

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

## **Neues in der Varizenchirurgie: Welche Bedeutung hat die Chirurgie in Zeiten von Laser, Schaum und Radiofrequenz?**

A. Assadian

## **Potenzielle Rolle neuer Antithrombotika in arteriell-angiologischen Indikationen**

W. Mlekusch

## **7. Sailersymposium, 21.–22. Juni 2012, Graz – Akzeptierte Abstracts**

### **RUBRIKEN**

**Fallbericht**

**Aktuelles**

**Kongressbeiträge zur 43. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, 29.9.–1.10. 2011, Eisenstadt**

**Buchbesprechung**

**Arzt und Recht**

**Für Sie gelesen**

**Kongresskalender**

**Pharma-News**

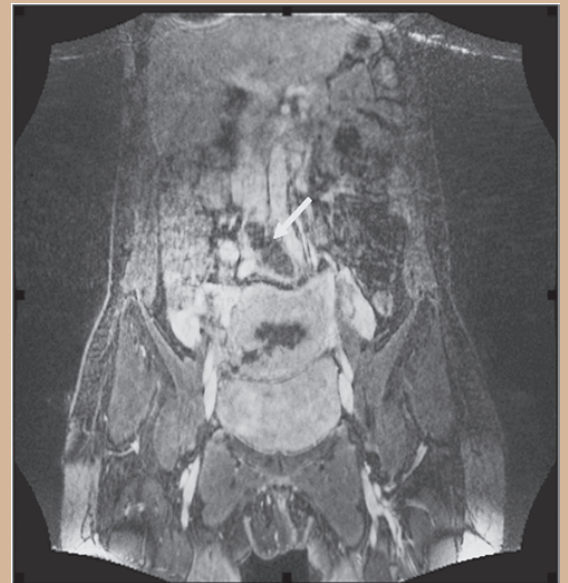
**Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)**



[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)



Member of the  DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

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



Bayer HealthCare

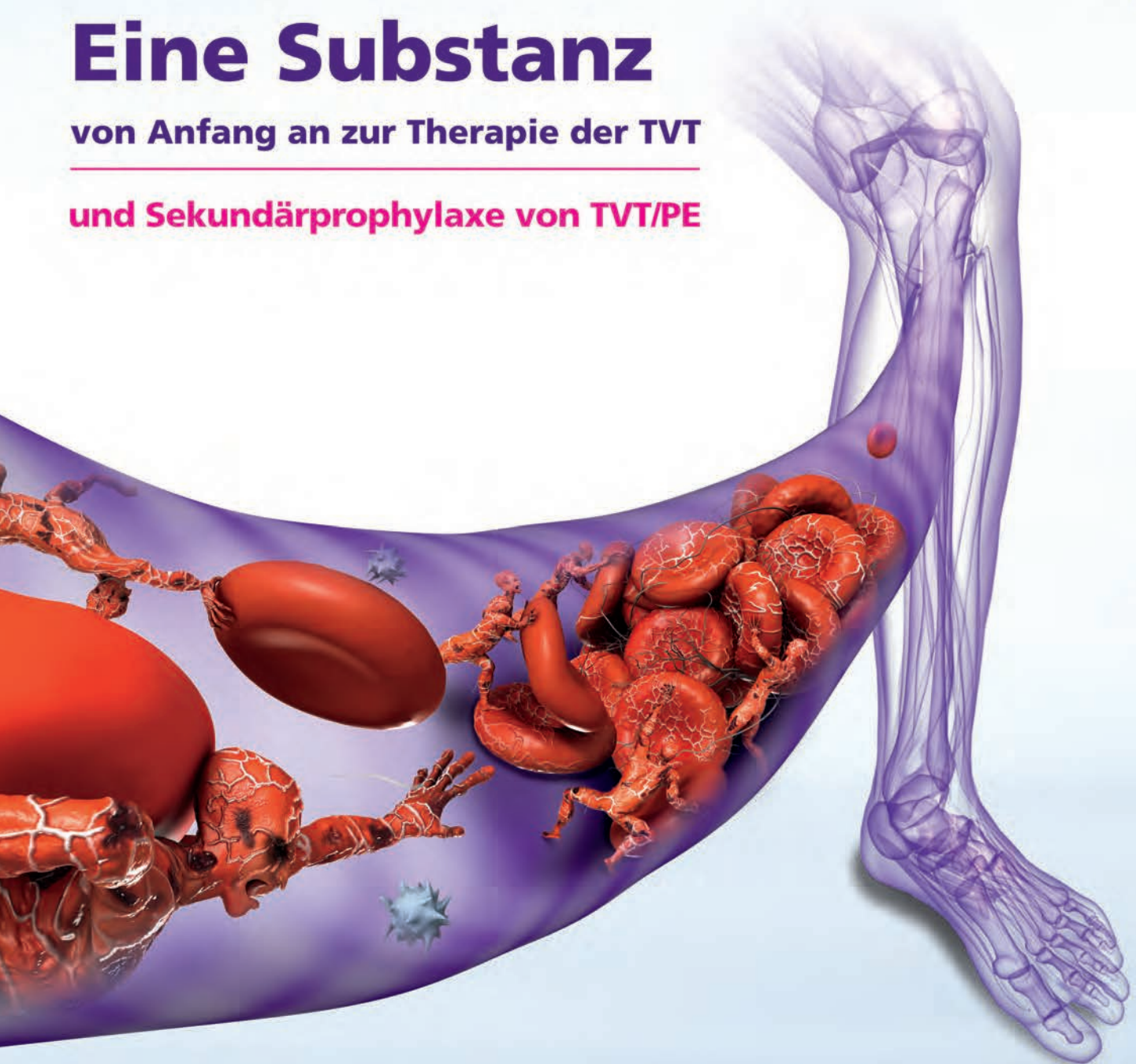
**Neue  
Option**

**Xarelto® 15mg und 20mg  
seit 1. Juni 2012 in der gelben Box (RE1)**

# Eine Substanz

**von Anfang an zur Therapie der TVT**

**und Sekundärprophylaxe von TVT/PE**



**Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor**



**Xarelto®**  
rivaroxaban

1205.0092.L.GM.Xarelto  
TVT = tiefe Venenthrombose, PE = Pulmonalembolie  
Dosierung siehe Fachinformation 15 mg und 20 mg Tabletten

Fachkurzinformation siehe Seite 10

# Inhalt

|                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Brief der Herausgeber</b><br>E. Minar, M. Schillinger                                                                               | <b>5</b>  |
| <b>Neues in der Varizenchirurgie: Welche Bedeutung hat die Chirurgie in Zeiten von Laser, Schaum und Radiofrequenz?</b><br>A. Assadian | <b>6</b>  |
| <b>Potenzielle Rolle neuer Antithrombotika in arteriell-angiologischen Indikationen</b><br>W. Mlekusch                                 | <b>8</b>  |
| <b>7. Sailersymposium, 21.–22. Juni 2012, Graz – Akzeptierte Abstracts</b>                                                             | <b>12</b> |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                                                                                        |           |
| <b>Fallbericht</b>                                                                                                                     | <b>16</b> |
| <b>Aktuelles</b>                                                                                                                       | <b>18</b> |
| <b>Kongressbeiträge zur 43. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, 29.9.–1.10. 2011, Eisenstadt</b>        | <b>21</b> |
| <b>Buchbesprechung</b>                                                                                                                 | <b>23</b> |
| <b>Arzt und Recht</b>                                                                                                                  | <b>24</b> |
| <b>Für Sie gelesen</b>                                                                                                                 | <b>27</b> |
| <b>Kongresskalender</b>                                                                                                                | <b>29</b> |
| <b>Pharma-News</b>                                                                                                                     | <b>30</b> |

**Titelbild:** Thrombose der VCI in die linke Beckenetape fortgesetzt. Aus: Gary et al.: Fallbericht: TVT – Ist der Kompressionsultraschall immer ausreichend?, Abb. 1, S. 16.

## 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](http://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:** 4× 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 Beitrags 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 benützt 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.



Schritt für Schritt

bei  
**PAVK**

Fachkurzinformation siehe Seite 17

GPB.PRI 110801

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

Die Chance geben!

  
**Pridax**®  
**Prostaglandin E<sub>1</sub>**

bei PAVK

 Gebro Pharma

# Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

In Ausgabe 1/2012 konnten Sie in einem Artikel von Doz. Dr. Bucek über die Vorteile der endoluminalen Therapieoptionen bei der Therapie der Stammvarikose lesen. In diesem Heft erfahren Sie von **Doz. Dr. Assadian** aus der gefäßchirurgischen Abteilung des Wilhelminenspitals in Wien, warum die klassische Varizenchirurgie nach wie vor ihren fixen und etablierten Stellenwert im Therapiekonzept der Varikose hat.

**Prof. Dr. Mlekusch** vom Hanuschkrankenhaus Wien diskutiert potenzielle Indikationen der neuen oralen Antithrombotika im arteriellen Bereich. Er weist aber darauf hin, dass diesbezüglich derzeit noch keinerlei Studiendaten vorliegen.

Neben Kongressbeiträgen vom letztjährigen Kongress der Gefäßchirurgen finden Sie in dieser Ausgabe auch die Abstracts vom – bereits traditionellen und bereits zum 7. Mal in Graz durchgeführten – Sailer-Symposium. Weiters berichtet **Dr. Gary** von der Angiologischen Abteilung in Graz den Fall einer seltenen Lokalisation einer Thrombose und die sich daraus ableitenden diagnostischen Konsequenzen.

Zusätzlich werden anhand der rezent publizierten Daten der EINSTEIN-Studien auch die sich daraus ergebenden potenziellen Therapieindikationen bei venöser Thromboembolie für das neue orale Antikoagulans Rivaroxaban diskutiert.

*In diesem Sinne wünschen wir zum Sommerbeginn 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

# Neues in der Varizenchirurgie: Welche Bedeutung hat die Chirurgie in Zeiten von Laser, Schaum und Radiofrequenz?\*

A. Assadian

**Kurzfassung:** Die Therapie der Stammvarikose der Vena saphena magna und parva hat in den vergangenen 10 Jahren einen Innovationsschub erlebt. Mehrere neue – mehrheitlich der Crosssektomie und Stripping gegenüber als überlegen dargestellte – ausschließlich endoluminale Therapieoptionen haben den Markt erobert.

Die Operation ist sicher nicht mehr für alle Patienten und alle Indikationen die optimale Therapie, die derzeitige Evidenz steht jedoch im krassen Gegensatz zur mehrheitlich aus merkantilen Absichten geführten Diskussion. Aus der derzeitigen Evidenzlage und Erfahrung sind sehr

großlumige (> 10 mm), geschlängelte Stammvarizen mit ausgeprägten Seitenästen weiterhin chirurgisch besser versorgt. Auch ist ein BMI > 27 als Risikofaktor für Rekanalisation nach endoluminalem Verfahren zu sehen.

**Schlüsselwörter:** Varizenchirurgie, Radiofrequenz, Laser, Schaumsklerosierung

**Abstract: News in Varicose Vein Surgery.** During the last decade, new – mainly endovenous – methods for the treatment of varicose

veins were developed and entered clinical practice. Despite the lack of evidence, these methods are marketed as superior to conventional surgical methods. Today, a broad spectrum of therapeutic options are available, however, not all are equally suitable for every patient. Reviewing the current literature, one could conclude that large veins as well as extremely tortuous veins are still best treated surgically. **Z Gefäßmed 2012; 9 (2): 6–7.**

**Key words:** varicose vein surgery, laser, radiofrequency, foam sclerotherapy

## ■ Einleitung

Wie im Artikel des Kollegen Bucek klar dargelegt, hat die Therapie der Stammvarikose der Vena saphena magna und – viel seltener – parva in den vergangenen 10 Jahren einen Innovationsschub erlebt. Mehrere neue – mehrheitlich der Crosssektomie und Stripping gegenüber als überlegen dargestellte – ausschließlich endoluminale Therapieoptionen haben den Markt erobert.

Das Spektrum der Ausprägung und die klinische Präsentation der Erkrankung ist sehr groß: von asymptomatischen „inneren“ Varizen – mit nicht nachvollziehbarer medizinischer Therapieindikation – bis zu venösen Ulzera. Damit einhergehend ist die Behandlungserwartung seitens der Patienten äußerst unterschiedlich. In einem sehr großen Prozentsatz der Patientenpopulation ist eine lebensqualitative Komponente von großer Relevanz, sei dies nun im Sinne kosmetischer oder lebensqualitativer Aspekte, wie das Gefühl der Schwere und Schwellung der Beine. Diese Patientenpopulation hat natürlich eine andere Erwartungshaltung gegenüber den angebotenen Therapieoptionen als solche mit seit Jahren nicht heilenden venösen Ulzera.

Daher ist die Suche nach besseren und effizienteren Methoden – häufig unabhängig von Kosten – nicht selten und ein durchaus legitimes Anliegen. Die Voraussetzung einer korrekten Patientenrekrutierung für eine Methode ist jedoch die rea-

listische, auf Fakten basierende Darstellung der Therapieoptionen. Natürlich darf und muss in der Diskussion die finanzielle Komponente für Behandler und Behandelte klar angesprochen werden.

## ■ Unterschiedliche Therapiekonzepte mit ähnlichen Problemen

Das Konzept der operativen Therapie der Stammvarikose besteht in der Unterbrechung des Reflux am proximalen und distalen Insuffizienzpunkt durch Resektion der erkrankten Vene. Eine der wichtigen Prinzipien in der Varizenchirurgie ist die Crosssektomie, die Unterbindung aller in den Venenstern einmündenden Seitenäste, und das Absetzen der Vena saphena auf Niveau der Vena femoralis. Bei den endoluminalen Verfahren wird das gleiche Prinzip mit Belassen der Vene und Verödung (thermisch oder chemisch) versucht. Ein angeblicher Vorteil der endoluminalen Verfahren, das Ausbleiben der Neovarikose, konnte in randomisierten Studien nicht gezeigt werden [1]. Dies ist insofern bemerkenswert, als insbesondere die Verhinderung der Neovarikose in der Leiste als eine der großen Vorteile in der endovenösen Therapie gesehen und vermarktet wurde. Die Beurteilung des Problems muss natürlich differenziert gesehen werden, da unterschiedliche Ursachen zu einem Auftreten einer Seitenastvarikose führen können. Einerseits muss von einer „Neovarikose“ gesprochen werden, wenn vor der Behandlung bestehende (normalkalibrige) oder durch die Behandlung unterbrochene Gefäße varikös entarten, andererseits von einer tatsächlichen Neovarikose, wenn neue Strukturen entstehen. Für Ersteres gibt es Daten, bei welcher Konfiguration des Venensterns das Risiko nach endovenöser Therapie sehr groß erscheint [2], die zweitgenannte Entität hat sicherlich komplexere Ursachen.

Zusätzlich ist die Rate der Rekanalisierungen – unabhängig von der endovenösen Methode – teilweise beachtlich und mit den chirurgischen Ergebnissen vergleichbar [1, 3]. In einer

\* Kommentar zum Beitrag R. Bucek, Wertigkeit der endovaskulären Therapie der Varikose – eine Übersicht. **Z Gefäßmed 2012; 9 (1): 11–4.**

Eingelangt und angenommen am 28. Februar 2012

Aus der I. Chirurgische Abteilung mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie, Wilhelminenspital Wien

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. Afshin Assadian, I. Chirurgische Abteilung mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: afshin\_assadian@yahoo.de

Meta-Analyse der Cochrane-Reviews konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Crossektomie, Stripping und den endovenösen Methoden festgestellt werden [3]. Beeindruckend ist die geringe Zahl der für die Meta-Analysen in Frage kommenden und eingeschlossenen Studien. Risikofaktoren für eine erhöhte Rekanalisierungsrate sind große Venendurchmesser und – besonders relevant als wichtiger Faktor in der Entstehung der Varikose – ein hoher BMI [4].

### ■ **Verträglichkeit der Methoden – der objektive Vergleich macht uns unsicher**

Neben den nicht haltbaren Erzählungen über Neovarikose und Rezidiv ist die bessere Verträglichkeit, insbesondere bei der Lasertherapie, eine Mär. So haben gestrippte Patienten weniger postoperative Schmerzen als nach einem endovenösen Lasereingriff [5]. Zwar sollen verbesserte Sonden das Problem reduziert, aber nicht eliminiert haben. Die Schaumtherapie wird als Wundermittel beschrieben, sie ist sehr günstig – nicht immer für den Patienten – hat jedoch keine wissenschaftliche Basis hinsichtlich Effizienz und Effektivität [3].

