

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Themenheft „Schlaganfall“

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmer

T. Höchtel, K. Huber

Ischämischer Schlaganfall

J. Ferrari, W. Lang

Deutsch-Österreichische S3-Leitlinie zur extra-kraniellen Karotisstenose: Erörterung einiger Kernpunkte und Kommentare

G. Fraedrich

Karotisstenose-S3-Leitlinien: Aus der Sicht des Interventionisten

H. Deutschmann

RUBRIKEN

Kongressberichte

News-Screen

Für Sie gelesen

Medizintechnik

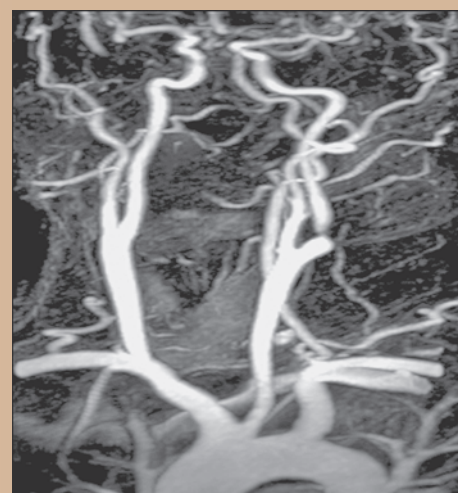
Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin



Member of the  DOAJ

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

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



Schritt für Schritt

bei
PAVK

Fachkurzinformation siehe Seite 11

GPB.PRI 110801

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

Die Chance geben!


Pridax®
Prostaglandin E₁

bei PAVK

 Gebro Pharma

Inhalt

Brief der Herausgeber	5
E. Minar, M. Schillinger	
Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern	6
T. Höchtel, K. Huber	
Ischämischer Schlaganfall	12
J. Ferrari, W. Lang	
Deutsch-Österreichische S3-Leitlinie zur extrakraniellen Karotisstenose: Erörterung einiger Kernpunkte und Kommentare	19
G. Fraedrich	
Karotisstenose-S3-Leitlinien: Aus der Sicht des Interventionisten	26
H. Deutschmann	
RUBRIKEN	
Kongressberichte	
16. Dreiländertagung der deutschsprachigen gefäßmedizinischen Gesellschaften in Graz	32
Die Redaktion	
9. Königsberger Gefäßdialog – 8.–9. November 2013, Bad Schöna	33
E. Minar	
Edoxaban: Sichere Therapie der VTE	40
H. Leitner	
News-Screen	42
Für Sie gelesen	45
Medizintechnik	47
Impressum	46

Titelbild: 55-jähriger Patient mit hochgradiger asymptomatischer Abgangsstenose der A. carotis interna links. Kontrastgestützte MR-Angiographie der zervikalen und intrakraniellen Arterien. Darstellung der hochgradigen Abgangsstenose der A. carotis interna links. Variantenhafter Abgang der A. carotis communis links aus dem Truncus brachiocephalicus (sog. boviner Abgangsmodus). Aus: Deutschmann H.: Karotisstenose-S3-Leitlinien: Aus der Sicht des Interventionisten, Abb. 1a, S. 28.

Zur Schlaganfallprävention bei VHF[§]-Patienten
mit einem oder mehreren Risikofaktoren*

**ELIQUIS®: Überlegenheit gegenüber
einem Vitamin-K-Antagonisten**
in 3 wichtigen Endpunkten:**

- a** **Signifikante Reduktion** von Schlaganfällen/
systemischen Embolien²
21 % RRR^{***}, $p = 0,01$
- b** **Signifikante Reduktion** schwerer Blutungen²
31 % RRR^{***}, $p < 0,001$
- c** **Signifikante Reduktion** der Gesamtmortalität²
11 % RRR^{***}, $p = 0,047$
- d** Keine routinemäßige INR Kontrolle erforderlich¹³

ELIQUIS®: erfüllt als einziges orales Antikoagulans...

