezielle klinische Situationen (Notfall, Blutung, dringender Eingriff, unklare Compliance, ...) eine orientierende Gerinnungsuntersuchung oder eine Wirkspiegelbestimmung erforderlich machen.
- NOAC interferieren dosis- und zeitabhängig mit vielen Gerinnungstests und können pathologische Gerinnungswerte vortäuschen.
- Bei der Anforderung von Gerinnungsanalytik ist die Weitergabe der Information über eine etwaige Antikoagulationstherapie (Substanz, Dosis) verpflichtend.
- Bei bekannter Antikoagulationstherapie sind dem Labor der Zeitpunkt der letzten Einnahme/Verabreichung und der Zeitpunkt der Blutabnahme mitzuteilen.
- Wenn das Ausmaß der Antikoagulation oder die mögliche Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion untersucht werden soll, ist der Spitzenspiegel (Blutabnahme [BA] ca. 2 Std. nach Einnahme) dem Talspiegel (BA vor nächster Einnahme) vorzuziehen.
- Für Information zu einer etwaigen Blutungsneigung, z. B. präoperativ bei elektivem Eingriff, ist die Talspiegel-Bestimmung (BA vor nächster Gabe bzw. nach entsprechendem Pausieren der Medikation) dem Spitzenspiegel vorzuziehen (auch für die Bestimmung von Globalgerinnungsparametern oder Gerinnungsfaktoren gültig).
- Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran wird derzeit (Stand November 2011, Österreich) der CE-zertifizierte Hemoclot-Test empfohlen.
- Normale Ergebnisse für Thrombinzeit und APTT bei einer Blutabnahme nach Absetzen von Dabigatran können eine, durch erhöhten Dabigatranspiegel verursachte, Blutungsneigung weitgehend ausschließen. Umgekehrt lassen verlängerte Thrombinzeit und verlängerte APTT keinen verlässlichen Rückschluss auf Qualität oder Quantität eines NOAC zu.

- Für Faktor-Xa-Hemmer wie Xarelto werden dzt. (Stand November 2011, Österreich) CE-zertifizierte, amidolytische, anti-Xa-Tests empfohlen. Normale Globalgerinnungstests im Talspiegel lassen keinen verlässlichen Ausschluss des Vorliegens eines Faktor-Xa-Hemmers zu. Im Notfall oder bei Nicht-Verfügbarkeit eines spezifischen Tests für direkte, orale Faktor-Xa-Hemmer kann ein für Heparin CE-zugelassener, amidolytischer anti-Xa-Test (bei Ausschluss einer Heparinmedikation) einen Hinweis auf das Vorliegen eines direkten, oralen Faktor-Xa-Hemmers geben.
- Die Abklärung der Nierenfunktion, der Leberfunktion und der Thrombozytenzahl vor Beginn der Antikoagulation mit NOAC scheint sinnvoll und wird bei betagten Patienten sogar empfohlen.

■ Interessenkonflikt

W.-M. Halbmayer erhält ein Autorenhonorar von der Firma Bayer Austria GmbH und war auf Honorarbasis in einer Expertengruppe beratend für die Firma Boehringer-Ingelheim tätig.

Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulantien“ der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA):

- Walter-Michael Halbmayer, Inst. für Labormedizin, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien
- Peter Quehenberger, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- Alexander Christian Haushofer, Zentrallabor, Landeskrankenhaus St. Pölten
- Josef Tomasits, Zentrallabor, Allgemeines Krankenhaus Linz
- Gerold Aspöck, Institut für Labormedizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen
- Andrea Griesmacher, Günter Weigel, Lorin Loacker und Mirjam Schnapka-Köpf, Zentralinstitut für med. u. chem. Labordiagnostik, Landeskrankenhaus und Universität Innsbruck

Literatur:

1. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie* 2011; 31: 21–7.
2. Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 621–6.
3. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 627–30.
4. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 761–72.
5. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Lindahl TL. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 133–9.
6. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: Their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 673–9.
7. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, Seifert B, Stricker H, Tsakiris DA, Willemin WA. Rivaroxaban: quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests. *Thromb Res* 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.06.031.
8. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303.
9. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembo-

lism after total hip replacement. Circulation 2006; 4: 121–8.

10. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006; 114: 2374–81.

11. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Muelhofer E, Misselwitz F, Eriksson BI. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost 2008; 100: 453–61.

12. Alexander JH, Becker RC, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009; 119: 2877–85.

13. Becker RC, Yang H, Barret Y, Mohan P, Wang J, Wallentin L, Alexander JH. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban – an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. J Thromb Thrombolysis 2011; 32: 183–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Walter-Michael Halbmayer

Institut für Labormedizin mit Serologie und Infektionsdiagnostik, mit Ambulanz

Krankenhaus Hietzing

A-1130 Wien

Wolkersbergenstraße 1

E-Mail: walter-michael.halbmayer@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Xarelto 10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 10 mg Rivaroxaban. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AX06 **Anwendungsgebiete:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile, klinisch relevante akute Blutungen, Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Die Anwendung von Rivaroxaban wird *nicht empfohlen* bei Patienten: – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit starken gleichzeitig CYP3A4 als auch P-gp Inhibitoren, z.B. Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol u. Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren erhalten, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – die sich einer Operation nach einer Hüftfraktur unterziehen. *Die folgenden Patientengruppen weisen ein erhöhtes Blutungsrisiko auf u. müssen daher von Beginn der Behandlung an sorgfältig beobachtet werden:* Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min), die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen können, zirkulierende Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B), falls diese nicht in Verbindung mit einer Koagulopathie auftritt; Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel (wie nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAR), Acetylsalicylsäure, Thrombozytenaggregationshemmer, andere Antikoagulantien) erhalten; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung erwogen werden. Patienten mit angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen, nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie, aktiven ulzerativen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, kürzlich aufgetretenen Ulcera im Gastrointestinaltrakt, vaskulärer Retinopathie, kürzlich erlittenen intrakraniellen oder intrazerebralen Blutungen, intraspinalen oder intrazerebralen Gefäßanomalien, kürzlich durchgeführten Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge. *Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei:* Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) oder den moderaten CYP3A4-Hemmer Fluconazol erhalten. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Postoperative Blutungen (einschl. postoperativer Anämie u. Wundblutungen), Übelkeit, Fieber, periphere Ödeme, Anstieg der GGT, Transaminasenanstieg (einschl. erhöhte ALT u. AST). *Gelegentlich:* Anämie (einschl. entspr. Laborparameter), Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl), Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hämatome (einschl. seltener Fälle von Muskelblutungen), gastrointestinale Blutungen (einschl. Zahnfleisch- u. Rektalblutungen, Bluterbrechen), Blutungen im Urogenitaltrakt, Hypotonie (einschl. Blutdruckabfall, behandlungsbedingter Hypotonie), Nasenbluten, Verstopfung, Durchfall, abdominale u. gastrointestinale Schmerzen (einschl. Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden), Dyspepsie (einschl. epigastrische Beschwerden), trockener Mund, Erbrechen, Pruritus (einschl. seltener Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Bluterguss, Schmerzen in den Extremitäten, Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin- u. Harnstoff-Anstieg im Blut), lokale Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie), Anstieg von: Lipase, Amylase, Bilirubin im Blut, LDH u. alkalischer Phosphatase; Wundsekretion. *Selten:* Allergische Dermatitis, Synkope (einschl. Bewusstlosigkeit), Leberfunktionsstörung, Urtikaria (einschl. seltener Fälle von generalisierter Urtikaria), Unwohlsein (inkl. Unpäßlichkeit), Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg). *Häufigkeit nicht bekannt:* Überempfindlichkeitsreaktionen, Blutungen in ein kritisches Organ (z. B. Gehirn), Blutungen der Nebenniere, Blutungen der Bindehaut, Hämoptysis, Bildung eines Aneurysma spuriums nach perkutaner Intervention, Gelbsucht, Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen, Nierenversagen/akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion ausgelöst durch eine Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juli 2011.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. N. Hasenöhr

■ Enoxaparin bei PAVK-Katheterintervention wirksamer und sicherer als unfractioniertes Heparin

Duschek N et al. Comparison of enoxaparin and unfractionated heparin in endovascular interventions for the treatment of peripheral arterial occlusive disease: a randomized controlled trial. J Thromb Haemost 2011; 9: 2159–67.