Die Langzeiteffekte der behandelten (kosmetischen) Varikose sind für die klassische Crossektomie und Stripping-Operation bekannt: Nach 11 Jahren ist eine Rezidiv-/Neovarikoserate von mehr als 60 % zu erwarten, eine Reoperation ist bei weniger als 10 % der Patienten anzunehmen [6]. Die endovenösen Methoden, die dieses Problem angeblich nicht aufweisen, sind noch zu jung für eine Dekade Follow-up, nach 2 Jahren ist jedoch auch bei der Radiofrequenzobliteration eine 14 %-Rezidivrate [1], bei der Lasertherapie eine 16 %-Rezidivrate zu erwarten [2]. Kosmetische Nebeneffekte wie Hyperpigmentierung oder Paraphlebitis bei den endoluminalen Methoden sind ebenfalls relevant und für Patienten nicht immer erfreulich. So bleibt die Summe der unerwünschten Effekte bei allen Methoden gleich, lediglich deren Verteilung verschiebt sich je nach Methode.

### ■ **Es zählt nicht nur was, sondern auch wie man etwas macht**

Ein besonders wichtiger Aspekt ist natürlich die Ausführung der Operation *per se*, die eine relevante Streubreite haben kann [7]. Abgesehen von der Akribie, mit der man suffiziente Varizentherapie betreiben muss, ist die chirurgische Ausbildung und der Zugang zu Gefäßen von großer Bedeutung. Somit liegt die deutlich höhere Qualifikation eines Gefäßchirurgen, verglichen zu anderen chirurgisch tätigen Kollegen, auf der Hand. So ist die vom Kollegen Bucek angesprochene hohe Rezidivrate nach Parva-Crossektomie sicher in

vielen Fällen der mangelnden chirurgischen Technik zuschulden, da die Parva-Crosse auch für Gefäßchirurgen als anatomisch anspruchsvolles Operationsgebiet gilt.

Neben der chirurgischen Qualifikation ist die zeitliche Komponente für den Eingriff und die Ausstattung von Ordinationsräumlichkeiten ein gewichtiger Punkt auf der Habenseite der endovenösen Therapien, insbesondere der Schaumsklerosierung. Die neuen Methoden sind mit einem deutlich geringeren logistischen Aufwand als die Operation umsetzbar.

### ■ **Patientenselektion ist essenziell**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der „Stein der Weisen“ noch nicht gefunden wurde. Die Operation ist sicher nicht mehr für alle Patienten und alle Indikationen die optimale Therapie, die derzeitige Evidenz steht jedoch im krassen Gegensatz zur mehrheitlich aus merkantilen Absichten geführten Diskussion. Aus der derzeitigen Evidenzlage und Erfahrung sind sehr großlumige (> 10 mm), geschlängelte Stammvarizen mit ausgeprägten Seitenästen weiterhin chirurgisch besser versorgt. Auch ist ein BMI > 27 als Risikofaktor für Rekanalisation nach endoluminalem Verfahren zu sehen. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, ist bei allen Methoden eine suffiziente postinterventionelle Kompressionstherapie als Basis des Erfolgs zu sehen.

### ■ **Interessenkonflikt**

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### **Literatur:**

1. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, Sessa C, Schuller Petrovic S. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 649–56.
2. Merchant RF, Pichot O. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2005; 42: 502–9.
3. Rass K, Frings N, Glowacki P, Hamsch C, Gräber S, Vogt T, Tilgen W. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS Study). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 67–73.
4. Nesbitt C, Eiffel RK, Coyne P, 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.
5. Pronk P, Gauw SA, Mooij MC, Gaastra MT, Lawson JA, van Goethem AR, van Vlijmen-van Keulen CJ. Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: one year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 649–56.
6. Winterborn RJ, Foy C, Earnshaw JJ. Causes of varicose vein recurrence: Late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein. *J Vasc Surg* 2004; 40: 634–9.
7. Milone M, Salvatore G, Maietta P, Sosa Fernandez LM, Milone F. Recurrent varicose veins of the lower limb after surgery. Role of surgical technique (stripping vs. CHIVA) and surgeon's experience. *G Chir* 2011; 32: 460–3.

# Potenzielle Rolle neuer Antithrombotika in arteriell-angiologischen Indikationen

W. Mlekusch

**Kurzfassung:** Eine Indikation zur Antikoagulationstherapie aus arteriellen Gesichtspunkten besteht bei venösen peripheren Extremitätenbypässen, bei peripheren arteriellen Embolien und bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Die Wahl der zur Verfügung stehenden Therapeutika war in den vergangenen Jahrzehnten auf Vitamin-K-Antagonisten beschränkt. Das enge therapeutische Fenster, die unklare Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Notwendigkeit von repetitiven Laborkontrollen machen diese Therapie mitunter aufwendig. Seit Kurzem sind der Thrombin-Antagonist Dabigatran und die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban verfügbar. Obgleich nicht dafür zugelassen, ist das Potenzial auch für arterielle Indikationen offenkundig. Deren kurze Halbwertszeit bedeutet aber eine Compliance-Anforderung an die Patienten,

denn anders als bei Vitamin-K-Antagonisten bedeutet ein Tag Pause gleich völligen Wirkverlust, verknüpft mit der Gefahr von thrombotischen Komplikationen.

**Schlüsselwörter:** neue Antithrombotika, periphere Venenbypässe, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Morbus embolicus

**Abstract: Novel Antithrombotics – Potential Impact in Peripheral Arterial Indications.** Since decades vitamin-K-antagonists are the standard oral anticoagulants in various indications. Arterial indications like peripheral venous bypass grafts, peripheral arterial embolism and antiphospholipid syndrom are consistently

treated with respective therapeutics although their use is complicated by the known narrowed therapeutic window, the unclear dose-reaction-relationship and the need for repetitive laboratory testing. Recently, new agents like dabigatran, rivaroxaban and apixaban are commercially available. Although these substances are not approved for the mentioned arterial indications their respective use is obvious. The short half-life of the novel antithrombotics warrants a reliable prescription intake, though one missed dose results in complete loss of action linked to the increased risk for thrombotic complications. **Z Gefäßmed 2012; 9 (2): 8–10.**

**Key words:** novel antithrombotics, peripheral venous bypass grafts, antiphospholipid syndrom, peripheral embolism

## ■ Einleitung

Seit vielen Jahrzehnten ist in der Antikoagulation das medikamentöse Spektrum recht einge- und, bei langdauernden Indikationen, im Wesentlichen auf Vitamin-K-Antagonisten beschränkt. Vitamin-K-Antagonisten zählen zu den 5 meistverschriebenen Substanzen in der kardiovaskulären Medizin und sorgen so trotz ihres niedrigen Preises für einen beträchtlichen Umsatz. Obgleich diese Substanzen mehr als ein halbes Jahrhundert in der klinische Routine verfügbar sind, bergen sie aufgrund ihrer Pharmakodynamik gewisse Gefahren und sind weit davon entfernt, als einfach zu verwendende Substanzen bezeichnet zu werden. Manche Experten gehen sogar so weit und meinen, dass eine Substanz mit einer so wenig vorhersehbaren Dosis-Wirkungs-Beziehung unter heutigen Gesichtspunkten keine Zulassung mehr bekommen würde.

Vitamin-K-Antagonisten zeichnen sich dadurch aus, dass sie keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung haben. Der antikoagulatorische Effekt beruht auf der individuellen Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Erste messbare gerinnungshemmende Effekte können frühestens 24 Stunden nach der initialen Einnahme erwartet werden. Bis jedoch tatsächlich auch ein relevanter antithrombotischer Effekt, also die Hemmung einer Thrombusbildung, zu erwarten ist, muss auch jener Gerinnungsfaktor mit der längsten Halbwertszeit eliminiert sein. Der Faktor II (Prothrombin) hat eine Halbwertszeit von 50 Stunden, und so wird verständlich, warum INR-Werte > 2,0 üblicherweise nicht vor Tag 5 der Therapie erwartet werden können [1].

Hinzukommt, dass verschiedene Nahrungsgewohnheiten, im Speziellen die individuelle Vitamin-K-Aufnahme, einen ganz wesentlichen Einfluss auf die antikoagulatorische Potenz derselben Dosis in verschiedenen Patienten ausüben. Regelmäßige Gerinnungskontrollen sind also unablässig, obgleich dadurch das Zeitfenster, in dem sich der Patient im vorgesehenen Gerinnungsfenster befindet, auch nicht nachhaltig verbessern lässt. Selbst in großen Multicenter-Studien wird konsistent eine Quote von rund 60 % angeführt, in der sich der Patient im für ihn vorgesehenen Behandlungsfenster befindet. Außerhalb von Studien wird häufig berichtet, dass lediglich die Hälfte bis maximal 2/3 der Behandlungszeit auch tatsächlich im therapeutischen Bereich verbracht wird. In Summe sind die Patienten also zu mehr als 1/3 der Behandlungszeit entweder zu gering antikoaguliert, gleichbedeutend mit einer erhöhten Thrombosierungsgefahr, oder aber zu stark antikoaguliert, was einer erhöhten Blutungsgefahr gleichkommt [2]. Weiters tritt rund die Hälfte der schweren Blutungen im vorgesehenen Therapiebereich auf.

Arterielle Indikationen für den Einsatz von Antikoagulantien sind im Wesentlichen die Verschlussprophylaxe von venösen Bypässen, die Rezidivprophylaxe von peripheren arterio-arteriellen Embolien, sowie die Antikoagulation bei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Daten zu diesen Indikationen sind bislang nicht vorhanden.

Der Hintergrund für diesen Artikel ist die Beleuchtung von potenziellen Nutzen der neuen Antithrombotika in Bezug auf die erwähnten arteriellen Indikationen.

## ■ Periphere Venenbypässe

Es ist unbestritten, dass Patienten nach einer peripheren Bypassoperation langfristig eine Rezidivprophylaxe benötigen. Bei Bypässen mit autologem Venenmaterial wird laut

Eingelangt und angenommen am 2. Mai 2012

Aus der Angiologie-Ambulanz und Tagesklinik, Hanusch-Krankenhaus, Wien

**Korrespondenzadresse:** ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Mlekusch, Angiologie-Ambulanz und Tagesklinik, Hanusch-Krankenhaus, A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30; E-Mail: wolfgang.mlekusch@meduniwien.ac.at



Der Einsatz in den erwähnten „arteriellen Indikationen“ muss zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch off-label erfolgen, denn weder Zulassung für diese Indikationen noch Daten darüber sind vorhanden, obgleich im Tiermodell auch ein ausreichender Effekt auf arterielle Thrombosen vorhanden zu sein scheint. Im Einzelfall wird sicherlich vielfach über einen entsprechenden Einsatz nachgedacht und ist auch nach rationellen Gesichtspunkten sinnvoll, obgleich wir uns hinsichtlich der wissenschaftlichen Datenlage noch etwas in Geduld üben müssen.

### ■ Relevanz für die Praxis

Nach der Zulassung neuer Antithrombotika in der Prophylaxe und Behandlung der venösen Thromboembolie und als Antikoagulans bei Patienten mit Vorhofflimmern muss der Einsatz der neuen Antithrombotika in den erwähnten „arteriellen Indikationen“ noch off-label erfolgen.

Obgleich ein ausreichender Effekt auf arterielle Thrombosen vorhanden sein dürfte, könnte der Vorteil von fehlender Labor-Kontrollnotwendigkeit durch die zwingend notwendige Patienten-Compliance beeinträchtigt werden. Dezierte Studiendaten sind notwendig, um hier eine fundierte Entscheidungsgrundlage zu haben.

### ■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

1. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffatt K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133–6.
2. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 43–55.
3. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery: a randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 346–51.
4. Geraghty AJ, Welch K. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochran Database Syst Rev* 2011, Jun 15:CD000536.
5. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 1S–70S.
6. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J VascSurg* 2002; 35: 413–21.
7. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–27.

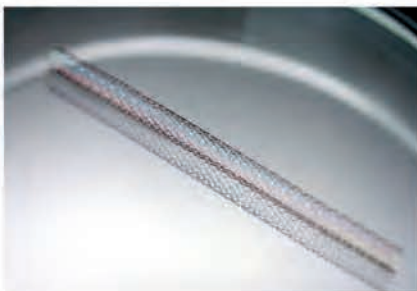
Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite:

**Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten.** Wirkstoff: Rivaroxaban. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 15 mg/20 mg Rivaroxaban. *Liste der sonstigen Bestandteile:* **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Macrogol (3350), Hypromellose, Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AX06. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile, klinisch relevante akute Blutungen, Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen bei Patienten: – die zugleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); – zur Behandlung der akuten Lungenembolie; – unter 18 Jahren oder mit künstlichen Herzklappen oder die zugleich mit Dronedaron behandelt werden, da keine Daten vorliegen. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten: – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min); – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die die potente CYP3A4-Hemmer sind; – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten; – mit erhöhtem Blutungsrisiko. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung erwogen werden. Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Augeneinblutungen, Tachykardie, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, abdominale und gastrointestinale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Postoperative Blutungen, Bluterguss. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Hämoptoe, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, kutane und subkutane Blutung, Hämarthrose, Einschränkung der Nierenfunktion, Unwohlsein, lokale Ödeme, Wundsekretion, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, Anstieg von konjugiertem Bilirubin. Häufigkeit nicht bekannt: Bildung eines Aneurysma spurium nach perkutaner Intervention, Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer 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: Dezember 2011

# 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.

---

# 7. Sailersymposium

## mit Workshop der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark

### in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie und der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

#### 21.–22. Juni 2012, Graz

**Akzeptierte Abstracts in alphabetischer Reihenfolge nach Erstautoren**  
**Kongressorganisation: Univ.-Ass. Dr. Thomas Gary, Graz**

---

#### **Erfassung der Lebensqualität von Patienten unter Langzeit-NMH-Therapie versus oraler Antikoagulation unter Selbstmessung**

*K. Belaj, T. Gary, G. Hackl, M. Derler, F. Hafner, H. Fröhlich, E. Pilger, M. Brodmann  
Medizinische Universität Graz*

**Einleitung** Niedermolekulare Heparine (NMH) stellen eine hoch-effektive Therapieoption zur Antikoagulation von Patienten dar. Aufgrund der Notwendigkeit der täglichen Selbstinjektionen und der damit verbundenen Belastungen werden diese Medikamente jedoch häufig nicht verordnet. Die Lebensqualität von antikoagulierten Patienten wurde bisher allerdings hauptsächlich bei oraler Antikoagulation (OAK) erhoben. Als Goldstandard diesbezüglich gelten Patienten mit Gerinnungsselbstmanagement. Das Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob die Lebensqualität von Patienten unter einer Therapie mit NMH signifikant schlechter ist als die Lebensqualität von oral antikoagulierten Patienten unter Selbstmanagement.

**Methoden** Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patienten unter einer Langzeittherapie mit NMH und 20 Patienten unter einer oralen Antikoagulation mit Gerinnungsselbstmanagement standen. Die Lebensqualität wurde anhand der beiden gut validierten Fragebögen „Duke Anticoagulation Satisfaction Scale“ (DASS) und „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication“ (TSQM) erhoben.

**Ergebnisse** Signifikante Unterschiede ergaben sich bei insgesamt 11 von 38 der gestellten Fragen. Die Patienten der NMH-Gruppe waren durch mögliche Blutungskomplikationen in der Ausübung körperlicher Aktivitäten, bei der Inanspruchnahme ärztlicher Betreuung sowie im Alltag insgesamt weniger eingeschränkt. Auch in der Nahrungsmittelauswahl und durch die physischen und psychischen Auswirkungen der Nebenwirkungen zeigten sich weniger Einschränkungen. Weiters waren sie mit der Dauer des Wirkungseintritts zufriedener und die Behandlung wirkte sich insgesamt weniger auf ihren Alltag aus. Hingegen waren die Patienten der OAK-Gruppe in Bezug auf die Schmerzhaftigkeit und Anwenderfreundlichkeit zufriedener. Auch glaubten sie den Grund ihrer Therapie besser verstanden zu haben.

**Schlussfolgerung** Die Therapie mit einem NMH ist im Vergleich zur OAK unter Selbstmessung für den Patienten zwar schmerzhafter und unbequemer in der Anwendung, bietet dafür jedoch in anderen Bereichen Vorteile. Wir schließen daraus, dass Patienten unter einer Therapie mit NMH keine schlechtere Lebensqualität aufweisen, als oral antikoagulierte Patienten unter Selbstmessung.

#### **Möglicher Zusammenhang zwischen Antiphospholipidantikörpern und erhöhtem BMI**

*K. Belaj, T. Gary, G. Hackl, R. Brucknerberger, F. Hafner, H. Fröhlich, E. Pilger, M. Brodmann  
Medizinische Universität Graz*

**Einleitung** Positive Antiphospholipidantikörper (APA) und Adipositas bzw. Metabolisches Syndrom sind beides unabhängige Risikofaktoren für venöse Thrombosen. Da auffällig ist, dass Patienten mit positiven Antiphospholipidantikörpern bzw. Antiphospholipidantikörpersyndrom häufig übergewichtig sind, wollten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI (Body-mass-Index) und Antiphospholipidantikörpern im Plasma mittels einer retrospektiven Studie untersuchen.