E **Alle oben genannten Punkte**

** Warfarin

*** RRR = Relative Risikoreduktion

§ nicht valvuläres Vorhofflimmern

**Rückerstattet (RE1)
seit 1. August 2013**



www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 18



*ELIQUIS®: Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen VHF[§]-Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren angezeigt ist, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II).³

¹ Während der Behandlung mit ELIQUIS® ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Die Gerinnungsparameter (z.B. PT, INR und aPTT) werden erwartungsgemäß durch ELIQUIS® beeinflusst. Auch wenn eine Behandlung mit ELIQUIS® keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen herangezogen werden (z.B. bei Notfalloperation).

Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation und den ELIQUIS®-Verschreibungsrichtlinien. Bitte geben Sie dem Patienten bei einer ELIQUIS®-Verschreibung den Patientenausweis mit.

Literaturangaben: 1. Camm AJ et al. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 3. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

Erstellungsdatum: August 2013
www.eliquis.at



Bristol-Myers Squibb



Eliquis®
Apixaban

Macht den Unterschied

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die aktuelle Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* widmet sich dem **Thema Schlaganfall** aus allen Blickwinkeln.

Der aktuellste und damit derzeit in aller Munde stehende ist die Verhinderung des Schlaganfalls bei **nicht-valvulärem Vorhofflimmern**, vor allem durch die neuen oralen Substanzen. Dr. Thomas **Höchtl**, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien, gibt uns hier einen Überblick. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den pharmakologischen Eigenschaften neuer oraler Antikoagulantien (für die es derzeit Daten oder eine Zulassung in dieser Indikation gibt) und stellt die Ergebnisse der wichtigsten klinischen Studien vor.

Kann ein Schlaganfall nicht verhindert werden, muss rasch gehandelt werden, um das Outcome zu optimieren. Ziele der Akutbehandlung des **ischämischen Schlaganfalls** sind (1.) die rasche Wiederherstellung der Perfusion, (2.) die frühe Einleitung einer Sekundärprävention, (3.) Prävention, frühes Erkennen und Behandeln von Komplikationen und (4.) frühe Einleitung der Rehabilitation. In allen Bereichen wurden Fortschritte erzielt, die Inhalt dieser Übersicht von Dr. Julia **Ferrari**, Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien, sind. Die Stroke Unit mit ihrem spezialisierten multiprofessionellen Team hat sich als geeignete Struktur für die Akutbehandlung erwiesen und stellt das Bindeglied zwischen Rettungswesen einerseits und der weiteren Rehabilitation andererseits dar.

Ein weiterer Aspekt in der Verhinderung des Schlaganfalls ist die Therapie der **extrakraniellen Karotisstenose**. Die Deutsch-Österreichische S3-Leitlinie wird von Univ.-Prof. Dr. Gustav **Fraedrich**, Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, in Kommentaren und Ergänzungen zu den wichtigsten Punkten erörtert. Ao. Univ.-Prof. Dr. Hannes **Deutschmann**, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik für Radiologie Graz, gibt einen spezifischen Einblick in die S3-Leitlinie aus der Sicht des Interventionisten mit dem praktischen Aspekt der Durchführbarkeit und dem Einblick in den technischen Aspekt der Therapie der extrakraniellen Karotisstenose.

Abgerundet wird die Ausgabe durch die Berichte vom **Königsberger Gefäßdialog** unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Erich **Minar**, Klinische Abteilung für Angiologie, AKH Wien.

Wie immer wünschen wir Ihnen als Herausgeber eine interessante, spannende Lektüre dieser Ausgabe, die Ihnen auch im täglichen medizinischen Wirken von Hilfe sein soll.

*a. o. Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Univ.-Ass. PD Dr. Thomas Gary*

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, 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
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Wien
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*

T. Höchtel, K. Huber

Kurzfassung: Goldstandard der oralen Antikoagulation zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern waren über Jahrzehnte Vitamin-K-Antagonisten. In jüngster Zeit wurden in dieser Indikation neue orale Antikoagulantien entwickelt, wobei der direkten Thrombinhemmer Dabigatran und die direkten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban aufgrund positiver Studienergebnisse im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin ESC-Leitlinienempfohlene Alternativen darstellen. Bei zumindest vergleichbarer oder teilweise sogar höherer Effektivität gegenüber Warfarin und bei gleichzeitiger Reduktion schwerer, v. a. intrakranieller Blutungen, könnten diese neuen oralen Antikoagulantien die Thromboseprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern in Zukunft revolutionieren.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den pharmakologischen Eigenschaften neuer orale Antikoagulantien und stellt die Ergebnisse der wichtigsten klinischen Studien vor.