Einführung

Bei perkutanen Katheterinterventionen an den Koronargefäßen (PCI) erwies sich niedermolekulares Heparin (NMH) dem unfractionierten Heparin (UFH) als überlegen. Es konnte gezeigt werden, dass unter NMH bei gleich guter Wirkung die Blutungsrate signifikant niedriger ist als unter UFH. Für die Verwendung von NMH bei endovaskulären Eingriffen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) gibt es jedoch weniger Daten.

Studienziel und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, offene, randomisierte, unizentrische Studie, die an der Abteilung für Chirurgie mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie, vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie, Wilhelminenspital, Wien, durchgeführt wurde.

Verglichen wurden UFH und das NMH Enoxaparin, jeweils als einmaliger i. v.-Bolus vor der Katheterintervention, hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Zusätzlich wurde die Auswirkung einer gleichzeitigen Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) erhoben. Schließlich wurden auch die Anti-Xa-Aktivität im Blut gemessen, um die Zuverlässigkeit der antikoagulatorischen Wirkung des verwendeten Heparins zu erheben.

Zwischen April 2008 und August 2009 nahmen 210 Patienten mit PAVK der unteren Extremitäten und einer Indikation für einen Kathetereingriff an der Studie teil. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:2 (UFH:Enoxaparin) randomisiert und erhielten entweder 60 IE UFH oder 0,5 mg Enoxaparin, jeweils pro kg Körpergewicht.

Alle Patienten wurden mittels Duplexsonographie der betroffenen Extremität plus MRT der infrarenalen Aorta und der Beckengefäße abgeklärt; bei unklaren Befunden wurde zusätzlich eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt.

Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und eine PAVK im Fontaine-Stadium IIb (Claudicatio mit Gehstrecke < 200 m), III (Ruheschmerz) oder IV (ischämische Nekrose) aufweisen. Der Kathetereingriff konnte sowohl elektiv als auch dringlich sein. Dokumentiert wurden Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Herkunft, Anamnese, Gehstrecke, Dopplerindex und Basis-Laborparameter. Ausschlusskriterien waren: Ablehnung eines Kathetereingriffs in Lokalanästhesie, schlecht eingestellte Hypertonie mit systolischem

Blutdruck > 200 mmHg bei 2 verschiedenen Messungen, INR > 3,5, bekannte Unverträglichkeit von Heparin oder Enoxaparin, aktive Blutung, Anämie (Hb < 8 g/dl), Thrombopenie (< 50 G/l), Schwangerschaft, Stillzeit oder massive kognitive Einschränkung.

Die Verwendung eines Stents unterlag der Einschätzung des Arztes, der den Eingriff durchführte. Ein Eingriff wurde dann als erfolgreich gewertet, wenn das Ausmaß der Reststenose < 30 % lag.

Einen Tag nach dem Eingriff erhielten alle Patienten 40 mg Enoxaparin s. c. sowie, je nach klinischer Notwendigkeit, 100 mg ASS oder 75 mg Clopidogrel oder beides oder 200 mg Dipyridamol plus 25 mg ASS, weiters 20 mg Rosuvastatin, sofern eine Hyperlipidämie vorlag. Vor Entlassung wurde der Dopplerindex gemessen.

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus Wirksamkeit (definiert als die Rate der periinterventionellen atherothrombotischen oder thromboembolischen Verschlüsse im Interventionsgebiet) und Sicherheit (definiert als die periinterventionelle Blutungsrate nach den klinisch orientierten GUSTO-Kriterien plus die Rate an Reinterventionen wegen Eingriffs-bezogener Blutungen).

Der sekundäre Endpunkt war die Rate der Patienten, die nach Bolusgabe im Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität lagen. Diese wurde eine Stunde vor Intervention, 15 sowie 30 Minuten nach Interventionsbeginn sowie 6 ± 2 Stunden nach Intervention gemessen. Der Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität war definiert als 0,5–1,8 IE/ml.

Ergebnisse

Von den 210 Patienten wurden zunächst 74 der UFH-Gruppe und 136 der Enoxaparin-Gruppe zugewiesen. In der UFH-Gruppe wurden 7, in der Enoxaparin-Gruppe 11 Patienten wegen Protokollverletzungen aus der Studie ausgeschlossen (zumeist weil vor der Angiographie kein Bolus verabreicht worden war). Somit standen Daten von 192 Patienten (67 unter UFH, 125 unter Enoxaparin) für die Per-Protokoll-Analyse zur Verfügung.

Hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI, Geschlechtsverteilung, Komorbiditäten, Komedikation, Verteilung der Fontaine-Stadien sowie einer Reihe von Laborparametern bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Das mittlere Alter lag knapp < 70 Jahren, der mittlere BMI bei 27–28 kg/m², die Rate an weiblichen Patienten bei 35–40 %, die Rate der Raucher bei 35–37 %; etwa 70–75 % wiesen eine Hyperlipidämie auf, zwischen 25 und 37 % einen Diabetes mellitus (mehr Diabetiker in der Enoxaparin-Gruppe). Jeweils ca. 80 % der Patienten waren im Fontaine-Stadium IIb. Knapp unter 45 % erhielten eine lipidsenkende Therapie, ca. 60 % Antihypertensiva, 3–4 % Clopidogrel und ca. 50 % ASS.

Während unter Enoxaparin nur bei 3 Patienten ein Endpunktereignis (leichte Blutungen) auftrat, waren es unter UFH 7 Ereignisse (1 thromboembolischer Verschluss, 2 leichte und 2 schwere Blutungen, 2 Reinterventionen), ein signifikant günstigeres Ergebnis für Enoxaparin ($p = 0,035$).

In einer univariaten Regressionsanalyse zeigte sich durch gleichzeitige Einnahme von ASS eine Odds Ratio von 3,07 für ein Endpunktereignis. Wenn man die Patienten nach Bolusmedikation und ASS-Einnahme stratifizierte, zeigte sich in jener Gruppe, die ASS eingenommen hatte, unter UFH ein signifikant höheres Komplikationsrisiko als unter Enoxaparin, während dieser Unterschied in der Non-ASS-Gruppe nicht nachweisbar war. Unter Anwendung der binären logistischen Regressionsanalyse hatten Patienten unter ASS/UFH eine Odds Ratio von 10,17 für Komplikationen gegenüber Patienten unter ASS/Enoxaparin ($p < 0,05$).

Hinsichtlich der mittleren Anti-Xa-Aktivität zeigten Patienten unter UFH 15 Minuten nach Interventionsbeginn signifikant höhere, 6 Stunden nach Intervention signifikant niedrigere Werte als Patienten unter Enoxaparin. 15 Minuten nach Bolusgabe lagen 63,7 % der Patienten der Enoxaparin-Gruppe im Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität, aber nur 39,1 % der Patienten der UFH-Gruppe. Nach 6 Stunden lagen die Durchschnittswerte beider Gruppen $< 0,5$ IE/ml, wobei aber, wie erwähnt, der mittlere Wert unter Enoxaparin signifikant höher war als unter UFH.

Conclusio

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei perkutanen Katheterinterventionen wegen PAVK der unteren Extremitäten ein gewichtsadaptierter Enoxaparin-Bolus (0,5 mg/kg KG) einem ebenfalls gewichtsadaptierten Bolus von unfraktioniertem Heparin (60 IE/kg KG) überlegen ist, und zwar sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit. Der Verlauf der Anti-Xa-Aktivität unter Enoxaparin ist weniger extrem und damit sicherer als unter UFH. Weiters vergrößert die simultane Verabreichung von ASS unter UFH, nicht aber unter Enoxaparin, das Blutungsrisiko. In Anbetracht der steigenden Zahl alter Patienten mit PAVK stellen diese Daten einen wichtigen Schritt in Richtung einer wirksameren und sichereren Antikoagulation in dieser Population dar.

Kommentar des Experten

Unfraktionierte Heparine (UFH) sind seit mehr als 5 Jahrzehnten die Basistherapeutika zu Behandlung und Prophylaxe von Thrombosen in der vaskulären Medizin.

In vielen Bereichen haben die niedermolekularen Heparine (NMH) dem UFH wegen höherer Sicherheit und Effektivität den Rang abgelassen. Die letzten Nischen für UFH sind merkwürdigerweise die mitunter sensibelsten Bereiche der vaskulären Therapie, die konventionelle und endovaskuläre Rekonstruktion von Arterien.