**Methoden** In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 1077 Patienten, die zwischen 2006 und 2010 nach stattgefundener venöser Thrombembolie (VTE) in der Gerinnungsambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz in Betreuung waren. Es wurden Lupusantikoagulans, Cardiolipin-Ak, Beta-2-Glykoprotein-1-Ak, Alter, Größe, Gewicht und BMI der Studienteilnehmer erhoben. Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen, es wurden Mittelwert, Median und Standardabweichungen mittels SPSS 17.0 errechnet.

Das Durchschnittsalter betrug 49,5 Jahre ( $\pm 17,1$ ), das Durchschnittsgewicht 77 kg ( $\pm 18,3$ ), die Durchschnittsgröße 168,1 cm ( $\pm 21,2$ ) und der durchschnittliche BMI 26,5 ( $\pm 5,9$ ). Insgesamt 105 Patienten wurden einmalig auf Lupusantikoagulans positiv getestet, 20 Patienten wurden mindestens 2× positiv auf LA getestet und 952 Patienten hatten gar keinen positiven Lupus-Inhibitor. Sieben der

getesteten Personen hatten rezidivierend positive Cardiolipin-Ak und weitere 3 Patienten hatten rezidivierend positive Beta-2-GP-1-Ak im Plasma.

**Ergebnisse** Patienten mit einmalig erhöhtem Lupusantikoagulans hatten einen signifikant höheren BMI ( $p = 0,0001$ ) und auch ein höheres Körpergewicht ( $p = 0,02$ ) im Vergleich zu Patienten ohne positivem Lupus-Inhibitor.

Bei den Patienten mit mehrmals positiv getestetem Lupus-Inhibitor fand sich keine statistische Signifikanz im Vergleich zu Patienten ohne positiven Lupus-Inhibitor (BMI  $p = 0,4$ , Körpergewicht  $p = 0,7$ ). Das Patientenkollektiv für die Testung von Cardiolipin-Ak und Beta-2-GP-1-Ak bei erhöhtem BMI war zu klein, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

**Schlussfolgerung** Der Grund, warum Patienten mit einmalig getestetem positivem Lupus-Inhibitor einen statistisch signifikant höheren BMI und höheres Körpergewicht hatten und Patienten mit mehrmals getestetem positivem Lupus-Inhibitor nicht, könnte darin liegen, dass nach einmalig getesteter Antiphospholipidantikörper-Positivität eine Therapie mit oralen Antikoagulantien eingeleitet wird. Eine Bestimmung des Lupus-Inhibitors ist unter oraler Antikoagulation nicht möglich. Die Antikoagulation wird in der Regel nicht mehr abgesetzt, um erneut auf APA-Positivität zu testen. Deswegen war auch die Anzahl der Personen mit mehrmals positiv getestetem Lupusantikoagulans sehr niedrig ( $n = 20$ ).

### Massive Pulmonary Embolism Caused by Internal Iliac Vein Thrombosis with Free Floating Thrombus Formation in the Inferior Vena Cava

M. Brodmann<sup>1</sup>, T. Garyl<sup>1</sup>, F. Hafner<sup>1</sup>, K. Tiesenhausen<sup>2</sup>, H. Deutschmann<sup>3</sup>, E. Pilger<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Angiology; <sup>2</sup>Division of Vascular Surgery; <sup>3</sup>Division of Vascular and Interventional Radiology, Medical University Graz

Nowadays compression ultrasound (CUS) is the golden standard for the routine diagnosis of deep venous thrombosis (DVT). The drawback of CUS is the low sensitivity concerning the diagnosis of isolated pelvic vein thrombosis, especially referring to isolated internal iliac vein and ovarian vein thromboses. Therefore MR venography has become a valuable alternative.

We present a 45 year old female patient with a massive pulmonary embolism (PE) with the indication for thrombolytic therapy due to severe right ventricular overload. We were not able to detect a DVT in this patient in the lower limbs with CUS. However, further DVT-work up by MR venography showed a free floating thrombus formation originating from the right internal iliac veins into the inferior vena cava. Due to the fact that this thrombus was free floating surgical removal of the thrombus was scheduled and performed successfully.

In some patients it might be important to look for so called rare causes of PE, even then when CUS of the lower limbs does not reveal any deep venous thromboses. The diagnostic procedure of choice for these patients seems to be MR phlebography, as with this procedure iliac and pelvic veins can be evaluated without radiation exposure.

### Percutaneous Transluminal Angioplasty versus Primary Stenting in Infrapopliteal Arteries in Critical limb Ischemia

M. Brodmann<sup>1</sup>, H. Froehlich<sup>1</sup>, A. Dorr<sup>1</sup>, T. Garyl<sup>1</sup>, F. Hafner<sup>1</sup>, H. Deutschmann<sup>2</sup>, R. H. Portugaller<sup>2</sup>, E. Pilger<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Angiology; <sup>2</sup>Division of Interventional Radiology, Medical University Graz

**Purpose** In endovascular recanalisation of infrapopliteal arteries, studies have already pointed out the value of balloon angioplasty but for stent implantation very few randomized controlled data exist so far.

We conducted a randomized prospective trial in patients with CLI comparing the effect of PTA versus primary stenting in infra-

popliteal arteries, concerning 1-year clinical benefit and reobstruction rate.

**Results** 54 patients were either randomized for primary stenting (balloon expandable stent) or PTA alone 33 patients were assigned to the PTA group, 21 patients to the Stent group. The whole follow up period of 12 months was completed by 46 patients. Improvement by at least one Rutherford classification was reached by a total of 33 (75.0%) of patients at month 12, 22 (81.5%) in the PTA group and 11 (64.7 %) in the Stent group. A complete ulcer healing at month 12 showed 21 (63.6%) of all patients, with a significantly higher percentage in patients treated with PTA alone (16 [80.0%] vs 5 [38.5%]).

50.0% of all patients showed significant re-obstruction over the follow-up period, 39.4% of the PTA and 66.7% of the stent group. At month 3 loss of primary patency was nearly equal in both groups (23.3% PTA vs 25.0% stent), but drifted apart with the duration of the follow-up period to the disadvantage of primary stenting (month 12 51.9% vs 64.7%). As for secondary patency rate at month 12 the stent group showed a worse secondary patency rate than the PTA group (52.9% vs 70.4%).

**Conclusion** From our own data we draw the conclusion that PTA alone with the application of modern hydrophilic balloon catheters is superior to primary stenting with balloon expandable stents in infrapopliteal arteries.

### Safety and Efficacy of Periprocedural Anticoagulation with Enoxaparin in Patients Undergoing Peripheral Endovascular Revascularisation

M. Brodmann<sup>1</sup>, A. Dorr<sup>1</sup>, F. Hafner<sup>1</sup>, T. Garyl<sup>1</sup>, H. Froehlich<sup>1</sup>, E. Kvas<sup>2</sup>, H. Deutschmann<sup>3</sup>, E. Pilger<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Angiology; <sup>2</sup>Independent Biostatistics; <sup>3</sup>Division of Interventional Radiology, Medical University Graz

**Background** Anticoagulation is used in endovascular procedures to prevent acute re-occlusion of the target vessel. Consecutive bleeding events are feared complications.

**Material and Methods** We performed a prospective, single center, open label phase III study comparing two different regimes of enoxaparin periinterventional to peripheral EVR stratified into a low and a high risk group according to the reocclusion-risk due to their vessel morphology.

**Results** 184 patients were analyzed, 44 patients in the low risk group and 140 in the high risk group.

Concerning the primary safety endpoint a total of 25 (13,59%) bleedings occurred until day 30, 5 of them in the low risk (11,36%) and 20 (14,29%) in the high risk group ( $p = 0.809$  for low vs high risk).

Concerning primary efficacy none of the patients showed an acute reocclusion until day 30. Concerning the second endpoint of prevention of chronic re-obstruction, at day 180 ABI has decreased in the low risk group from mean 0.94 at day 30 to mean 0.89 and from 1,28 at day 30 to 0.85 after 6 months in the high risk group. No significant reobstruction was found in the low risk group, whereas 5 significant reobstruction events were objectified in the high risk group.

**Conclusion** We conclude that LMWH either in a low dose or high dose regime during a peripheral EVR is safe concerning bleeding complications and acute reobstructions.

The longterm follow up showed no significant difference between our high and our low risk group concerning reobstruction.

## Silverhawk Atherectomy Versus Primary Old Balloon Angioplasty (POBA) in Femoropopliteal Stent Re-obstructions – a Randomized Controlled Pilot Trial

M. Brodmann<sup>1</sup>, P. Rief<sup>2</sup>, H. Froehlich<sup>1</sup>, A. Dorr<sup>1</sup>, T. Gary<sup>1</sup>, P. Eller<sup>1</sup>, F. Hafner<sup>1</sup>, H. Deutschmann<sup>2</sup>, E. Pilger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Angiology; <sup>2</sup>Division of Interventional Radiology, Medical University Graz

**Background** Due to intimal hyperplasia instant reobstruction in the femoropopliteal arterial segment is still an unsolved problem, even despite application of dual antiplatelet therapy in most patients for at least 3 months postprocedural. Different techniques have been discussed in case of reintervention to guarantee longlasting patency rate. The Silverhawk atherectomy device has been praised as at least equal to POBA in prevention of reobstruction in lower extremity interventions.

**Patients and Methods** We conducted a randomized controlled pilot trial comparing POBA and silverhawk atherectomy in patients with a first instant reobstruction in the femoropopliteal arterial segment. The procedures were performed by the same interventionalist, who had had adequate experience using the atherectomy device. All patients were on dual platelet therapy at least 7 days before the procedure and at least 3 months afterwards. To obtain measurements of intima media thickness (IMD) within the treated segment, as a parameter of recurrence of intimal hyperplasia, all patients showed up for a monthly duplex scan of the treated arterial segment. At every follow up visit ankle brachial index (ABI), laboratory parameters, Rutherford category and adverse events were recorded.

**Results** In a total 20 patients were included, 11 patients in the atherectomy device and 9 patients in the POBA arm. The mean age of the patients was  $72.2 \pm 5.3$  years, 6 were females and 14 male. IMD within the treated segment was statistically significantly elevated in all patients treated with the silverhawk device versus the patients treated with POBA ( $p < 0.05$ ). The differentiation in IMD started at month 2 (max IMD SH 0.178 mm vs IMD POBA 0.100 mm) with a spike at month 5 (max IMD SH 0.206 mm vs IMD POBA 0.145 mm). The values for mean IMD performed the same way. Concerning hemodynamic relevance ABI levels corresponded to the performance of IMD thickness.

**Conclusion** Although silverhawk atherectomy provides good results at first sight, in the midterm follow up of treatment of first instant restenosis it performed less well as treatment with POBA elevated by reoccurrence of intimal media hyperplasia.

## Seasonal Variation of Endothelial Function in Scleroderma Related and Idiopathic Raynaud's Phenomenon

F. Hafner, C. Fazekas, T. Gary, H. Froehlich, M. Brodmann  
Medical University Graz

**Introduction** Raynaud's phenomenon (RP) is characterised by a sudden acral pallor and subsequent reddish and/or livid discoloration, especially affecting the fingers. This disease has a broad geographic and seasonal volatile prevalence. RP can occur idiopathic without an underlying disease, this mostly affects young women. As a secondary form, RP can also be related to scleroderma. In early stages of scleroderma, RP may present the first and unique symptom of this connective tissue disease, but it has been proven that also endothelial damage and endothelial dysfunction are already present at these early stages. Our aim was to evaluate the presence of a seasonal variation of endothelial function among patients with scleroderma related and idiopathic RP.

**Methods** 52 patients with present RP (25 idiopathic and 27 scleroderma related RP patients) and 20 healthy subjects were included in the study. Endothelial function was evaluated by flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery once in the cold season (October until March) and once during summer-time (April until September). All FMD-measurements were performed according to the present guidelines by the same trained technician.

**Results** The mean FMD between the 2 measurements was  $3.9 \pm 3\%$  among scleroderma patients,  $4.6 \pm 4.6\%$  among idiopathic RP patients and  $5.5 \pm 2.4\%$  among the control subjects (n. s.). We observed a trend towards lower FMD-values during the cold season: scleroderma summer  $4.4 \pm 3.2\%$  vs winter  $3.4 \pm 4.4\%$ , idiopathic RP summer  $5.2 \pm 4.2\%$  vs winter  $4.0 \pm 6.5\%$ , and control subjects summer  $6.5 \pm 3.7\%$  vs  $4.5 \pm 6.5\%$ . This trend of lower FMD-values during the cold season was statistically not significant within these groups, but we observed a significant difference between mean summer- and winter FMD-values of the whole study group with values of  $5.3 \pm 3.8\%$  and  $3.9 \pm 4.9\%$  respectively ( $p = 0.029$ ).

**Discussion** Endothelial dysfunction has previously been proven in scleroderma patients. The method of flow-mediated dilatation by Celermajer showed a seasonal variation among the whole study group, independent to the underlying disease of RP, in idiopathic and scleroderma related forms. However, it is not proven, whether this reduction of FMD is also associated with an indeed decrease of endothelial function. If FMD is considered as a parameter of endothelial function in future studies, it seems essential to define the point of time of FMD-measurement.

## Flow-Mediated Dilatation and Brachial Intima-Media Thickness and the Long-Term Cardiovascular Risk after Percutaneous Revascularization in Peripheral Arterial Disease

A. Kieninger, F. Hafner, G. Seino, T. Gary, H. Froehlich, E. Pilger, M. Brodmann  
Medical University Graz

**Aims** Peripheral arterial disease (PAD) is associated with an increased cardiovascular risk, which is not limited to restenosis after endovascular revascularization, but also applies to myocardial infarction, stroke and vascular death. Decreased flow-mediated dilatation (FMD) and enlarged intima-media thickness (IMT) are proven markers for functional and structural vascular damage respectively, both correlated with an increased cardiovascular risk. However, there is no data regarding these parameters and subsequent long-time cardiovascular events after percutaneous revascularization in PAD patients.

Between 2002 and 2004 we conducted a restenosis-trial which included 128 consecutive patients with PAD in Fontaine stage IIb after percutaneous revascularization of iliac and femoropopliteal arteries. We were able to prove enlarged brachial intima-media thickness (B-IMT) as an independent risk factor for restenosis within a follow up of 12 months. In contrast to the B-IMT results, this study could not prove a correlation between FMD and restenosis.

The aim of our study was to evaluate the long-term cardiovascular risk after percutaneous revascularization and the association between these two markers, B-IMT and FMD, and subsequent cardiovascular events.

**Methods and Results** Between January and October 2011 we evaluated the appearance of cardiovascular events among all 128 patients from the mentioned restenosis-trial. We conducted a telephone interview and collected all necessary data regarding cardiovascular events, cardiovascular risk and concomitant therapy. Cardiovascular events include cardiovascular death, death independent from cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke and amputation. Statistics were calculated by a linear and univariable logistic (IMT, FMD) regression model. Statistical significance was assumed for p-values below 0.05. The study was approved by the local ethics committee.

The mean age of patient cohort during inclusion in the previous trial was (mean  $\pm$  SD)  $66.5 \pm 10.9$  years. The follow-up after the revascularization of peripheral arteries during the preceding restenosis trial was  $8.8 \pm 0.7$  years. Thirty-six patients (28.1%) were smokers, 27 patients (21.1%) were non-smokers and 65 out of 128 (50.8%) were former smokers. A total of 57 patients (44.5%) were suffering from diabetes mellitus, 103 patients (80.5%) from hyperlipidemia and 103 patients (89.9%) from arterial hypertension.

Mean values for FMD and B-IMT at study entry were  $3.53 \pm 3.55\%$  and  $0.29 \pm 0.14$  mm respectively. IMT was significantly associated

to overall death ( $p = 0.037$ ) and vascular causes of death ( $p = 0.016$ ). In addition, a correlation between IMT and any cardiovascular event ( $p = 0.029$ ) was observed. In contrast to these data, we could not observe a statistically significant correlation between FMD and cardiovascular events ( $p = 0.361$ ) or cardiovascular death (0.303).

**Conclusions** We observed a correlation between the brachial IMT and subsequent cardiovascular events in PAD-patients, who had already undergone endovascular revascularization. The IMT may thus be regarded as an independent risk factor. In contrast to these results, we could not prove a correlation between FMD and cardiovascular events in a longer observation period after endovascular therapy. The lacking predictive value of FMD may be related to the broad vascular damage observed in PAD-patients.