Schlüsselwörter: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, neue orale Antikoagulantien, Vorhofflimmern, Antikoagulation

Abstract: Antithrombotic Therapy in Non-valvular Atrial Fibrillation. For decades the "golden standard" of oral anticoagulation for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation was the group of vitamin K-antagonists. Recently new oral anticoagulants have been developed, of which the direct anti-thrombin dabigatran and the direct factor Xa-an-

tagonists rivaroxaban and apixaban have become alternatives to vitamin K antagonists and recommended in ESC guidelines based on positive study results. With comparable or partially higher efficacy versus warfarin and at the same time reduction of severe bleeding events including intracranial bleeding hazards these new oral anticoagulants might revolutionize future thrombosis prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. This review describes pharmacological characteristics of the new oral anticoagulants and demonstrates and discusses the results of the most important clinical trials. **Z Gefäßmed 2013; 10 (4): 6–11.**

Key words: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, new oral anticoagulants, atrial fibrillation, anticoagulation

■ Einleitung

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern – darunter versteht man Vorhofflimmern, welches nicht mit einer Mitralklappenstenose in Verbindung steht (alle anderen Vitien gehören nicht dazu) – ist mit einem erhöhten Risiko für einen thromboembolisch ausgelösten Schlaganfall verbunden, da sich durch die fehlende suffiziente Kontraktion des Vorhofmyokards in der Phase des Vorhofflimmerns, aber auch in den Tagen und Wochen nach Restitution eines Sinusrhythmus, vor allem in den Herzohren, stasebedingt thrombotisches Material ansammeln kann, welches z. B. bei Wiedererlangung einer suffizienten Vorhofkontraktion embolisieren kann (in das ZNS, in periphere Extremitäten oder Organe, in die Lunge). Eine erhöhte Thromboseneigung ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für das Auftreten von Thromboembolien und kann durch Risikoscores (CHADS₂-Score, oder besser durch den CHA₂DS₂-VASc-Score) definiert werden [1]. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 wird die Durchführung einer Antikoagulation empfohlen. Wenn alle im CHA₂DS₂-VASc-Score angeführten Risikofaktoren (Chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter >75 Jahre, Alter zwischen 65 und 75 Jahren, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Vorhandensein koronarer oder peripherer Gefäßerkrankungen, durchgemachter Schlaganfall oder TIA) gleichzeitig vorhanden sind, besteht ein jährliches Risiko von bis zu 15,2 %, einen zerebralen Insult zu erleiden. Eine Dauer-Antikoagulation ist aber immer mit einem erhöh-

ten Blutungsrisiko assoziiert und es gilt daher, die Patienten diesbezüglich nicht zu gefährden, sodass in die Therapieentscheidung immer auch eine Risikostratifizierung des Blutungsrisikos einfließen sollte, wofür sich der HAS-BLED-Score anbietet [1]. Leider wird dieser Blutungs-Score in der klinischen Routine noch zu wenig berücksichtigt. Generell ist anzunehmen, dass ältere Patienten (> 80 Jahre), Frauen, Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz, sowie Patienten mit einer Blutungsanamnese hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen besonders gefährdet sind.

Goldstandard der Antikoagulation waren über Jahrzehnte die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit ihren Coumarin-Derivaten Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin. Gegenüber Placebo konnte unter VKAs eine 62%ige relative Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Insulten nachgewiesen werden [2]. Aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie ernährungsassoziierten Schwankungen des Wirkspiegels sind regelmäßige Kontrollen der INR (Zielwert 2,0–3,0) unerlässlich, um eine suffiziente Antikoagulation bei Patienten gewährleisten zu können. In der klinischen Routine gelingt eine dauerhafte optimale Einstellung im gewünschten Zielbereich aber nur in 40–70 %, je nachdem, wo diese Kontrollen durchgeführt werden [3]. Überdosierungen und Unterdosierungen sind daher nicht selten und fördern das Blutungs- oder Thromboserisiko.