Dabei ist der Einsatz von Enoxaparin in der konventionellen Gefäßchirurgie durch 2 randomisierte Studien – einmal von Norgren bei arteriellen Gefäßrekonstruktionen mit Ausnahme der Karotis und einmal durch unsere Arbeitsgruppe im Wilhelminenspital bei der Karotisoperation – evaluiert und als zumindest gleich sicher und effektiv beurteilt worden. Gleiches gilt bei den endovaskulären Therapien – sowohl in der Kardiologie, als auch wie durch die Studie von Duschek gezeigt, bei Interventionen in der Peripherie. Bei einer Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure, die quasi die Grundlage jeglicher angiologischer Medikation darstellt, ist Enoxaparin sogar signifikant weniger häufig mit Blutungskomplikationen vergesellschaftet – ohne eine höhere Thrombose rate zu verzeichnen.

Ergebnisse aus Studien für ein niedermolekulares Heparin sind nicht auf alle anderen NMH umzulegen, da deren unterschiedliches Molekulargewicht und Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren bekanntermaßen diese deutlich voneinander unterscheiden. Anders sieht dies mit der Möglichkeit der Antagonisierung durch Protamin aus: Diese ist für NMH zwar nicht so effektiv wie bei UFH, jedoch in einem ausreichenden Ausmaß, sodass bei Überdosierung oder klinischer Notwendigkeit der antithrombotische Effekt reduziert werden kann. Aus meiner Sicht ist jedoch diese Notwendigkeit bei einem besser dosierbaren und gezielter einsetzbaren Medikament per se weniger wahrscheinlich.

Ein weiterer Aspekt für die zukünftig verbreitete klinische Anwendung von NMH – und laut Studienlage vor allem Enoxaparin – ist neben der Zulassung schlicht die zunehmend mangelhafte Verfügbarkeit und damit Verteuerung von UFH.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie von Duschek et al. den finalen Anstoß zur Umstellung von UFH auf das NMH Enoxaparin in der Gefäßmedizin darstellen sollte.

PD Dr. A. Assadian
Wien

Für Sie gelesen

E. Minar, M. Schillinger

Aus der Abteilung Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH-Wien

■ Residual Vein Thrombosis for Assessing Duration of Anticoagulation after Unprovoked Deep Vein Thrombosis of the Lower Limbs: The extended DACUS Study

Siragusa S et al. *Am J Hematol* 2011; 86: 914–7.

Hintergrund

Die sicherste Dauer der Antikoagulantientherapie nach idiopathischer tiefer Beinvenenthrombose (TVT) ist unbekannt. Es wurde daher eine prospektive Studie durchgeführt, um die optimale Dauer einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hinsichtlich des Risikos einer Rezidivthrombose anhand der residualen Venenthrombose (RVT) zu beurteilen.

Methodik

Dabei wurden Patienten mit erster spontan aufgetretener TVT nach 3-monatiger VKA-Therapie in Hinblick auf Restthromben untersucht. Bei Patienten ohne RVT wurde die VKA-Therapie beendet, während bei Patienten mit RVT die Antikoagulantientherapie für bis zu 2 Jahre weitergeführt wurde. Rezidivthrombosen und Blutungsereignisse wurden während der Behandlung und 1 Jahr nach Absetzen der VKA-Therapie aufgezeichnet.

Ergebnisse

Unter 409 Patienten, welche wegen einer spontanen TVT evaluiert worden waren, war bei 136 (= 33,2 %) keine RVT nachweisbar und die VKA-Therapie wurde beendet. Die übrigen 273 Patienten (= 66,8 %) hatten eine RVT und erhielten für weitere 21 Monate die VKA-Therapie. Während des Behandlungszeitraumes kam es bei 4,7 % zu einer Rezidiv-VTE und bei 1,1 % zu einer schweren Blutungskomplikation. Nach Absetzen der VKA-Therapie betrug die Häufigkeit eines Rezidivs in der Gruppe ohne RVT 1,4 % und in der Patienten-Gruppe mit RVT 10,4 % (RR 7,4; 95 %-CI: 4,9–9,9).

Konklusion

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Patienten ohne RVT eine kürzere Therapiedauer mit VKA ausreichend ist. Bei Patienten mit persistierender RVT kann durch Weiterführung der Therapie bis 2 Jahre das Rezidivrisiko zwar reduziert, aber nicht eliminiert werden.