### Periodontal Treatment Decreases Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) Concentrations and Increases the Plasma L-Arginine/ADMA Ratio in Patients with Severe Periodontitis

C. König, G. Wimmer, A. Meinitzer, F. Hafner, R. Gasser, M. Brodmann, E. Pilger, G. Seino  
Medical University Graz

**Purpose** Epidemiologic data support the hypothesis that poor oral health and tooth loss increase the risk for cardiovascular disease. Periodontitis has been associated with endothelial dysfunction and periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. The mechanisms by which periodontal disease impairs endothelial function are not well understood. The purpose of study was to elucidate if altered concentrations of L-arginine and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA may contribute to vascular impairment in patients with severe periodontitis.

**Methods** Patients with severe periodontitis were eligible for participation in the study. Healthy volunteers matched for age and sex served as controls. Severe periodontitis was treated including both mechanical and pharmacological therapy according to published guidelines. Plasma concentrations of L-arginine and ADMA were studied at baseline and three months after end of treatment.

**Results** L-arginine concentrations were significantly lower in patients with periodontal disease before treatment when compared to healthy controls ( $70.3 \mu\text{mol/l} \pm 13.4$  vs  $79.4 \mu\text{mol/l} \pm 19.7$ ;  $p = 0.04$ ). ADMA concentrations were similar in both groups at baseline ( $0.65 \mu\text{mol/l} \pm 0.08$  in patients with periodontitis vs  $0.64 \mu\text{mol/l} \pm 0.08$  in controls;  $p = 0.56$ ). The L-arginine/ADMA ratio was lower in patients with periodontal disease ( $109.3 \pm 20.9$  vs  $126.1 \pm 32.5$ ;  $p = 0.02$ ).

On regression analysis using age, sex, smoking status, BMI and HDL-C as covariates the difference of the L-arginine/ADMA ratio in patients and controls remained significant.

Three months after treatment L-arginine concentrations and the L-arginine/ADMA ratio significantly increased (from  $70.6 \mu\text{mol/l} \pm 13.5$  to  $87.8 \mu\text{mol/l} \pm 15.7$ ;  $p < 0.01$  for L-arginine and from  $109.3 \pm 21.3$  to  $143.9 \pm 27.9$ ;  $p < 0.01$  for L-arginine/ADMA ratio). ADMA concentrations significantly decreased from  $0.65 \mu\text{mol/l} \pm 0.08$  to  $0.62 \mu\text{mol/l} \pm 0.08$ ;  $p = 0.01$ .

**Conclusions** Treatment of severe periodontitis reduces ADMA concentrations and increases L-arginine concentrations and the L-arginine/ADMA ratio which may contribute to improvement of endothelial dysfunction.

### Intraarterial Platelet Reactivity and its Possible Influence on Development of Reobstruction in the Superficial Femoral Artery After Percutaneous Transluminal Angioplasty

K. Belaj, C. Rodler, K. Steidl, F. Prüller, R. Raggam, F. Hafner, H. Froehlich, E. Pilger, M. Brodmann, T. Gary  
Medical University Graz

**Background** Inhibition of platelet reactivity with aspirin is standard therapy after percutaneous intervention (PTA) in peripheral arteries. Nevertheless reobstruction rate especially in the superficial femoral artery (SFA) is high. Interaction of activated platelets and the endothelium in the region of intervention could be one reason for this fact. We therefore conducted a prospective study evaluating the platelet reactivity measured in the region of percutaneous intervention and its possible influence on the development of reobstruction after PTA.

**Material and Methods** A total of 45 patients were included in this prospective study. Arterial blood was taken in the PTA region immediately after intervention of the SFA. Platelet function was performed on a Lumi-Aggregometer (Chronolog 700, Chronolog Corp., Havertown, PA) using collagen (2 mg/ml) in standard concentrations and results were analyzed using the Aggrolink 8.1.2.2 software package (Chronolog). After 3, 6, 12, and 24 months duplex sonography was performed and reobstruction rate was evaluated.

**Results** A total of 12 patients developed a hemodynamically relevant reobstruction in the PTA region during the 24 months follow up period. Platelet reactivity induced with collagen was higher in patients developing reobstruction compared to patients without reobstruction (amplitude mean  $\pm$  SD  $30.8 \pm 36.9$  vs  $22.0 \pm 35.9$ ; slope mean  $\pm$  SD  $59.2 \pm 23.7$  vs  $49.2 \pm 26.2$ ; AUC mean  $\pm$  SD  $253.5 \pm 293.3$  vs  $177.3 \pm 296.4$ ), however the difference was not statistically significant ( $p = 0.48, 0.24, 0.45$ ).

**Conclusion** There are statistically not significant differences in the collagen induced platelet reactivity in patients developing reobstruction after PTA in the SFA region. Whether this might influence development of reobstruction must be evaluated in further studies.

## Autorenindex (nur Erstautoren)

|                  |             |
|------------------|-------------|
| <b>B</b>         |             |
| Belaj K. ....    | 12 (2×)     |
| Brodmann M. .... | 13 (3×), 14 |
| <b>H</b>         |             |
| Hafner F. ....   | 14          |

|                   |    |
|-------------------|----|
| <b>K</b>          |    |
| Kieninger A. .... | 14 |
| König C. ....     | 15 |
| <b>R</b>          |    |
| Rodler C. ....    | 15 |

# Fallbericht: TVT – Ist der Kompressionsultraschall immer ausreichend?

T. Gary, K. Belaj, M. Brodmann

Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

## ■ Fallpräsentation

Eine 31-jährige Patientin wird wegen Schwellung inguinal links von einem Sanatorium 2 Tage nach Sektio an einer internistischen Notaufnahme vorgestellt. Aufgrund eines hochpathologischen D-Dimer-Tests wird der Verdacht auf eine Beinvenenthrombose (TVT) bei der Patientin gestellt. Sie klagt über keinerlei Dyspnoe aber Schmerzen und Schwellung im Bereich der linken Leiste sowie im Bereich der Sektiewunde.

Als zusätzliche TVT-Risikofaktoren zur rezent stattgehabten Sektio bestand bei der Patientin während der abgelaufenen Schwangerschaft eine Zervixinsuffizienz mit deutlich eingeschränkter Mobilität. Während dieser Phase der deutlich eingeschränkten Mobilität wurde jedoch vom betreuenden Facharzt eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparinpräparat (NMH) in Hochrisikoprophylaxedosierung durchgeführt. Dieselbe Prophylaxe wurde auch postsektional fortgeführt.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung an der Notaufnahme war die Patientin hämodynamisch stabil mit einem Blutdruck von 117 mmHg systolisch und einer Herzfrequenz von 90/Minute. Die Sauerstoffsättigung der Patientin war unauffällig.

In der aufgrund des pathologischen D-Dimers durchgeführten Ultraschalluntersuchung zeigte sich an beiden Beinen ein unauffälliger Befund in der Kompressionsultraschalluntersuchung, wobei jedoch in beiden Venae femorales communes ein Verlust der Atemmodulation objektiviert werden konnte. Dieser Befund wurde durch eine Kompression der Beckengefäße durch den nach wie vor deutlich vergrößerten Uterus erklärt. Die Beckengefäße der Patientin sowie die Vena cava inferior (VCI) der Patientin waren aufgrund der rezenten OP-Wunde nach Sektio sowie aufgrund des nach wie vor vergrößerten Uterus nicht suffizient beurteilbar.

Da jedoch eine vorgeschaltete venöse Thrombose als Ursache für die Beschwerden und den Verlust der Atemmodulation der Venae femorales communes nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurde einerseits eine sofortige Antikoagulation mit NMH in therapeutischer Dosierung eingeleitet und andererseits auch zur weiteren Abklärung hinsichtlich einer Beckenvenenthrombose eine MR-Venographie bei der Patientin durchgeführt. Es zeigte sich eine ausgeprägte Thrombose im Bereich der VCI fortgeleitet in die linke Beckenetape (Abb. 1). Weiters zeigte sich eine auf Basis dieser Thrombose bereits stattgehabte segmentale Pulmonalarterienembolie (PAE) als bereits abgelaufenes thromboembolisches Geschehen.

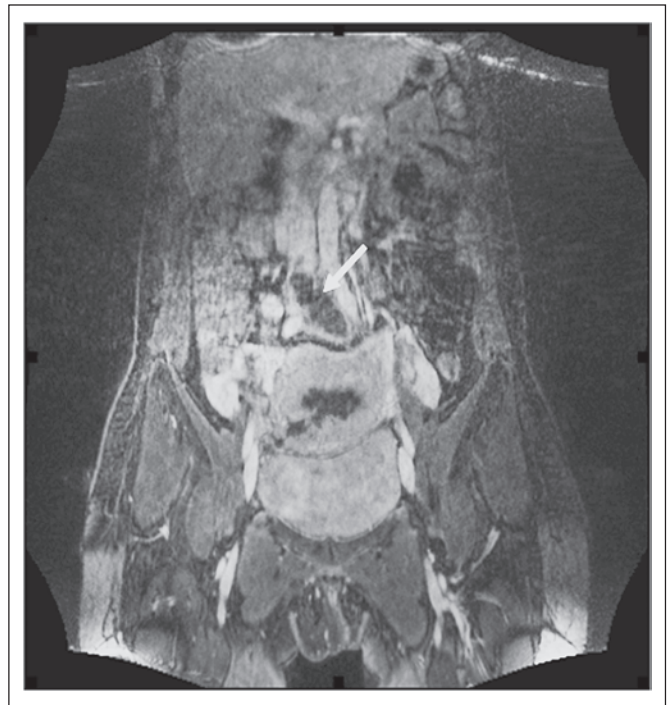


Abbildung 1: Thrombose der VCI in die linke Beckenetape fortgesetzt

Aufgrund des massiven venös-thrombotischen Befundes wurde zum sicheren Schutz vor einer möglicherweise tödlichen neuerlichen PAE bei der Patientin über einen jugulären Zugang ein VCI-Filter implantiert. Die therapeutische Antikoagulation der Patientin mit NMH wurde über insgesamt 6 Wochen fortgesetzt und der VCI-Filter für diesen Zeitraum belassen. Nach 6 Wochen wurde bei der Patientin eine Kontroll-MR-Venographie durchgeführt. In dieser zeigte sich eine sehr gute Rekanalisation der VCI sowie der Beckenetape links (Abb. 2). Der Filter war frei von thrombotischen Einlagerungen, sodass dieser nun entfernt werden konnte. Die Antikoagulation wurde bei der Patientin für weitere 9 Monate fortgesetzt. Bei sehr guter Rekanalisation der tiefen Leitvenen konnte die Antikoagulation nach dieser Zeit abgesetzt werden.

## ■ Diskussion

Der Kompressionsultraschall ist in den meisten Fällen zur Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose ausreichend. Bei Patienten mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für eine TVT und unauffälligem Kompressionsultraschall ist aber speziell bei Verdacht auf eine vorgeschaltete Thrombose im Becken- und Bauchbereich eine weiterführende Bildgebung zur Abklärung indiziert.



Abbildung 2: Minimaler Restthrombus nach Antikoagulation

Als mögliche Alternative zur CT-Untersuchung, die mit einer Strahlenbelastung einhergeht, wurde in den vergangenen Jahren auch immer mehr die MR-Venographie zur weiteren Gefäßbildgebung gewählt. Sie geht ohne Belastung durch radioaktive Strahlung einher und bietet hohe Bildqualität.

Speziell die bei dieser Patientin gewählte Therapiestrategie mit Setzung eines VCI-Filters ist zu diskutieren. Die klassische VCI-Filterindikation, die auch in den rezenten ACCP-Guidelines 2/2012 neuerlich betätigt wurde, ist eine perioperative Situation bei frischer proximaler TVT. In dieser

perioperativen Phase ist eine therapeutische Antikoagulation der Patientin aufgrund des Blutungsrisikos nicht möglich. Diese typische Indikation bestand bei unserer Patientin nicht. Trotzdem entschied man sich für die Implantation eines Filters, da die Embolisation des Thrombusmaterials mit einer möglicherweise letalen PAE vergesellschaftet gewesen wäre. Zur Verhinderung dieser wurde der VCI-Filter implantiert.

Unter der mehrwöchigen therapeutischen Antikoagulation mit NMH kam es zu einer sehr guten Rekanalisation des tiefen Leitvenensystems der Patientin. Die Filterentfernung 6 Wochen nach Filtersetzung konnte komplikationslos durchgeführt werden. Eine weiterführende Antikoagulation mit NMH war ebenso komplikationslos und konnte nach 9 Monaten, da die VTE in einer klaren Risikosituation stattgefunden hat, auch wieder beendet werden. Von einer kürzeren Antikoagulation wurde aufgrund des massiven Befundes Abstand genommen.

### ■ Zusammenfassung

- Die MR-Venographie stellt eine gute Bildgebungsmöglichkeit bei Verdacht auf venös thrombotische Einlagerungen in Becken- und Bauchbereich dar, die im Ultraschall nicht gut zur Darstellung kommen.
- Bei wenigen ausgewählten Patienten kann auch eine VCI-Filterimplantation zum Embolieschutz bei ausgeprägtem venös thrombotischen Geschehen sinnvoll sein.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Gary  
Klinische Abteilung für Angiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
A-8036 Graz  
Auenbruggerplatz 15  
E-Mail: thomas.gary@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4 und zum Beitrag auf Seite 30:

**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 lumenerweiternde Therapie nicht möglich oder erfolglos ist. **Gegenanzeigen:** Pridax ist kontraindiziert bei – Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der sonstigen Bestandteile, – Patienten mit hämodynamisch wirksamen Herzrhythmusstörungen, – Patienten mit nicht hinreichend behandelter Herzinsuffizienz, – Patienten mit nicht hinreichend behandelter koronarer Herzkrankheit, – Myocardinfarkt bzw. Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn, – schweren hypotonen Zuständen, – Patienten, bei denen klinisch bzw. radiologisch der Verdacht auf ein akutes Lungenödem besteht und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei denen anamnestisch ein Lungenödem aufgetreten ist, – schwerer chronisch obstruktiver (COPD) oder venookklusiver Lungenerkrankung (PVOD), – disseminierten Lungeninfiltrationen, – Patienten mit Zeichen einer akuten Leberschädigung (erhöhte Transaminasen oder gamma GT) oder mit bekannter schwerer Leberschädigung, – wenn Blutungskomplikationen zu erwarten sind (frische Magen-Darm-Geschwüre, Polytrauma), – Mitralklappenstenose und/oder -insuffizienz, – der postpartalen Phase, – Schwangerschaft und Stillzeit, – Patienten mit verpflichtender Alkoholkarenz, – Kindern und Jugendlichen. Weiters gelten die allgemeinen Gegenanzeigen der Infusionstherapie, wie dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödem, 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:** 30.01.2012 **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.**

# Therapieindikation für Rivaroxaban anhand der EINSTEIN-Daten

E. Minar

## ■ Einleitung

Die Standardtherapie der venösen Thromboembolie (VTE) besteht aus der Akuttherapie mit (meist niedermolekularem) Heparin und – sofern keine Kontraindikation besteht bzw. eine Indikation zur Weiterführung der Therapie mit dem niedermolekularen Heparin wie bei Patienten mit maligner Erkrankung – in der überlappenden Einstellung auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Obwohl diese Therapie unter optimalen Bedingungen sehr wirksam und auch relativ sicher ist, ergeben sich im klinischen Alltag doch häufig Probleme. Das Hauptproblem ist sicherlich der enge therapeutische Bereich der Vitamin-K-Antagonisten mit dem konsekutiven Risiko eines thromboembolischen Rezidiv-Ereignisses (bei zu wenig intensiver Gerinnungshemmung) bzw. einer Blutungskomplikation (bei zu intensiver Antikoagulation). Dies erfordert ein regelmäßiges und insbesondere initial sehr kurzfristiges Monitoring, um die Intensität der Antikoagulation im therapeutischen Bereich entsprechend einer INR zwischen 2 und 3 einzustellen. Allerdings ist der individuelle Tagesbedarf zur Erreichung und Einhaltung dieses Bereiches sehr unterschiedlich und hängt von verschiedenen – teilweise auch unbekannten – Faktoren ab. Dazu gehören vor allem Begleiterkrankungen, Ko-Medikationen, Nahrungszusammensetzung sowie auch genetisch bedingte Unterschiede in Pharmakodynamik bzw. Pharmakokinetik. Trotz der durchgeführten Kontrollen befindet sich die Intensität der Antikoagulation bei den im klinischen Alltag betreuten Patienten nur zu maximal 50 % der Zeit im therapeutischen Bereich, was natürlich entsprechende Konsequenzen für die Wirksamkeit sowie insbesondere das Risiko dieser Therapie hat. In Studien liegt die Häufigkeit an schweren Blutungen bei Patienten mit VTE bei ca. 1–2 % pro Jahr. Somit steht dem Nutzen der Langzeitantikoagulation mit VKA – die nach einer VTE empfohlene Dauer beträgt in Abhängigkeit von verschiedenen individuellen Faktoren und einer davon abhängigen Nutzen-Risiko-Evaluation zwischen 3 Monaten und einer lebenslangen Therapie – das Risiko schwerer Blutungskomplikationen gegenüber. Daher wurde nach Therapiealternativen in Form neuer Antithrombotika gesucht, durch welche eine notwendige Antikoagulantientherapie sowohl in der Akut- als auch Langzeittherapie einfacher und sicherer gemacht werden sollte. Von diesen neuen oralen Antikoagulantien wurden vor allem Faktor-Xa-Hemmer sowie direkte Thrombininhibitoren im Rahmen großer Studien bei verschiedenen Indikationen untersucht. Einer der Hauptunterschiede zu den VKA liegt in der selektiven Inhibierung nur eines Gerinnungsfaktors, darüber hinaus wird nicht die Synthese der inaktiven Vorstufe, sondern der aktivierte Gerinnungsfaktor selbst gehemmt. Dies führt zu einem rascheren Wirkungseintritt und einer besseren Steuerbarkeit. Die in den Studien dokumentierten Ergebnisse haben bereits zur Zulassung einiger der neuen Antithromboti-

ka in bestimmten Indikationen geführt. In der Akut- und Langzeittherapie der Venenthrombose ist bisher in Österreich allerdings nur Rivaroxaban zugelassen.