Aus diesem Grund wurde fieberhaft nach möglichen Therapiealternativen gesucht. Diese neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) wurden nun in direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran), bzw. in direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) gefunden und es sind weitere vergleichbare Substanzen (z. B. Edoxaban) in klinischer Testung. Die Beschreibung der Effektivität und Sicherheit dieser NOACs im Vergleich zu VKAs sind Gegenstand der vorliegenden Übersichtsarbeit.

* Nachdruck aus J Kardiol 2013; 20 (5–6): 154–9.

Eingelangt am 12. April 2013; angenommen nach Revision am 17. April 2013.
Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Thomas Höchtel, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail. thomas.hoechtel@wienkav.at

Tabelle 1: Neue Orale Antikoagulantien (NOACs). Zusammenfassung der wichtigsten Substanzmerkmale und Studienergebnisse.

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Substanz	Thrombinhemmer	Faktor-Xa-Hemmer	Faktor-Xa-Hemmer
Halbwertszeit	12–17 Std.	5–13 Std.	9–14 Std.
Elimination	80 % renal	1/3 renal 2/3 hepatal	25 % renal 75 % hepatal
Dosierung (bei CNI)	150 mg 2 x tgl. (110 mg 2 x tgl.)	20 mg 1 x tgl. (15 mg 1 x tgl.)	5 mg 2 x tgl. (2,5 mg 2 x tgl.)
Vergleichsstudie mit Warfarin	RE-LY (n = 18.113)	ROCKET-AF (n = 14.264)	ARISTOTLE (n = 18.201)
CHADS ₂ -Score	2,1	3,5	2,1
Prim. EP (Insult/syst. Embolie) vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 1,5 p = 0,34 vs. 1,69	150 mg: 1,1 p < 0,001 On-treatment 1,7 vs. 2,2; p = 0,015 Intention to treat 2,1 vs. 2,4; p = 0,117	1,3 vs. 1,6; p = 0,01
Ischämischer Schlaganfall vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 1,3 p = 0,35 vs. 1,21	150 mg: 0,9 p = 0,03 On-treatment 1,3 vs. 1,4; p = 0,518 Intention to treat 1,6 vs. 1,6; p = 0,58	0,97 vs. 1,05; p = 0,42
Intrazerebrale Blutung vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 0,2 p < 0,001 vs. 0,7	150 mg: 0,3 p < 0,001	0,3 vs. 0,8; p < 0,001
„major bleeding“	110 mg: 2,7 p = 0,003 vs. 3,4	150 mg: 3,1 p = 0,31	3,6 vs. 3,4; p = 0,58 2,1 vs. 3,1; p < 0,001

rote Markierung: signifikante Ergebnisse; CNI: chronische Niereninsuffizienz; tgl: täglich; EP: Endpunkt

■ Dabigatran

Nach oraler Einnahme der inaktiven Vorstufe Dabigatran-Etexilat erfolgt durch Serum-Esterasen die Metabolisierung in die aktive Substanz Dabigatran, welche Thrombin direkt und kompetitiv hemmt. Für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern stehen 2 verschiedene Dosierungen (110 mg und 150 mg) zur Verfügung, die Bioverfügbarkeit beträgt nur zwischen 4 und 7 %, die Ausscheidung erfolgt zu 80 % über die Nieren. Aufgrund einer Serum-Halbwertszeit von 12–17 Stunden wird die Substanz 2× tägl. eingenommen, Laborkontrollen zur regelmäßigen Überprüfung des plasmatischen Wirkspiegels sind nicht mehr erforderlich [4]. Anders als bei der Vorläufersubstanz Ximelagatran besteht keine Lebertoxizität [5].