■ Carotid Artery Stenting in Acute Stroke

Papanagiotou P et al. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2363–9.

Hintergrund

Ein durch einen akuten Verschluss der Arteria carotis interna (ACI) verursachter Insult geht mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einher. Bei dieser Art der Gefäßläsion führt die alleinige Standardtherapie mit intravenöser Throm-

bolyse nur bei etwa 17 % zu einem guten klinischen Ergebnis, während die Mortalität bis zu 55 % beträgt. Daher könnte die Rekanalisation der verschlossenen ACI zu einer relevanten Verbesserung der akuten Insultsymptomatik führen bzw. eine mögliche weitere Verschlechterung verhindern. Derzeit gibt es keinen Konsens betreffend die Therapie von Patienten mit akutem ischämischen Insult auf Basis eines atherosklerotischen Verschlusses der extrakraniellen ACI.

Methodik

Es wurde bei 22 Patienten mit akutem atherosklerotischem Verschluss der extrakraniellen ACI innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Insultsymptomatik eine Stentangioplastie durchgeführt. Bei 18 Patienten bestand zusätzlich ein intrakranieller Verschluss des terminalen Segmentes der ACI (n = 4) bzw. im Bereich der Arteria cerebri media (n = 14). Die intrakraniellen Verschlüsse wurden entweder mit dem Penumbra- oder dem Solitaire-System behandelt bzw. mit einer Kombination aus mechanischer Rekanalisation und intraarterieller Thrombolyse. Das Rekanalisationsergebnis wurde unmittelbar nach der Intervention mittels Angiographie beurteilt. Der neurologische Status wurde vor und nach der Behandlung mit einer Nachbeobachtung bis 90 Tage unter Verwendung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) bzw. einer modifizierten Rankin Scale (mRS) durchgeführt.

Ergebnisse

Eine erfolgreiche Revaskularisation der extrakraniellen ACI mittels akuter Stentimplantation wurde bei 21 Patienten (= 95 %) erreicht. Es kam zu keiner akuten Stentthrombose. Nach erfolgreicher Rekanalisation im Abgangsbereich der ACI wurde eine intrakranielle Rekanalisation mit einem TIMI-Fluss Grad 2/3 bei 11/18 Patienten (= 61 %) erreicht. Die gesamte Rekanalisationsrate (extra- und intrakraniell) betrug 14/22 (= 63 %). 9 Patienten (41 %) hatten einen mRS von 2 – entsprechend einer geringgradigen Funktionseinschränkung – nach 90 Tagen. Die 90-Tage-Mortalität betrug 13,6 %.

Konklusion

Die innerhalb der ersten 6 Stunden durchgeführte Stentimplantation ist bei mit schwerer Insultsymptomatik einhergehendem akutem atherosklerotischen Verschluss der extrakraniellen ACI gut möglich, sowie sicher und klinisch vorteilhaft.



■ Lifetime Risks of Cardiovascular Disease

Berry JD et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 321–9.

Hintergrund

Ziel dieser bisher größten Meta-Analyse zum Thema lebenszeitkardiovaskuläres Risiko war, den Einfluss traditioneller Risikofaktoren auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu untersuchen.

Methodik

Diese Meta-Analyse inkludierte Individualdaten aus 18 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 257.382 Probanden verschiedener Ethnien. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden mit 45, 55, 65 und 75 Jahren gemessen (Blutdruck, Rauchen, Cholesterin, Diabetes). Die Patienten wurden hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bis zu ihrem 80. Lebensjahr nachbeobachtet.

Ergebnisse

Probanden, die mit 55 Jahren ein optimales Risikoprofil aufwiesen (Blutdruck bis 120/80, Cholesterin < 180 mg, Nichtraucher, Nichtdiabetiker) hatten im Vergleich zu Probanden mit 2 oder mehr Risikofaktoren ein deutlich reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (4,7 % vs. 29,6 % bei Männern und 6,4 % vs. 20,5 % bei Frauen). Ähnlich dramatisch war die Risikoreduktion für tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkt (3,6 % vs. 37,5 % bei Männern und < 1 % vs. 18,3 % bei Frauen) sowie für tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfall (2,3 % vs. 8,3 % bei Männern und 5,3 vs. 10,7 % bei Frauen). Diese Ergebnisse waren konsistent für Schwarze und Weiße sowie für verschiedene Geburtsjahrgänge.