## ■ Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein hochselektiver und reversibler direkter FXa-Inhibitor mit einer hohen Bioverfügbarkeit von 80–100 % nach oraler Applikation. Bei der höheren Dosierung von 20 mg ist die orale Bioverfügbarkeit wegen der eingeschränkten Resorption etwas niedriger, sodass 15-mg- und 20-mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollten. Rivaroxaban wird zu ungefähr 2/3 metabolisiert und inaktiviert, wobei dann jeweils eine Hälfte davon über die Niere bzw. die Faeces ausgeschieden wird. Ein Drittel wird unverändert direkt über die Niere ausgeschieden, somit beträgt der klinisch relevante Anteil der renalen Elimination des Rivaroxaban etwa 33 %, weil die renale Elimination der unwirksamen Metaboliten pharmakodynamisch nicht relevant ist.

Rivaroxaban wurde zunächst im Rahmen des RECORD-Studienprogramms zur Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft- oder Kniegelenks-TEP untersucht, wobei in den Studien die Überlegenheit des Rivaroxaban gegenüber einer Prophylaxe mit Enoxaparin dokumentiert werden konnte. Daher wurde die Substanz zunächst in dieser Indikation in einer Dosierung von 10 mg zugelassen.

In weiterer Folge wurde unter dem Namen EINSTEIN ein globales klinisches Entwicklungsprogramm zur Therapie der VTE mit Rivaroxaban entwickelt.

Das EINSTEIN-Programm umfasst 3 voneinander getrennte Studien: In der EINSTEIN-DVT-Studie wurde die Initialbehandlung und frühe Erhaltungstherapie – für 3, 6 oder 12 Monate – der tiefen Beinvenenthrombose untersucht. EINSTEIN-PE ist die im Design idente Schwesterstudie für die Indikation Pulmonalembolie (PE). Beide Studien wurden offen mit geblinder Endpunkt-Evaluation geführt, wobei als primäres Studienziel die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban bezüglich des kombinierten Endpunktes aus rezidivierender symptomatischer VTE bzw. VTE-bedingtem Tod im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie – niedermolekulares Heparin gefolgt von VKA – nachgewiesen werden sollte. Vor dem Hintergrund der Erfahrung aus früheren Studien mit anderen Substanzen – vor allem der van-Gogh-PE-Studie – wurde in der Initialtherapie für die ersten 3 Wochen eine höhere Dosis gewählt. Diese anhand von 2 Dosisfindungsstudien gewählte Dosis betrug zunächst 2× täglich 15 mg (entsprechend einer Tagesdosis von 30 mg) für die ersten 3 Wochen und in weiterer Folge 20 mg/die. Im Kontrollarm erhielten die Pati-

enten 2× täglich 1 mg/kg Körpergewicht Enoxaparin für mindestens 5 Tage und es erfolgte eine überlappende Einstellung auf VKA (innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung). Bei INR-Werten > 2 an 2 konsekutiven Tagen wurde das Enoxaparin abgesetzt, der Zielbereich für die INR lag zwischen 2 und 3.

In EINSTEIN-Extension wurde nach abgeschlossener Initialtherapie doppelblind eine verlängerte Erhaltungstherapie mit 20 mg Rivaroxaban 1× täglich für eine Behandlungsdauer von 6 oder 12 Monaten mit Placebo verglichen.

## ■ EINSTEIN-DVT und Einstein-Extension

Beide Studien wurden im Dezember 2010 gemeinsam publiziert [1]. EINSTEIN-DVT randomisierte 3449 Patienten mit TVT ohne symptomatische PE: 1731 erhielten Rivaroxaban und 1718 Enoxaparin, gefolgt von VKA. Der INR-Wert war bei 58 % aller Bestimmungen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein Wiederauftreten von venösen Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht-tödliche PE). Dieser Endpunkt wurde unter Rivaroxaban bei 36 (2,1 %) von 1731 Patienten und unter VKA bei 51 (3,0 %) von 1718 Patienten erreicht. Rivaroxaban war somit nicht-unterlegen wirksam (Hazard Ratio 0,68; 95 %-CI: 0,44–1,04;  $p < 0,001$ ). Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen zusammen mit klinisch relevanten „Non major“-Blutungen) ereignete sich in beiden Gruppen bei 8,1 %. Bezüglich des klinischen Netto-Benefits (Summe aus Rezidiv-Thromboembolierate plus Häufigkeit der schweren Blutungen) war Rivaroxaban (2,9 %) der Therapie mit Enoxaparin/VKA (4,2 %) überlegen (HR 0,67; 95 %-CI: 0,47–0,95;  $p = 0,03$ ).

In der doppelblinden EINSTEIN-Extension-Studie wurde untersucht, ob Patienten, die wegen einer VTE bereits eine Antikoagulantientherapie für 6–12 Monate erhalten hatten, von einer Weiterführung der Therapie über weitere 6–12 Monate profitieren. Dazu wurden 1197 Patienten nach der abgeschlossenen Akuttherapie in 2 Gruppen randomisiert. 602 Patienten erhielten 20 mg Rivaroxaban, 594 wurden in die Placebogruppe randomisiert. Rivaroxaban war überlegen wirksam (8 Ereignisse [1,3 %], vs. 42 unter Placebo [7,1 %]; HR 0,18; 95 %-CI: 0,09–0,39;  $p < 0,001$ ). Dieser 82%-igen relativen Risikoreduktion stand ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko schwerer Blutungen gegenüber (4 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe gegenüber keinem unter Placebo;  $p = 0,11$ ). Nimmt man allerdings die klinisch relevanten „Non-Major“-Blutungen hinzu, war der Unterschied signifikant.

## ■ EINSTEIN-PE

In dieser – rezent präsentierten und gleichzeitig im NEJM [2] publizierten – multinationalen (263 Zentren in 38 Ländern) Studie wurden 4832 Patienten mit PE mit/ohne gleichzeitige TVT randomisiert zu Rivaroxaban bzw. Standardtherapie (Dosis siehe oben bei EINSTEIN-DVT). Die Behandlungsdauer wurde – wie in EINSTEIN-DVT – vom Studienarzt festgelegt: so erhielten 57 % der Patienten eine Therapie über 6 und 37 % über 12 Monate. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein symptomatisches Rezidiv der VTE, der primäre

Sicherheitsendpunkt war eine schwere oder klinisch relevante Blutung kleineren Ausmaßes. Um sicher zu gehen, dass die Sequenz aus 3 Wochen 2× 15 mg gefolgt von 1× 20 mg insbesondere für die PE ausreichend wirksam ist, erhielten die ersten 400 Patienten der EINSTEIN-PE-Studie nach 3 Wochen eine Perfusions-Szintigraphie zur Kontrolle.

Es traten 50 Ereignisse (= 2,1 %) im Rivaroxaban- sowie 44 Ereignisse (1,8 %) im Standardarm auf (HR 1,12; 95 %-CI: 0,75–1,68). Auch im Rahmen verschiedener Subgruppenanalysen gab es keine Unterschiede. Der primäre Sicherheitsendpunkt trat bei 10,3 % der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 11,4 % im Standardarm auf (HR: 0,90; 95 %-CI: 0,76–1,07;  $p = 0,23$ ). Eine schwere Blutung war im Rivaroxaban-Arm mit 26 Patienten (1,1 %) signifikant geringer (HR: 0,49; 95 %-CI: 0,31–0,79;  $p = 0,003$ ) als im Standardarm (52 Patienten; 2,2 %). Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine Therapie mit einer fixen Dosis von Rivaroxaban einer Standardtherapie in der Initial- und Langzeittherapie der PE nicht unterlegen war bei potenziell verbessertem Nutzen-Risiko-Profil.

Im Rahmen der Präsentation der Daten anlässlich des ACC im März 2012 in Chicago, USA, wurden vom Studienleiter Prof. Büller, Amsterdam, Niederlande, auch gepoolte Daten aller 3 EINSTEIN-Studien präsentiert. Dabei zeigte sich eine Reduktion der schweren Blutungen um 46 % ( $p = 0,0018$ ).

## ■ Diskussion

Wie die Daten des EINSTEIN-Studienprogramms zeigen, bietet sich mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban ein einfacher Single-Drug-Ansatz für die Akuttherapie sowie für die weitere Sekundärprophylaxe der VTE an.

Aufgrund der Daten von EINSTEIN-DVT sowie EINSTEIN-Extension wurde Rivaroxaban – als bisher einziges neues Antithrombotikum – in der Akuttherapie und verlängerten Sekundärprophylaxe Ende 2011 in Europa zugelassen. Dabei ist interessant, dass über die in den Studien getesteten Dosierungen hinaus zusätzlich eine reduzierte Dosis von einmal 15 mg für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz – d. h. für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 49 ml/min bis 15 ml/min – zugelassen wurde.

Die wesentlichen Vorteile des neuen Therapieregimes bestehen darin, dass (1.) die Behandlung von Beginn an oral erfolgen kann, (2.) keine Laborkontrollen und Dosisanpassungen erforderlich sind und (3.) sich bei allfälligen Interventionen/Operationen die Unterbrechung der Antikoagulation wesentlich einfacher gestaltet als unter VKA.

Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass wegen der Vorteile der neuen Antikoagulantien eine entsprechende Anpassung der Richtlinien zur Dauer der Sekundärprophylaxe erfolgen und in Zukunft eine längere Therapiedauer bei VTE empfohlen wird. Angesichts des hohen Rezidivrisikos nach Absetzen der Antikoagulantientherapie insbesondere nach idiopathischer VTE wird ja seit Langem der Stellenwert einer verlängerten Sekundärprophylaxe diskutiert. Derzeit ist natürlich noch un-

klar, ob durch eine allfällige Dosisreduktion im Rahmen der verlängerten Sekundärprophylaxe ein noch besseres Nutzen/Risiko-Verhältnis erreicht werden kann.

Einer der größten Vorteile der neuen Antikoagulantien im Vergleich zur VKA-Therapie ist die Tatsache, dass kein regelmäßiges Monitoring erforderlich ist. Die Effektivität und Sicherheit konnten – neben den EINSTEIN-Studien – auch in zahlreichen anderen Studien bestätigt werden. Dennoch gibt es natürlich außerhalb der problemlosen täglichen Anwendung Situationen, in denen die Möglichkeit eines Monitorings wünschenswert ist, wie z. B. beim Auftreten einer Blutungskomplikation. Derzeit sind bereits Tests in Entwicklung, und ein allenfalls erforderliches Monitoring sollte in Kürze in allen größeren Labors möglich sein.

Außerhalb der streng überwachten klinischen Studien ist natürlich die Compliance der Patienten ein potenzielles Problem. Im Gegensatz zur Therapie mit VKA resultiert wegen der kurzen Halbwertszeit bereits bei kurzzeitigem Pausieren (Vergessen etc.) der Medikamenteneinnahme ein Wirkungsverlust mit einem insbesondere initial erhöhten Rezidivrisiko.

Problematisch ist natürlich auch die Tatsache, dass gegenwärtig für die neuen Substanzen kein spezifisches Antidot verfügbar ist, obwohl sich hier die relativ kurze Halbwertszeit als vorteilhaft darstellt. Im Falle einer schwerwiegenden Blutung sind jedenfalls das Absetzen des Medikaments sowie die Gabe von Gerinnungsfaktoren und/oder Gefrierplasma derzeit die einzigen Optionen. Die Möglichkeit der direkten Antagonisierung ist wünschenswert, entsprechende Produkte sind gegenwärtig in Entwicklung.

#### Literatur:

1. EINSTEIN Investigators. Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
2. EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Erich Minar

Abteilung Angiologie

Univ.-Klinik für Innere Medizin II

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der vierten 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.****

# Kongressbeiträge zur 43. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie

## 29.9.–1.10. 2011, Eisenstadt

### ■ Gefäßchirurgie bei älteren Menschen

**P. Polterauer (Wien)**

Die Ergebnisse der operativen Therapie der Karotisstenose bei > 80-Jährigen zeigen im internationalen Vergleich Mortalitätsraten (MR) zwischen 0,6 % [O'Hara PJ et al., J Vasc Surg 1998] und 1,6 % [Treimann RL et al., Ann Vasc Surg 1992]. Die permanente zentralneurologische Defizitrate (PZND) betrug beim ersten 2,7 %, beim zweiten 1,6 %. Die kombinierte SD-Rate lag somit um 3 %. An der Klinischen Abteilung für Gefäßchirurgie der Medizinischen Universität Wien wurden in 5 Jahren 523 Patienten im Stadium I und II mit einer Karotis-TEA mit Patchplastik behandelt. Bei den < 70-Jährigen (n = 267) war die 30-Tage-Mortalität null, das PZND bei 0,4 % und die kombinierte SD-Rate bei 0,4 %. Bei den 70–80-Jährigen (n = 214) betrug die 30-Tage-MR 0,9 %, das PZND 0,9 %, die kombinierte SD-Rate 1,4 %, bei den > 80-Jährigen (n = 42) war die 30-Tage-MR 2,4 %, das PZND 2,4 % und die kombinierte SD-Rate 2,4 %.

Bezüglich Arterienverschlüsse im Bereich der unteren Extremitäten wurden in 10 Jahren 937 Patienten mittels femoro-distalen Bypassoperationen versorgt. 78 % der Behandelten waren < 75 Jahre alt, 22 % waren älter. Mithilfe eines Cox-Modells konnten 2 signifikante Risikofaktoren für die Mortalität errechnet werden: Alter von > 75 Jahren (p = 0,001) und/oder ein kardiales Risiko (p = 0,033). Die Mortalität betrug bei den < 75-jährigen Patienten 1,9 %, bei den älteren 3,9 %.

Die MR bei infrarenalen Aortenaneurysmata (AAA) nach elektiver offener Operation liegt in der Literatur bei > 80-Jährigen zwischen 6 und 14 %, bei jüngeren bei 2–3 %. In 5 Jahren wurden an unserer Institution 454 Aneurysmapatienten mittels einer elektiven offenen Exklusionsoperation behandelt. Bei der Analyse zeigte sich, dass das präoperative Risikoprofil mit dem Alter korreliert. Diese Korrelation spiegelt sich in der Abnahme der ASA-Klasse-I- und -II-Patienten (< 70 : 63,3 %, 70–80: 34,3 %, > 80: 25,2 %) mit zunehmendem Alter und dem deutlichen Ansteigen der ASA-Klasse-III- (< 70: 32,6 %, 70–80: 52,6 %, > 80: 64,9 %) und -IV-Patienten (< 70: 4,1 %, 70–80: 13,1 %, > 80: 23,4 %) wider. In einer von uns in *Circulation* veröffentlichten Studie konnten für die 900 Tage postoperative Überlebensdauer mittels eines Propensity-Score korrigierten Cox-Regressionsmodells folgende Faktoren als signifikante Prädiktoren ermittelt werden: Alter (p = 0,05), pulmonale Dysfunktion (p = 0,001), Diabetes mellitus (p = 0,002), renale Dysfunktion (p = 0,047) und das gewählte Operationsverfahren (p = 0,002). Zur Wahl standen folgende operative Vorgehensweisen:

- a) die elektive offene Exklusionsoperation (offene OP) und
- b) die endovaskuläre Aneurysmreparatur EVAR.

Bei einer Gesamtzahl von 454 Patienten (Altersmedian 72 Jahre) lag die MR für ASA-Klasse-I- und -II-Patienten bei offener OP bei 1,1 % und bei EVAR bei 0,0 %, für ASA-Klasse-III-Patienten betrug die MR für die offene OP 4,5 % und für EVAR 0,9 %.