Zur Zulassung von Dabigatran in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern führten die überaus positiven Ergebnisse aus der RE-LY- (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy-) Studie [6], welche in einem sogenannten PROBE-Design („prospective randomized open study with blinded endpoints“) durchgeführt wurde [7]. Es war zwar bekannt, ob die Studienteilnehmer unter Warfarin oder unter Dabigatran standen, die Dabigatran-Dosierung (2× 110 mg oder 2× 150 mg tägl.) war jedoch verblindet. Insgesamt wurden über 18.000 Patienten in die RE-LY-Studie eingeschlossen (ca. 6000 pro Studienarm). Die klinischen Charakteristika waren zwischen den 3 Patientengruppen vergleichbar. Der durchschnittliche CHADS₂-Score in RE-LY

betrug 2,1. Der primäre kombinierte Effektivitätsendpunkt beinhaltete Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemische Embolie. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von Pulmonalembolien oder Myokardinfarkten, sowie die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität, als Sicherheitsendpunkt galt die Inzidenz schwerer Blutungskomplikationen im Speziellen von intrazerebralen und anderen fatalen intrakraniellen Blutungen.

Dabigatran erreichte eine signifikante bis zu 20%ige relative Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungen (2,71/3,1 %/Jahr für Dabigatran 110/150 mg vs. 3,36 %/Jahr für Warfarin; p = 0,003/0,31). Besonders herausragend ist die geringere Inzidenz von lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen durch Dabigatran (Dabigatran 110 mg 1,22 %/Jahr und 0,23 %/Jahr; 150 mg 1,45 %/Jahr und 0,30 %/Jahr; Warfarin 1,80 %/Jahr und 0,74 %/Jahr; p < 0,05). Auch die Ereignisraten beim netto-klinischen Endpunkt beeindruckten, waren sie doch zwischen der niedrigeren Dosierung der neuen Substanz (7,09 %/Jahr; p = 0,10) und Warfarin (7,64 %/Jahr) statistisch vergleichbar, unter 150 mg Dabigatran jedoch signifikant niedriger (6,91 %/Jahr; p = 0,04).

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Ergebnisse der RE-LY-Studie zusammen: Dabigatran erzielte in der Dosierung von 2× 110 mg/Tag bei niedrigeren Blutungsraten eine vergleichbare Effektivität gegenüber Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (statistisch hochsignifikant bezogen auf Nicht-Inferiorität für Dabigatran vs. Warfarin;

$p < 0,001$), während die höhere Dosierung (2×150 mg/Tag) gegenüber Warfarin bei vergleichbarem Blutungsrisiko nicht nur hämorrhagische, sondern auch ischämische Schlaganfälle signifikant reduzieren konnte (0,92 %/Jahr vs. 1,2 %/Jahr; $p = 0,03$).

Auf der Nebenwirkungsseite traten neben Dyspepsien (Warfarin 5,8 % vs. 11,3 %/11,8 % für 110/150 mg Dabigatran), die bei ca. 10 % der Patienten zu einem Absetzen von Dabigatran führten, auch gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran signifikant häufiger auf (Warfarin 0,9 %, 110 mg: 1,12 % [$p = 0,43$]; 150 mg: 1,50 % [$p < 0,001$]). Durch einen verstärkten Einsatz von Protonenpumpenhemmern (nur 15 % der Patienten in der RE-LY-Studie erhielten zu Studienbeginn einen Magenschutz) ist mit einem Rückgang dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zu rechnen. Des Weiteren wurden unter Dabigatran häufiger als unter Warfarin Myokardinfarkte beobachtet (110/150 mg: 0,72/0,74 %/Jahr vs. Warfarin: 0,53 %/Jahr; $p = 0,07$). Allerdings ist die klinische Relevanz dieser Erkenntnis vermutlich zu vernachlässigen.

Neben der Hauptstudie wurden mehrere Subgruppenanalysen veröffentlicht: Patienten, welche schon ein zerebrovaskuläres ischämisches Ereignis hatten (Schlaganfall, TIA), zeigten in keinem Behandlungsarm einen statistischen Unterschied hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (Warfarin: 2,78 %/Jahr; Dabigatran 110 mg: 2,32 %/Jahr [OR 0,84; CI: 0,58–1,20]; Dabigatran 150 mg: 2,07 %/Jahr [OR 0,75; CI: 0,52–1,08]). Patienten unter Therapie mit Dabigatran wiesen aber, analog zur Hauptstudie, eine geringere Rate an Blutungsereignissen auf (Dabigatran 110 mg: OR 0,66, 95 %-CI: 0,48–0,90; Dabigatran 150 mg: OR 1,01; 95 %-CI: 0,77–1,34) [8].