Konklusion

Diese Studie belegt eindrucksvoll die Bedeutung traditioneller Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in unserer Gesellschaft. Bei der ständigen Suche nach „neuen“ Risikofaktoren müssen wir deren Bedeutung in der Klinik an dem enormen Einfluss der traditionellen Risikofaktoren bemessen.



Low-Molecular-Weight Heparin and Mortality in Acutely ill Medical Patients

Kakkar A et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 2463–72.

Hintergrund

Obwohl die Thromboseprophylaxe die Häufigkeit einer venösen Thromboembolie (VTE) bei akut erkrankten internisti-

schen Patienten reduziert, konnte keine damit einhergehende Reduktion der Gesamtmortalität bei diesen Patienten dokumentiert werden.

Methodik

Es wurde eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, um die Wirksamkeit einer subkutanen Enoxaparin-Applikation (40 mg täglich) im Vergleich zu Placebo auf die Gesamtmortalität bei hospitalisierten akut erkrankten internistischen Patienten zu untersuchen. Die Behandlungsdauer betrug 10 ± 4 Tage, die Patienten trugen Kompressionsstrümpfe mit Druck-graduierter Kompression. Die teilnehmenden Zentren waren in China, Indien, Korea, Malaysia, Mexiko, Tunesien und den Philippinen lokalisiert. Das Mindestalter betrug 40 Jahre, die Aufnahme erfolgte wegen einer akuten kardialen Dekompensation, einer schweren systemischen Infektion mit zumindest einem Risikofaktor für eine VTE oder aktiver Krebserkrankung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Häufigkeit einer schweren Blutungskomplikation während und bis 48 Stunden nach der Behandlungsperiode.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 8307 Patienten in die Studie aufgenommen und in die Enoxaparin-Gruppe plus elastische Kompressionsstrümpfe (4171 Patienten) bzw. zu Placebo plus Strümpfe (4136 Patienten) randomisiert, es erfolgte eine Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die Gesamtmortalität betrug nach 30 Tagen im Enoxaparin-Arm 4,9 % und im Placebo-Arm 4,8 % (RR 1,0; 95 %-CI: 0,8–1,2; $p = 0,83$). Die Häufigkeit einer schweren Blutung war 0,4 % im Enoxaparin- und 0,3 % im Placebo-Arm (RR 1,4; 95 %-CI: 0,7–3,1; $p = 0,35$).

Konklusion

Die Applikation von Enoxaparin zusätzlich zu elastischen Strümpfen mit graduierter Kompression führte – im Vergleich zum alleinigen Tragen der Strümpfe – zu keiner Reduktion der Gesamtmortalität bei wegen akuter internistischer Erkrankung hospitalisierter Patienten.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden, und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Deutsche Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen Link direkt abrufbar.
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein, und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstenangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 Jahre beziehen, an. Beispiele:
 - Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
 - Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig/erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahnen

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0)2231/61258-0 · Fax +43 (0)2231/61258-10

Homepage: www.kup.at/gefaessmedizin

NEU: Sammeln Sie Ihr Ausgabe für

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



**Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post**

**Erhältlich:
[www.kup.at/
download/gefaessmedizin](http://www.kup.at/download/gefaessmedizin)
(Passwort, Benutzername: gefaessmedizin)
per Download**

elektronisches Archiv – Ausgabe!

NEU:
PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen



**Die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download
und Abspeichern.**

Kongresse, Veranstaltungen

34th Charing Cross International Symposium

14.–17.04.2012, London, UK

www.cxvasc.com

19. Atherosklerose Jahrestagung – AAS

11.–12.05.2012, Parkhotel Billroth, St. Gilgen

www.aas.at

Angiologische Sommerakademie 2012

16.–19.05.2012, Weggis, Schweiz

E-Mail: lucia.sidler@ksa.ch

7. Sailersymposium – Gerinnungssymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

21.–22.06.2012, Hörsaalzentrum der Medizinischen

Universität Graz

E-Mail: maw@media.co.at

XXV. World Congress of the International Union of Angiology

01.–05.07.2012, Prague, Czech Republic

www.iua2012.org

43. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin

20.–22.09.2012, Grazer Stadthalle

www.oegim.at

VASCMED 2012 – 1. Kongress des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin (ÖVG)