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlussfolgerungen postulieren:

1. Die operative Rekonstruktion der Karotisstrombahn führt auch bei geriatrischen Patienten zu sehr guten klinischen Ergebnissen. Kontraindikationen hinsichtlich des Alters oder signifikanter Komorbiditäten existieren nicht.
2. Femoro-distale Rekonstruktionen sind bei älteren Patienten insbesondere bei zusätzlichem kardialen Risiko mit einer erhöhten, aber durchaus akzeptablen postoperativen Mortalitätsrate vergesellschaftet.
3. Bei infrarenalen Aortenaneurysmen ermöglicht das endoluminale Verfahren eine kausale Therapie auch bei geriatrischen Risikopatienten, die sonst überhaupt nicht kurativ behandelbar wären.

#### **Korrespondenzadresse:**

o. Univ.-Prof. Dr. Peter Polterauer  
Klinische Abt. f. Gefäßchirurgie – AKH Wien  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: Peter.Polterauer@meduniwien.ac.at



### ■ Brücken bauen – Überbrücken ist die Idee der modernen Gefäßchirurgie

**H. Wenk (Bremen)**

Brücken bauen ist nicht nur ein Element, ein Lebenskonzept der maritimen hanseatischen Tugenden, Brücken bauen ist in vielfältiger Weise, berufspolitisch, wissenschaftlich und operativ praktisch ein Instrument der Gefäßchirurgie. Exemplarisch kann dieses am Beispiel der Nierenarterienchirurgie, der kruralen Gefäßchirurgie und der endovaskulären Medizin dargestellt werden.

#### **Einleitung**

91 zertifizierte Gefäßzentren in Deutschland legen Zeugnis davon ab: Gefäßchirurgie baut Brücken. Sie ist mit Angiologie und Radiologie organisiert vernetzt, in vielen Institutionen bestehen Schnittstellen zur Nephrologie (Shuntzentren), Diabetologie („diabetic limb salvage“) und anderen Disziplinen.

Die Zentrumsbildung führt dazu, dass Patienten mit definierter Qualität, apparativer und personeller Ausstattung behandelt werden. Die Brücken zwischen den einzelnen Fachgebiete-

ten sind sowohl für Mediziner als auch für Patienten begehbar. Dadurch werden Wege, auch „Pathways“ kürzer, klarer und einfacher.

### Historie

Brücken waren in den 1980er- und 1990er-Jahren auf dem Zertifikat des International Postgraduate Vascular Surgery Course in Amsterdam, der über 10 Jahre einen festen Platz in der Weiterbildung für Gefäßchirurgie in Europa hatte.

Sein „Erfinder“, René van Dongen, war selbst ein ausgewiesener Verfechter des Brückentransplantates. Diese Form der Behandlung beidseitiger Nierenarterienstenosen wurde als aortobirenale Transplantatinterposition bezeichnet und mit einem langen Vena-saphena-Segment durchgeführt. Dieses wurde in seiner Mitte Seit-zu-Seit anastomosiert, anschließend wurde erst die eine, dann die kontralaterale Nierenarterie angeschlossen. Ausführliche Darstellung findet diese Operation im Lehrbuch Gefäßchirurgie von Georg Heberer und René van Dongen in der Kirschner'schen allgemeinen und speziellen Operationslehre.

Im Anschluss an diese Entwicklung, wesentlich durch die Amsterdamer Schule getriggert, entstand in Deutschland die Idee, vernetzte und definierte Zusammenarbeit zwischen Gefäßchirurgen, Angiologen und Radiologen zu institutionalisieren. Zu Beginn des Jahrtausends wurden unter Federführung von H.-H. Eckstein die Bedingungen für eine Zertifizierung zum Gefäßzentrum erarbeitet und vorgestellt. Im Jahr 2003 wurde als erstes interdisziplinäres Gefäßzentrum in Deutschland das damalige Allgemeine Krankenhaus Harburg (Leitung: Prof. Dr. H. Imig) auditiert und zertifiziert. Heute steht die Kommission unter der Leitung von H. Niedermeier (München) und findet sich als Sektion Zertifizierung in der Privaten Akademie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie gGmbH. Ein Gefäßzentrum kann sich von der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie alleine, aber auch zusammen mit der angiologischen und der radiologischen Fachgesellschaft zertifizieren lassen.

Nach der erfolgreichen Implementierung dieser Idee eines „Interdisziplinären Gefäßzentrums“ finden sich aktuell in mehreren deutschen Bundesländern (Berlin, Saarland) Bestrebungen, die Zertifizierung als Bedingung für die Aufnahme von gefäßchirurgischen Betten in einen Landeskrankenhausplan zu definieren. Dies ist der Brückenschlag von der Gremienarbeit in die Berufs- und die Gesundheitspolitik.

Inwieweit die Zentrumsbildung Einfluss auf die Qualität der gefäßmedizinischen Versorgung der Patienten hat, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Evaluation. Die kann und wird künftig in der immer wichtiger werdenden Versorgungsforschung evaluiert werden. Hierfür wird auf Initiative der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie das Deutsche Institut für gefäßmedizinische Gesundheitsforschung (DIGG) aufgebaut (Geschäftsführung: Th. Hupp, Stuttgart).

### Gefäßoperationen

#### Renale Gefäßchirurgie

Schon der aortorenale Venenbypass baut eine Brücke: Während die genuine Nierenarterie auf der rechten Seite normaler-

weise die Vena cava inferior unterkreuzt, wird der aortorenale Venenbypass vom Gefäßchirurgen schon aus operationstaktischen Erwägungen prärenal geführt. Das spart Länge und ist technisch sehr viel einfacher durchführbar.

#### Krurale Gefäßchirurgie

Das Paradebeispiel für das Brücken bauen in der Gefäßchirurgie kommt aus Österreich: Der „Brückenbypass“ in der kruralen Gefäßetage, von M. Deutsch publiziert, verringert den Abstromwiderstand durch eine Verbindungsbrücke zweier Unterschenkelarterien mithilfe eines Saphenainterponates. Diese Technik überzeugt und wurde andernorts in modifizierter Weise praktiziert. So kann beispielsweise mit einem Lambdabypass über den Anschluss mehrerer Empfängerarterien die periphere Ausstromsituation optimiert werden.

Eindrucksvoll in der Arbeit von M. Deutsch ist die Erkenntnis, dass das Saphenainterponat auch bei einem auftretenden Bypassverschluss perfundiert bleiben kann; ein Beweis, dass sich eine subtile Anastomosentechnik lohnt und dass die Vene offensichtlich das beste Transplantatmaterial ist.

#### Endovaskuläre Chirurgie

Das Wort „bridging“ hat in der Gefäßmedizin mit der Etablierung der endovaskulären Methoden eine weite Verbreitung gefunden. Schnell haben wir gelernt, dass wir Patienten mit so schweren Erkrankungen wie thorakalen Aortenrupturen, aortoduodenalen, aortobronchialen und aortoösophagealen Fisteln und anderen Notfallzuständen mit der Stentprothesenimplantation erfolgreich aus ihrer Notfallsituation befreien konnten.

Aber was wird aus einer Stentprothese bei einem 20-jährigen Patienten? Während die Haltbarkeit von herkömmlichen, offen implantierten Dacron- und PTFE-Prothesen hinreichend belegt, ihr Dilatationsverhalten untersucht ist, liegen für die Stentprothesen bisher keine belastbaren Daten vor.

Die erste Generation von Stentprothesen (Mintec, Stentor) hatte erhebliche Defizite in Bezug auf Haltbarkeit, Korrosivität und Materialermüdung. Diese Erkenntnisse haben intensive Bemühungen zur Materialverbesserung nach sich gezogen. Aber Langzeitergebnisse mit den Folgegenerationen der Stentprothesen liegen noch nicht vor. Im Gegenteil: Multi-center-Studien zeigen, dass der Benefit der Patienten hinsichtlich perioperativer Risikominimierung nach einigen Jahren „aufgefressen“ ist, und dass sich die Langzeitüberlebensraten mit den Jahren für das offene und das endovaskuläre Vorgehen wieder annähern.

Logische Konsequenz ist, das Theapieregime, die Notfallsituation endovaskulär zu beheben (bridging) und den Patienten dann sekundär offen definitiv gefäßchirurgisch zu versorgen.

Die Praxis ist mithin weitaus komplexer als dieses prinzipiell logische und richtige Konzept vermuten lässt.

### Zusammenfassung

Brücken bauen – überbrücken ist die Idee der modernen Gefäßchirurgie.

Brücken bauen und überbrücken führt zur Perfusionsverbesserung und zur Steigerung der Lebensqualität. Dies gilt medizinisch und berufspolitisch. Politisch hat die Region Österreich/Ungarn 1989 in einmaliger Weise demonstriert, dass Brücken bauen und Grenzen abbauen die Welt nachhaltig zum Guten verändert. Dieses Konzept war immer Leitgedanke der Gefäßmedizin. Sie ist ihr Schlüssel zum Erfolg.

#### Korrespondenzadresse:

Professor Dr. Heiner H. Wenk  
Klinikum Bremen-Nord gGmbH  
Allgemeine Chirurgie/Visceralchirurgie  
Gefäßzentrum  
D-28755 Bremen, Hammersbecker Str. 228  
E-Mail: heiner.wenk@klinikum-bremen-nord.de

## Buchbesprechung\*

### ■ Interessenkonflikte in der Medizin. Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten

**K. Lieb, D. Klemperer, W.-D. Ludwig (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, 2011, 1. Auflage, kartoniert, 300 S., ISBN 978-3-642-19841-0, EUR [A] 61,70**

Die Autoren stellen in dem oben genannten Buch sehr deutlich mögliche Interessenkonflikte im Bereich der medizinischen Behandlung dar. Insbesondere machen die Autoren deutlich, dass Angehörige aus den Berufsgruppen der Gesundheitsberufe äußerst sensibel in ihrem Umgang sowohl mit der Industrie als auch in sonstigen Bereichen, in denen finanzielle Zuwendungen getätigt werden, sein müssen.

Das Buch gliedert sich in einen allgemeinen Teil und in die Definition des Interessenkonflikts. Auch der darin enthaltene psychologische Effekt wird betont.

Ein gesondertes Kapitel wird dem Interessenkonflikt in der Medizin aus medizinethischer Perspektive gewidmet, wo insbesondere auf die Geltung von standesethischen Kodizes verwiesen wird. Dankenswerterweise nehmen die Autoren auch eine Abgrenzung zwischen Interessenkonflikten und tatsächlichem Fehlverhalten (Korruption) vor und legen dar, dass die finanzielle Beziehung mit angemessener fachlicher Gegenleistung grundsätzlich zulässig ist, insbesondere dann, wenn der erbrachten Leistung eines Angehörigen eines Gesundheitsberufes eine angemessene Gegenleistung gegenübersteht. Besonders ist dabei Augenmerk darauf zu legen, dass die erbrachte Leistung für die Allgemeinheit potenziell nützlich ist, wie insbesondere bei der Durchführung von klinischen Studien. Zurecht verweisen die Autoren jedoch darauf, dass dann ein Interessenkonflikt vorliegen bzw. der Anschein eines solchen erweckt werden könnte, wenn beispielsweise langjährige Berater im Rahmen der Bewertung von Leitlinien auch Produkte eines Herstellers bewerten sollen, die sie seit Jahren beraten bzw. deren Studien sie durchgeführt haben. Klar unter den Begriff des Fehlverhaltens, wenn nicht sogar schon unter den Begriff Korruption zu subsumieren ist das Eingehen von finanziellen Beziehungen ohne angemessene fachliche Gegenleistung.

Um die Sensibilisierung für dieses Thema zu erwecken, führen die Autoren auch internationale Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten an, um so unterschiedliche Verhaltensweisen aufzuzeigen.

Ein gesondertes großes Kapitel ist dem Bereich Interessenkonflikt in der Patientenversorgung gewidmet. Die Autoren zeigen auf, dass zwar das Zusammenspiel zwischen Arzt und Industrie für die Praxis und die Klinik und insbesondere für die Durchführung von Forschungen unabdingbar ist, machen jedoch auch darauf aufmerksam, dass hier ein besonders sensibler Umgang und insbesondere ein transparenter Umgang erforderlich sind. Dies gilt vor allem im Bereich von Vertreterbesuchen bzw. auch für die Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen, wobei diesem Teil ein gesondertes Kapitel gewidmet ist. Im Kapitel „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie“ wird dargestellt, was unter „ethischem Pharmamarketing“ zu verstehen ist, und es werden verbindliche Richtlinien für mehr Transparenz vorgestellt.

Ein weiteres Kapitel widmet sich dem Thema „Interessenkonflikte in Aus-, Weiter- und Fortbildung“. Zurecht wird ausgeführt, dass die ärztliche Aus-, Weiter- und Fortbildung unabdingbare Voraussetzung ist und selbstverständlich entsprechende Finanzierungen vorhanden sein müssen. Dennoch verweisen die Autoren begründeterweise darauf, dass sowohl die Industrie als auch die Angehörigen von Gesundheitsberufen, insbesondere Ärzte, gehalten sind, Beeinflussungen aufgrund der finanzierten Aus-, Weiter- und Fortbildungen weitestgehend auszuschließen. Zu diesem Zweck schlagen die Autoren in Anlehnung an das italienische Vorbild die Schaffung eines unabhängigen Fonds zur Finanzierung von Fort-, Weiter- und Ausbildung vor, um nicht die Zuwendung von einzelnen industriellen Unternehmen an einzelne Ärzte und dadurch bedingtes Misstrauen zu schüren.

Ein eigenes Kapitel ist auch der Thematik „Interessenkonflikt in der Forschung“ gewidmet, wo dargelegt wird, dass die Forschung selbstverständlich von der Industrie gesponsert werden muss, um diese überhaupt möglich zu machen, andererseits hier optimale Transparenz erforderlich ist, um nicht in den Verruf der Korruption bzw. der „bestellten“ Forschungen zu kommen. Aus diesem Grund wird auch die Forderung nach Transparenz dahingehend gestellt, dass Studien unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen geplant und durchge-

\* Nachdruck aus J Hyperton 2012; 16: 26.

führt werden sollen. Unabdingbare Voraussetzung dafür ist jedoch, dass pharmazeutische Unternehmen verpflichtet werden, dafür finanzielle Mittel zur Verfügung zu stellen. Vorschlag der Autoren ist beispielsweise, dass ein prozentueller Anteil des Umsatzes oder der Marketingausgaben dafür herangezogen wird.

Zusammenfassend ist auszuführen, dass die Herausgeber durch die Vielzahl an unterschiedlichen Themenbereichen die Interessenkonflikte in der Medizin aufzeigen und durch das Anbieten von konkreten Lösungsmöglichkeiten interessant aufgezeigt haben, wo nach wie vor in der Praxis Handlungsbedarf besteht.

Monika Ploier, Wien

## Interessenkonflikte in der Medizin\*

M. Ploier

*In Anlehnung an die in dieser Ausgabe ebenfalls erschienene Rezension des Buches „Interessenkonflikte in der Medizin. Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten“ von Lieb/Klemperer/Ludwig werden in diesem Beitrag vereinzelte Interessenkonflikte in der Medizin beispielhaft ohne Anspruch auf Vollständigkeit dargestellt.*

Bei dem Schlagwort „Interessenkonflikte in der Medizin“ wird sofort an das Thema Korruption in der Medizin durch Leistungen ohne Gegenleistung seitens der Industrie an Ärzte oder Angehörige sonstiger Gesundheitsberufe oder an die „Bestellung“ von klinischen Studien, um ein neues Medizinprodukt oder Arzneimittel problemlos in Verkehr bringen zu können, gedacht. Dabei wird jedoch teilweise sehr undifferenziert argumentiert und nicht berücksichtigt, dass gerade die Forschung und Weiterentwicklung im Bereich der Medizin die hohen finanziellen Mittel der Industrie dringend benötigen, da andernfalls die Forschung in Österreich zum Erliegen käme.

Die Zusammenarbeit zwischen Industrie und den Angehörigen bzw. Institutionen des Gesundheitswesens ist somit unabdingbare Voraussetzung für die Forschung in Österreich, benötigt jedoch bestimmte Transparenzregeln, um nicht in den Verruf eines Interessenkonflikts zu geraten.

Seit Einführung der Anti-Korruptionsregelungen zu Beginn 2008 in das Strafgesetzbuch wird vermehrt sehr sensibel mit diesem Thema umgegangen. Dies zeigt sich schon daran, dass sowohl der Dachverband der pharmazeutischen Unternehmen Österreichs (Pharmig) als auch der Dachverband der Medizinprodukteunternehmen Österreichs (Austromed), die Medizinischen Universitäten sowie die Österreichische Ärztekammer Verhaltenskodizes und Richtlinien vorsehen, wie bei der Finanzierung von Fortbildungen, Kongressen und dem Sponsoring von klinischen Studien vorzugehen ist.

### ■ Rechtliche Grundlagen

Im Bereich des Antikorruptionsstrafrechts wird zwischen der Geschenkkannahme/Bestechung im privaten und im öffentlichen Bereich unterschieden.

Geschenkkannahme im privaten Bereich, § 168c Abs. 1 StGB: „Ein Bediensteter oder Beauftragter eines Unternehmens, der

im geschäftlichen Verkehr für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung einer Rechtshandlung von einem anderen für sich oder einen Dritten einen Vorteil fordert, annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechung im privaten Bereich, § 168d StGB: „Wer einem Bediensteten oder Beauftragten eines Unternehmens im geschäftlichen Verkehr für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung einer Rechtshandlung für ihn oder einen Dritten einen nicht bloß geringfügigen Vorteil anbietet, verspricht oder gewährt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechlichkeit im öffentlichen Bereich, § 304 StGB: „Ein Amtsträger oder Schiedsrichter, der für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts einen Vorteil für sich oder einen Dritten fordert, annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen. [...] Übersteigt der Wert des Vorteils 3000 Euro, so ist der Täter mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren zu bestrafen.“

§ 305 StGB: „Ein Amtsträger oder Schiedsrichter, der für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäftes entgegen einem dienst- oder organisationsrechtlichen Verbot einen Vorteil für sich oder einen Dritten annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechung im öffentlichen Bereich, § 307 StGB: „Wer einem Amtsträger oder Schiedsrichter für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäftes einen Vorteil für ihn oder einen Dritten anbietet, verspricht oder gewährt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen.“

Die Bestimmungen des öffentlich-rechtlichen Bereichs nennen ausdrücklich den Begriff des „Amtsträgers“. Unter den Begriff des „Amtsträgers“ fallen Mitglieder eines verfassungsmäßigen Vertretungskörpers, wie z. B. die Nationalratsabgeordneten, Gemeindevertreter oder Landtagsabgeordneten, sofern sie in Ausübung ihrer gesetzlich festgelegten

\* Nachdruck aus J Hyperton 2012; 16: 27–9.

Pflichten handeln. Personen, die Aufgaben der Gesetzgebung, Verwaltung oder Justiz für österreichische Gebietskörperschaften oder Sozialversicherungsträger wahrnehmen, zählen ebenfalls zu den Amtsträgern, weshalb auf diese Personen die strenger Korruptionsregeln anzuwenden sind als auf private Personen. Dasselbe gilt auch für Personen, die Aufgaben der Gesetzgebung, Verwaltung oder Justiz für andere Staaten sowie internationale Organisationen wahrnehmen. Darunter fallen demnach z. B. Richter oder auch Ärzte, die in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis stehen. Eine Vielzahl von Ärzten, die z. B. bei der Gemeinde Wien, einem Bundesland oder den Medizinischen Universitäten beschäftigt sind, unterliegt somit dem Begriff des „Amtsträgers“ und sie sind somit von den Bestimmungen über Personen in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis betroffen.

Unter den Begriff „Bedienstete“ im Bereich der Privatwirtschaft fallen sämtliche weisungsgebundene Arbeitnehmer eines Unternehmens sowie auch Beamte, sofern sie Aufgaben wahrnehmen, die in die so genannte nicht-hoheitliche Verwaltung fallen. Demgegenüber sind unter „Beauftragten“ Personen zu verstehen, die ein Unternehmen im Rechtsverkehr nach außen vertreten dürfen.

### ■ Was ist ein (strafbarer) Interessenkonflikt?

Die kolportierte Praxis, wonach Ärzte mit ihren Familien zu Medizinkongressen mit verlängertem, durch die Pharmaunternehmen gesponsertem Urlaub gefahren wären, entspricht weder der vormaligen durchgängigen Praxis noch der nunmehr gelebten. Einzelne „schwarze Schafe“ hat es immer gegeben, wird es vermutlich auch immer geben. Dennoch hält sich die oben genannte Darstellung, wenn es um die Finanzierung von Kongressbesuchen oder um die unbedingt erforderliche Finanzierung von klinischen Studien geht, hartnäckig und führt zum Teil auch zur Vermischung und Verunglimpfung von rechtlich Zulässigem mit rechtlich nicht Zulässigem.

Um Ärzten weiterhin die Möglichkeit zu bieten, zu grundsätzlich sehr teuren Medizinerkongressen zu fahren und so der Fortbildungsverpflichtung auch auf internationaler Ebene nachzukommen, ist die Übernahme – zumindest eines Teils – der Kosten durch den Arbeitgeber oder Dritte unabdingbar. Nur so kann die Qualität der österreichischen Medizin gewährleistet werden. Aufgrund der Korruptionsbestimmungen stellt sich daher die Frage, ob es für Ärzte oder Angehörige sonstiger Gesundheitsberufe überhaupt noch zulässig ist, die Kosten für derartige Fortbildungen auf dritte Personen überzuwälzen. Nach den Bestimmungen des Antikorruptionsstrafrechts und den darauf aufbauenden Verhaltenskodizes der diversen Berufsverbände ist die Finanzierung von Medizinkongressen und Fortbildungsveranstaltungen als Veranstalter unproblematisch, wenn ausschließlich die Wissensvermittlung im Vordergrund steht und z. B. von keinem der teilnehmenden Ärzte eine Teilnahmegebühr eingefordert wird.

Anders ist die Sache jedoch zu beurteilen, wenn ein Pharmaunternehmen die Teilnahmegebühren der Ärzte übernimmt, diese persönlich einlädt, die Reise- und Unterkunftskosten übernimmt, ohne dafür eine entsprechende Gegenleistung,

wie z. B. einen Vortrag dieses Arztes im Rahmen des Kongresses, zu erhalten.

Aus diesem Grund haben diverse Interessenvertretungen vorsorglich Verhaltenskodizes erlassen, um ihre Mitglieder nicht in Gefahr der Verwirklichung eines Strafdelikts zu bringen. So haben u. a. die Österreichische Ärztekammer, der Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs (Pharmig), die Austromed, Vereinigung der Medizinprodukteunternehmen, sowie die Medizinische Universität Wien (MUW; als eine der ersten Institutionen, die sich mit der Thematik befasst haben) derartige Verhaltenskodizes entwickelt. Die Medizinische Universität Wien, deren Regelung sich auch die anderen Medizinischen Universitäten sowie sonstigen Krankenanstalten-träger zum Vorbild genommen haben, legt z. B. ausdrücklich fest, dass

- die Geschenkannahme durch einen bestimmten Mitarbeiter unzulässig ist. Zulässig sind daher ausschließlich Einladungen, Geschenke etc. an das Unternehmen. In Hinblick auf § 27 UG 2002 sind diese an die jeweilige Universitätsklinik bzw. Organisationseinheiten zu richten und von diesen anzunehmen. Die Universitätsklinik entscheidet in weiterer Folge, welcher Mitarbeiter welcher Einladung nachkommen darf<sup>1</sup>,
- Forscher der MUW verpflichtet sind, eine an sie konkret gerichtete oder versprochene Schenkung, Einladung oder sonstige Vorteile grundsätzlich abzulehnen. Die Vorteilsgeber bzw. Firmen sind diesbezüglich an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu verweisen,
- die Einwerbung von Drittmitteln gemäß §§ 26 und 27 UG 2002 jedoch weiterhin zulässig ist,
- Mitarbeiter, die Einladungen zu Kongressen erhalten, bei welchen die Reisekosten der Teilnehmer von einer Firma getragen werden und keine Vortragstätigkeit vereinbart und kein Tagungsvorsitz übernommen wurde, abzulehnen haben. Die Firma ist darauf hinzuweisen, die Einladung an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu richten. Werden die Einladungen an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit gerichtet, legt diese in weiterer Folge fest, welche Mitarbeiter an dem Kongress teilnehmen,
- im Fall der Übernahme einer Vortragstätigkeit bzw. persönlichen Einladung zur Haltung eines Vortrages die anfallenden Reiskosten im Rahmen der Honorarleistung für die Vortragstätigkeit abgedeckt werden bzw. die Übernahme der Reisekosten durch die Firma gerechtfertigt ist, sodass die konkrete Einladung vom betroffenen Mitarbeiter angenommen werden kann. Zu beachten ist auch hier, dass eine Verhältnismäßigkeit bezüglich der Dauer des Kongresses und der übernommenen Reisekosten gegeben sein muss,
- die Annahme von Essenseinladungen nur dann zulässig ist, wenn sie auf das Pflegen freundschaftlicher Kontakte gerichtet ist, das in der Regel auch unter dem Aspekt der Gegenseitigkeit stattfindet. Essenseinladungen an eine bestimmte Person, die ausschließlich im Hinblick auf den beruflichen Kontakt erfolgen, dürfen grundsätzlich nicht angenommen werden.

Die Teilnahme an Veranstaltungen und Feiern ist dann unproblematisch, wenn nicht ausschließlich Mitarbeiter einer Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit teilnehmen, sondern ein darüber hinausgehender größerer Personenkreis.

Ähnliche bzw. diesen Regelungen angepasste Regelungen finden sich auch z. B. im Pharmig-Verhaltenskodex. Dieser regelt u. a., dass Symposien, wissenschaftliche Kongresse, Workshops, Vorträge und ähnliche, auch kleinere Veranstaltungen anerkannte Mittel zur Verbreitung von Wissen und Erfahrung über Arzneimittel und Therapien sowie zur Weiter- und Fortbildung sind. Demnach erklärt der Kodex auch die Organisation, Durchführung und/oder Unterstützung bzw. die Übernahme der Kosten der Teilnehmer für zulässig, wenn u. a. folgende Rahmenbedingungen eingehalten werden:

- Ausschließlich wissenschaftliche Informationen und/oder fachliche Fortbildung
- Ausschließliche Übernahme der Reisekosten, Verpflegungskosten, Übernachtungskosten sowie Teilnahmegebühr. Keine Übernahme hingegen für Freizeit- und/oder Unterhaltungsprogramme. Keine Einladung von Begleitpersonen der Teilnehmer
- Dokumentation der Anwesenheit der Teilnehmer
- Der Tagungsort muss dem Zweck der Veranstaltung dienen und darf sich nicht an seinem Freizeitwert orientieren
- Die Einladung von Personen als Teilnehmer oder Referenten an diesen Veranstaltungen darf nicht von der Empfehlung, Verschreibung oder Abgabe bestimmter Arzneimittel abhängig gemacht werden
- Das Honorar für Vortragstätigkeiten muss der erbrachten Leistung angemessen sein

Quintessenz all dieser Kodizes betreffend Kongressfinanzierung ist somit, dass der Transfer von Wissen sowie die Weiterentwicklung medizinischer Forschung nicht gehemmt werden sollen. Auch dem Gesetzgeber ist selbstverständlich bewusst, dass die medizinische Forschung ohne entsprechende Sponsorengelder nicht möglich ist und diese Gelder selbstverständlich an eine entsprechende Gegenleistung geknüpft sind. Grundsätzlich weiterhin finanziert werden soll daher die Förderung von wissenschaftlichen Zielen, Zwecken und Fortbildungen im gesetzlich zulässigen Rahmen, wobei durch den

Erlass der Verhaltenskodizes entsprechende Transparenz geschaffen werden sollte.

Soweit überblickbar besteht derzeit noch keine höchstgerichtliche Rechtsprechung zu strafrechtlich relevantem Verhalten in Bereich der Medizin. Bei Einhaltung der oben genannten Richtlinien ist nicht davon auszugehen, dass die Finanzierung von Studien bzw. eine adäquate Gegenleistung für entsprechende medizinische Beratung bzw. Teilnahme an Kongressen ohne entsprechende private Finanzierung von angehängten Urlauben, die Mitnahme von Begleitpersonen etc. als korruptes Verhalten angesehen wird und dadurch auch die entsprechende Transparenz möglich ist.

Jedenfalls etwas abzugewinnen ist dem Vorschlag in dem genannten Buch „Interessenkonflikte in der Medizin“, wonach pharmazeutische Unternehmen anstelle der direkten Finanzierung von klinischen Studien unter Umständen einen gewissen Beitrag ihres Umsatzes oder Marketingausgaben in einen unabhängigen Fonds stellen könnten, um so eine unabhängige Finanzierung von klinischen Studien erreichen zu können. Unbestritten ist jedoch, dass die Finanzierung der Weiter- und Fortbildung von Ärzten sowie die Finanzierung von klinischen Studien zur Fortentwicklung der medizinischen Wissenschaft unbestritten und allen Interessenkonflikten zum Trotz nur mit großer und großzügiger Unterstützung der Industrie möglich ist und auch in naher Zukunft nur mit dieser möglich sein wird. Zweifelsohne zu Recht werden dabei jedoch Transparenz und ein ethischer Umgang mit diesen Ressourcen verlangt.

### **Korrespondenzadresse:**

*RA Dr. Monika Ploier*

*Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH  
A-1010 Wien, Ebendorferstraße 3*

*E-Mail: [monika.ploier@cms-rrh.com](mailto:monika.ploier@cms-rrh.com)*

# Für Sie gelesen

E. Minar, M. Schillinger

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

## ■ Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease

Bosiers M et al. *J Vasc Surg* 2012; 55: 390–9.

### Hintergrund

Das Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie erfordert eine Revaskularisation. Die endovaskuläre Rekanalisation von stenosierte oder verschlossenen Unterschenkelarterien hat sich in den vergangenen Jahren als sehr wirksame Therapieform erwiesen, obwohl die Langzeitoffenheitsrate wegen der Rezidivrate limitiert ist. Aufgrund rezenter Daten hat man angenommen, dass die ursprünglich für die Intervention in Koronargefäßen entwickelten Drug-eluting Stents (DES) auch in infragenualen Gefäßen die Rezidivrate senken könnten. Daher wurde im Rahmen dieser prospektiven randomisierten kontrollierten Studie die Hypothese getestet, dass die Behandlung infragenualer Arterien mit einem Everolimus-eluierenden Stent (Xience V) eine überlegene Offenheitsrate im Vergleich zur Behandlung mit einem Bare-metal Stent (Multi-Link Vision) hat.

### Methodik

Es sollten 140 Patienten in 5 europäischen Zentren in diese Studie eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt war die Offenheitsrate nach 12 Monaten – definiert als Fehlen einer > 50%-igen Rezidivstenose auf Basis der quantitativen Analyse einer Kontrastangiographie.

### Ergebnisse

Zwischen März 2008 und September 2009 wurden 74 Patienten mit dem Xience-V- und 66 Patienten mit dem Vision-Stent behandelt. Nach 12 Monaten betrug die primäre Offenheitsrate im Xience-V-Arm 85 % und war damit signifikant besser als im Vision-Arm mit 54 % ( $p = 0,0001$ ). Die Therapie mit dem Xience V verminderte auch signifikant die mittlere Instant-Diameterstenose ( $21 \% \pm 21 \%$  vs.  $47 \% \pm 27 \%$ ;  $p < 0,0001$ ) und den mittleren Instant-late-loss ( $0,78 \pm 0,63$  vs.  $1,41 \pm 0,89$  mm;  $p = 0,001$ ). Nach 12 Monaten bestand kein Unterschied in der Anzahl der Patienten in den Rutherfordklassen 0 oder 1 (56 % im Vision- vs. 60 % im Xience-V-Arm;  $p = 0,68$ ). Eine größere Amputation war in beiden Gruppen mit 2 bzw. 1 selten. Der Einsatz des Xience-V-Stents reduzierte signifikant die Notwendigkeit einer wiederholten Intervention: Freiheit einer TLR („target lesion revascularization“) bestand bei 91 % im Xience-V-Arm im Vergleich zu 66 % im Vision-Arm ( $p = 0,001$ ).

### Konklusion

Die Behandlung von infragenualen Läsionen mittels Everolimus-eluierender Stents bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie reduziert die Rezidivrate und die Notwendigkeit

von Re-Interventionen im Vergleich zu einer Therapie mit Bare-metal Stents.



## ■ The EINSTEIN Investigators: Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

*The EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.

### Hintergrund

Es konnte gezeigt werden, dass eine fixe Dosis von Rivaroxaban – ein oraler Faktor-Xa-Inhibitor – in der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) genauso wirksam ist wie die bisherige Standard-Antikoagulantientherapie ohne Notwendigkeit von Laborkontrollen. Dieser Therapieansatz könnte auch die Therapie der Pulmonalembolie (PE) vereinfachen.