18.–20.10.2012, Congress Graz

www.vascmed.at

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2012

22.–26.10.2012, Miami, FL, USA

www.tctconference.com

39th Annual Symposium on Vascular and Endovascular Issues (Veith Symposium)

14.–18.11.2012, New York, NY, USA

www.veithsymposium.com/index.php

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite:

Pridax 20 Mikrogramm/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 1 ml enthält 20 µg Alprostadil. Hilfsstoffe: 788 mg/ml wasserfreies Ethanol. **Anwendungsgebiete:** Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadien III und IV nach Fontaine, wenn eine lumenverengende Therapie nicht möglich oder erfolglos ist. **Gegenanzeigen:** Pridax ist kontraindiziert bei – Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der sonstigen Bestandteile, – hämodynamisch wirksamen Herzrhythmusstörungen, – nicht hinreichend behandelter Herzinsuffizienz, – nicht hinreichend behandelter koronarer Herzkrankheit, – Myocardinfarkt bzw. Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn, – schweren hypotonen Zuständen, – klinischem bzw. radiologischem Verdacht auf ein akutes Lungenödem und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei denen anamnestisch ein Lungenödem aufgetreten ist, – schwerer chronisch obstruktiver (COPD) oder venookklusiver Lungenerkrankung (PVOD), – disseminierten Lungeninfiltrationen, – Zeichen einer akuten Leberschädigung (erhöhte Transaminasen oder gamma GT) oder mit bekannter schwerer Leberschädigung, – zu erwartenden Blutungskomplikationen (frische Magen-Darm-Geschwüre, Polytrauma), – Mitralklappen- oder Aortenklappenstenose und/oder -insuffizienz, – der postpartalen Phase, – Schwangerschaft und Stillzeit, – verpflichtender Alkoholkarenz, – Kindern und Jugendlichen. Weiters gelten die allgemeinen Gegenanzeigen der Infusionstherapie, wie dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödeme, Nierenfunktionsstörungen (Oligo-Anurie) und Hyperhydratation. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Prostaglandine, ATC-Code: C01EA01 **Packungsgrößen:** 10 Ampullen zu 1 ml. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** Yellow-Box, RE1 **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Österreich **Stand der Fachkurzinformation:** 04.01.2012 **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

1. Kongress des österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

„GEMEINSAM ZIELE ERREICHEN“

VASC MED 2012

18.-20. Oktober 2012
Congress Graz

Kongresspräsident:
Siegfried Thurnher

www.vascmed.at

Wissenschaftl. Komitee

Marianne Brodmann
Manfred Cejna
Tina Cohnert
Zita Kis Dadara
Gustav Fraedrich
Peter Petzelbauer
Monika Reithoffer
Wolfgang Salmhofer
Sanja Schuller-Petrovic
Gerhard Stark
Siegfried Thurnher
Wolfgang Trubel
Johann Wojta

Kongressorganisation

pco tyrol congress
Rennweg 3, A-6020 Innsbruck
T: +43 (0)512 575 600
F: +43 (0)512 575 607
E: vascmed2012@cmi.at
I: www.pco-tyrolcongress.at

THEMENÜBERBLICK

- „Heiße Eisen“ in der Gefäßmedizin
(Neoangiogenese, Hypertoniebehandlung, Therapie bei MS)
- Diagnostik / Therapie der pAVK
- „Das dicke Bein“
- Neue Antithrombotika
- Pflegeworkshop
- RT Vaskulärer Workshop
- hands-on Workshops (z.B. Gefäßdiagnostik, venöse Schaumver-
ödung, Gefäßnahtkurs, Simulatortraining)





Schritt für Schritt

bei
PAVK

GPB, PRI 110801

Fachkurzinformation siehe Seite 34

Amputationen verhindern.
Ulcera-Abheilung fördern.
Gehstrecken zurückerobern.
Ruheschmerz ruhig stellen.
Ins Stadium IIb zurückführen.

Die Chance geben!


Pridax®
Prostaglandin E₁

bei PAVK

 Gebro Pharma