### Patienten und Methodik

Im Rahmen einer randomisierten offenen ereignisgesteuerten Noninferiority-Studie wurden 4832 Patienten mit akuter symptomatischer PE (mit/ohne gleichzeitiger TVT) eingeschlossen. In den beiden Behandlungsarmen wurde Rivaroxaban (initial  $2 \times 15$  mg für 3 Wochen, in weiterer Folge  $1 \times 20$  mg) mit der Standardtherapie – Enoxaparin sowie Vitamin-K-Antagonist für 3, 6 oder 12 Monate – wobei die Behandlungsdauer individuell von den Studienärzten festgelegt wurde – verglichen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein symptomatisches Rezidiv der venösen Thromboembolie, der primäre Sicherheitsendpunkt war eine schwere oder klinisch relevante Blutung kleineren Ausmaßes.

### Ergebnisse

Rivaroxaban war der Standardtherapie hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes nicht unterlegen ( $p = 0,003$ ). Es traten 50 Ereignisse ( $= 2,1 \%$ ) im Rivaroxaban- sowie 44 Ereignisse ( $1,8 \%$ ) im Standardarm auf (Hazard-Ratio 1,12; 95 %-CI: 0,75–1,68). Der primäre Sicherheitsendpunkt trat bei 10,3 % der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 11,4 % im Standardarm auf (HR 0,90; 95 %-CI: 0,76–1,07;  $p = 0,23$ ). Eine schwere Blutung war im Rivaroxaban-Arm mit 26 Patienten ( $1,1 \%$ ) signifikant geringer (HR 0,49; 95 %-CI: 0,31–0,79;  $p = 0,003$ ) als im Standardarm (52 Patienten;  $2,2 \%$ ). Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich.

### Konklusion

Eine Therapie mit einer fixen Dosis von Rivaroxaban war einer Standardtherapie in der Initial- und Langzeittherapie der PE bei potenziell verbessertem Nutzen-Risiko-Profil nicht unterlegen.

## ■ Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes

Schauer P et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567–76.  
und

## ■ Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes

Mingrone G et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1577–85.

### Hintergrund

In der rezenten Ausgabe des *New England Journal of Medicine* finden sich gleich 2 Artikel zum Thema bariatrische Chirurgie und metabolische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus. Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit schwer übergewichtiger Diabetiker mit gleichzeitig angio-logischen Beschwerden erscheinen diese Artikel für den Bereich der Gefäßmedizin interessant.

### Methodik

Schauer et al. untersuchten an 150 übergewichtigen Patienten (mittleres Alter 50 Jahre) mit Typ-II-Diabetes (mittleres HbA1c 9,2 %) in einer offenen randomisierten Studie die Wirksamkeit der bariatrischen Chirurgie (Sleeve-Gastrektomie oder Magenbypass) im Vergleich zu „best medical treatment“ hinsichtlich Blutzuckerkontrolle. Studienendpunkt war der Anteil von Patienten mit einem HbA1c  $\leq$  6,0 % nach 12 Monaten.

Mingrone et al. untersuchten ebenfalls in einer offenen randomisierten Studien an 60 schwer übergewichtigen Diabetikern (BMI > 35, HbA1c > 7,0 %) die Wirksamkeit bariatrischer Chirurgie (Magenbypass oder Biliopankreatische Diversionsoperation) im Vergleich zu „best medical treatment“ hinsichtlich Diabetes-Kontrolle. Endpunkt dieser Studie war der Anteil von Patienten mit Diabetes-Remission, definiert als Nüchternblutzucker-Level < 100 mg/dL und einem HbA1c < 6,5 % ohne begleitende Pharmakotherapie.

### Ergebnisse

Schauer et al. fanden eine optimal Diabetes-Kontrolle (HbA1c < 6,0 %) in 12 % in der Best-medical-Gruppe im Vergleich zu 42 % der Patienten in der Magenbypass-Gruppe ( $p = 0,002$ ) und 37 % der Patienten in der Sleeve-Gastrektomie-Gruppe ( $p = 0,008$ ). In allen Gruppen war die Blutzuckerkontrolle nach 12 Monaten verbessert, mittleres HbA1c 7,5 % in der Best-medical-Gruppe, 6,4 % in der Magenbypass-Gruppe und 6,6 % in der Sleeve-Gastrektomie-Gruppe. Deutliche Unterschiede gab es erwartungsgemäß im Gewichtsverlust: –29 kg in der Magenbypass-Gruppe, –25 kg in der Sleeve-Gastrektomie-Gruppe und –5 kg in der Best-medical-Gruppe. In den chirurgischen Gruppen mussten 4 Patienten re-operiert werden, es gab keine Todesfälle und keine lebensbedrohlichen Komplikationen.

Mingrone et al. fanden keine Diabetes-Remissionen in der konservativen Therapiegruppe im Vergleich zu 75 % Remission in der Magenbypass-Gruppe und 95 % nach der Bilio-Pankreatischen Diversions-Operation. Mittlere HbA1c-Werte

waren nach 2 Jahren 7,7 % in der konservativen Gruppe, 6,4 % in der Magenbypass-Gruppe und 4,9 % nach der Bilio-Pankreatischen Diversions-Operation.

### Konklusion

In der Betreuung angiologischer Patienten kommt der Stoffwechselkontrolle eine entscheidende Bedeutung zu, gleichzeitig sollen vor allem Patienten mit PAVK zu einem Gehtraining motiviert werden. Übergewicht ist hier einer der wesentlichen „Feinde“, die es zu kontrollieren gilt: Übergewicht verschlechtert die Insulinresistenz und damit die Stoffwechselsituation und Übergewicht erschwert die Beweglichkeit und die Trainingsbereitschaft der Patienten. Beide Studien zeigen – vorerst nur in gut selektierten Patienten – die durchaus beeindruckende Wirksamkeit bariatrischer Chirurgie hinsichtlich Stoffwechselkontrolle. Dieser Methodik wird daher vor allem in der Prävention gefäßmedizinischer Krankheitsbilder und diabetischer Spätfolgen eine zunehmende Bedeutung zukommen.



## ■ Retrograde recanalization technique for use after failed antegrade angioplasty in chronic femoral artery occlusions

Schmidt A et al. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 23–9.

### Hintergrund

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine neue Technik zur Behandlung chronischer Verschlüsse (CTO) der Arteria femoralis superficialis (AFS) nach frustanem antegraden Rekanalisationsversuch als Alternative zum transpoplitealen Zugang zu beschreiben.

### Methodik

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden 50 Patienten (37 Männer; mittleres Alter: 71 Jahre) analysiert, bei denen nach frustaner antegrader Rekanalisation eine retrograde Rekanalisation über einen Zugang im Bereich der distalen AFS durchgeführt wurde. Die Verschlusslokalisation durfte nicht distal des Adduktorenkanals liegen. Ursache der fehlgeschlagenen antegraden Revaskularisation waren Verschlüsse ohne proximalem Stumpf, verschlossene Stents, eine Drahtperforation oder die Unmöglichkeit eines distalen Reentry. Die retrograde Rekanalisation erfordert eine Punktion unter Verwendung von 7–15 cm langen 21-G-Nadeln distal des Verschlusses. Dann wird ein 0,018-Inch Führungsdraht durch die Punktionsnadel eingeführt, gefolgt von einer 10 cm langen 4F- oder 6F-Schleuse bzw. von einem Support-Katheter. Alle retrograden Interventionen wurden bei auf dem Rücken liegenden Patienten durchgeführt. Nach erfolgreicher retrograder Passage des Verschlusses ist öfters eine Doppelballon-Technik – Zugang gleichzeitig von antegrad und retrograd – notwendig, um eine Dissektionsmembran aufzusprengen.

### Ergebnisse

Die retrograde Punktion der distalen AFS war in allen Fällen erfolgreich. Bei 3 Patienten (6 %) wurde eine 6F-Schleuse verwendet, bei 32 (64 %) eine 4F-Schleuse und bei 15 (30 %) wurde der Zugang ohne Schleuse durchgeführt. Bei 12 Pati-

enten war der Einsatz der Doppelballon-Technik notwendig, um die Passage des Führungsdrahtes zu ermöglichen. Die Rekanalisation war bei 48 Patienten (96 %) erfolgreich. Die Zeitdauer bis zur Hämostase an der distalen Punktionsstelle betrug 9,2 Minuten (Bereich 3–30 Minuten). Die periinterventionelle Komplikationsrate inkludierte 4 Pseudoaneurysmen, 1 periphere Embolisierung und eine kleine arteriovenöse Fistel an der distalen Punktionsstelle.

### Konklusion

Nach frustraner antegrader Rekanalisation eines Verschlusses der AFS stellt die retrograde Punktion der AFS eine sichere und meist erfolgreiche Technik und somit eine sehr gute Alternative zum konventionellen transpoplitealen Zugang dar.



## ■ Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events

Morrow DA et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–13.

### Hintergrund

Thrombin aktiviert Plättchen über den PAR-1-Rezeptor, Vorapaxar ist ein neuer Thrombozyten-Inhibitor, der selektive den PAR-1-Rezeptor blockiert.

### Methodik

In diese randomisierte Studie wurden 26.449 Patienten mit einer Anamnese von Herzinfarkt, Insult oder PAVK einge-

schlossen, die entweder Vorapaxar (2,5 mg täglich) oder Placebo erhielten und für 30 Monate nachbeobachtet wurden. Primärer Endpunkt war das Auftreten von Herzinfarkt, Insult und kardiovaskulärem Tod. Nach 2 Jahren wurden Patienten mit anamnestischem Insult aus der Studie wegen erhöhtem Hirnblutungsrisiko ausgeschlossen.

### Ergebnisse

Nach 3 Jahren war der primäre Endpunkt in 1028 Patienten (9,3 %) in der Vorapaxar-Gruppe und in 1176 Patienten (10,5 %) in der Placebogruppe aufgetreten (Hazard-Ratio für die Vorapaxar-Gruppe 0,87; 95 %-CI: 0,80–0,94;  $p < 0,001$ ). Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Insult oder koronare Revaskularisation aufgrund von Ischämie trat in 1259 Patienten (11,2 %) in der Vorapaxar-Gruppe und in 1417 Patienten (12,4 %) in der Placebogruppe auf (HR 0,88; 95 %-CI: 0,82–0,95;  $p = 0,001$ ). Moderate oder schwere Blutungskomplikationen traten in 4,2 % Patienten der Vorapaxar- und 2,5 % der Placebogruppe auf (HR 1,66; 95 %-CI: 1,43–1,93;  $p < 0,001$ ), vor allem intrakranielle Blutungen waren in der Vorapaxar-Gruppe häufiger (1,0 % vs. 0,5 %;  $p < 0,001$ ).

### Konklusion

Vorapaxar war zwar wirksam in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo, erhöhte jedoch deutlich die Rate an Blutungen, vor allem intrakranieller Blutungen. Vergleiche mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern bleiben abzuwarten, bevor die Bedeutung der PAR-1-Inhibition beurteilt werden kann.

## Kongresse, Veranstaltungen

### XXV. World Congress of the International Union of Angiology

01.–05.07.2012, Prague, Czech Republic  
[www.iua2012.org](http://www.iua2012.org)

### 43. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin

20.–22.09.2012, Grazer Stadthalle  
[www.oegim.at](http://www.oegim.at)

### XXII. Annual Meeting of the Mediterranean League of Angiology and Vascular Surgery (MLAVS)

11.–13.10.2012, Rom, Italien  
[www.mlavs.org](http://www.mlavs.org)

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

18.–20.10.2012, Congress Graz  
[www.vascmед.at](http://www.vascmед.at)

### Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2012

22.–26.10.2012, Miami, FL, USA  
[www.tctconference.com](http://www.tctconference.com)

### 8. Königsberger Gefäßdialog

09.–10.11.2012, Gesundheitsresort Königsberg, Bad Schöнау  
E-Mail: [katja.reischer@gkbs.at](mailto:katja.reischer@gkbs.at)

### 39<sup>th</sup> Annual Symposium on Vascular and Endovascular Issues (Veith Symposium)

14.–18.11.2012, New York, NY, USA  
[www.veithsymposium.com/index.php](http://www.veithsymposium.com/index.php)

# Pharma-News

## Pridax®

20 Mikrogramm-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, wenn eine lumenerweiternde Therapie nicht möglich oder erfolglos ist.

### Hochwirksam bei PAVK

Prostaglandin E1 – Schritt für Schritt:

- Amputationen verhindern [1]
- Ulzera-Abheilung fördern [2, 3]
- Gehstrecken zurückerobern [4]
- Ruheschmerz ruhigstellen [3, 4]
- Ins Stadium IIb zurückführen [4, 5]

### Einfach in der Anwendung

Der Wirkstoff von Pridax – Alprostadil (PGE1) – befindet sich bereits in gelöster Form in der Ampulle. Das vereinfacht die Infusions-Vorbereitung.



Inter-Society-Konsensus für das Management der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (TASC II) 2007 [8]:

„[Es] gibt keine anderen Pharmakotherapien [als Prostanoid], die für die Behandlung von kritischer Extremitäten-Ischämie empfohlen werden können.“

4. Diehm C, Hüsch-Müller C, Stammler F. Intravenöse Prostaglandin E1-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) im Stadium III – eine doppel-blinde, plazebo-kontrollierte Studie. In: Heinrich H, Böhme H, Rogatti W (Hrsg). Prostaglandin E1 – Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1988; 133–43.

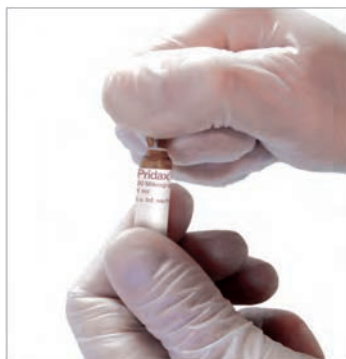
5. Balzer K, Rogatti W, Rüttgerodt K. Efficacy and tolerability of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. Vasa (Suppl) 1989; 28: 31–8.

6. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2851–906.

7. Lawall H, Diehm C. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). AWMF-Register Nr. 065/003, 2009; 55 ff.



Aufmachen



Aufziehen



Verdünnen



- Geringerer Arbeitsaufwand
- Weniger Fehlerquellen
- Erhöhte Sicherheit

### Mit bester Empfehlung

ESC-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der peripheren arteriellen Erkrankung; Behandlung der kritischen Extremitäten-Ischämie 2011 [6]: „Falls eine Revaskularisation nicht durchgeführt werden kann, sollte eine Therapie mit Prostanoiden angedacht werden.“

Deutsche Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) 2009 [7]: „Als einzige geeignete medikamentöse Behandlungsmethode bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, die nicht für eine Revaskularisation geeignet sind, kommen parenteral applizierbare Prostanoiden zum Einsatz.“

ACC/AHA-Praxis-Leitlinien für das Management von Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung 2005 [9]:

„Die parenterale Verabreichung von PGE1 für 7 bis zu 28 Tagen kann ischämische Schmerzen reduzieren und Ulkusheilung bei Patienten mit kritischer Extremitäten-Ischämie verbessern, die Wirksamkeit kann beschränkt sein.“

### Literatur:

1. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. Vasa 2004; 33: 137–44.
2. Stiegler H, Diehm C, Grom E, et al. Placebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von i.v. Prostaglandin E1 bei Diabetikern mit AVK im Stadium IV. Vasa (Suppl) 1992; 35: 164–6.
3. Trübestein G, von Bary S, Breddin K, et al. Intravenous prostaglandin E1 versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease – a controlled randomised multicenter study. Vasa (Suppl) 1989; 28: 44–9.

8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33 (Suppl 1): S1–S75.

9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation 2006; 113: e463–e654

Fachkurzinformation siehe Seite: 17

### Weitere Informationen:



Gebro Pharma GmbH  
Bakk. Bettina Wimmer  
A-6391 Fieberbrunn  
Bahnhofbühl 13  
E-Mail: bettina.wimmer@gebro.com

GPB.PRI120402

# EUROTHROMBOSIS

summit

**2012** October 11<sup>th</sup> - 13<sup>th</sup>  
Vienna, Austria



## Update on Thrombosis

Meeting of the Working Group on Thrombosis  
European Society of Cardiology

### Local Organisation

Kurt Huber, MD, FESC, FACC  
Director, 3<sup>rd</sup> Department of Medicine  
Cardiology & Emergency Medicine  
Wilhelminenhospital, Montleartstrasse 37  
A-1160 Vienna, Austria  
Phone: (+43/1) 49 150-2301  
Fax: (+43/1) 49 150-2309  
E-mail: kurt.huber@wienkav.at

Johann Wojta  
Head of Research  
Department of Internal Medicine II  
Medical University of Vienna  
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna  
Phone: (+43/1) 40400 73500  
Fax: (+43/1) 40400 73586  
E-mail: johann.wojta@meduniwien.ac.at

**Thrombosis**

ESC Working Group



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

[www.cardio-congress.at](http://www.cardio-congress.at)



## 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 20

*Erfahrung macht sicher.*

 Enoxaparin  
**LOVENOX®**  
Das starke Antithrombotikum.