Eine weitere Subanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Dabigatran vs. Warfarin in Abhängigkeit der Qualität der Warfarin-Einstellung („time in therapeutic range“, TTR): Dabigatran war vor allem dann gegenüber Warfarin signifikant überlegen, wenn die TTR < 65 % betrug. Je besser die Qualität der TTR war, desto geringer (und ohne Signifikanz) wurde der Effektivitätsunterschied [9]. Allerdings blieb die Reduktion der Blutungsereignisse unter Dabigatran, unabhängig von der Qualität der INR-Kontrolle, erhalten.

Bei Patienten, die sich während des Beobachtungszeitraumes einer Kardioversion unterziehen mussten, ließ sich ein Trend zugunsten einer geringeren Rate an thromboembolischen Ereignissen unter der Dabigatran-Behandlung erkennen, jedoch ohne statistische Signifikanz (110 mg: 0,8 %/Jahr; $p = 0,71$; 150 mg: 0,3 %/Jahr; $p = 0,40$; Warfarin: 0,6 %/Jahr) [10].

Aufgrund der Tatsache, dass Dabigatran das am längsten am Markt befindliche NOAC ist, konnten bereits mehr Anwendungserfahrungen in der täglichen klinischen Routine erworben werden [11]. In der RE-LY-ABLE-Studie [Connolly, Wallentin, Ezekowitz et al.; Präsentation beim AHA-Meeting, November 2012], konnte ferner die Langzeitwirkung von Dabigatran über einen Zeitraum von > 4 Jahren untersucht werden. Die Studie zeigte, dass eine Langzeittherapie mit Dabigatran (in beiden Dosierungen) mit ähnlich geringen und ähnlich konfigurierten Blutungs- und Schlaganfall-Raten pro

Jahr einhergeht wie in der Hauptstudie beobachtet. Zwischen den beiden Dosierungen von Dabigatran bestand hinsichtlich der Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum kein Unterschied, und es fanden sich auch keinerlei Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen.

■ Rivaroxaban

Der oral verfügbare direkte und kompetitive Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit, einen raschen Wirkungseintritt und eine hohe Bioverfügbarkeit aus [12, 13]. Die Elimination der inaktiven Metaboliten erfolgt zu einem Drittel über die Nieren und zu zwei Dritteln hepatal. Pharmakokinetische Studien haben ferner trotz einer Halbwertszeit von 5–13 Stunden ergeben, dass eine $1 \times$ tägl. Einnahme mit einer suffizienten antikoagulatorischen Wirkung über 24 Stunden einhergeht. Laborkontrollen zur Messung der Plasmaaktivität sind routinemäßig nicht erforderlich.

Aufgrund der Ergebnisse der doppelblind randomisierten ROCKET-AF-Studie (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) steht Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zur Verfügung. Bei über 14.000 Patienten wurde Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg tgl. (15 mg bei reduzierter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) gegenüber Warfarin (INR 2,0–3,0) hinsichtlich einer Nicht-Unterlegenheit im primären kombinierten Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie verglichen [14]. Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand aus schweren oder klinisch relevanten Blutungskomplikationen. Die beiden Studienarme (Rivaroxaban vs. Warfarin, Ziel-INR 2,0–3,0) waren hinsichtlich der Patienten-Charakteristika vergleichbar. Der durchschnittliche CHADS₂-Score betrug 3,5 und entsprach damit eher einem üblichen klinischen Patientenkollektiv mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. In ROCKET AF wurden die Ergebnisse auf 2 Arten analysiert: In der „On treatment“-Analyse betrug die relative Risikoreduktion für Rivaroxaban hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes 21 % (Abb. 1) und war damit Warfarin statistisch überlegen (1,7 %/Jahr vs. 2,2 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,96, $p = 0,015$). In der „Intention-to-treat“-Analyse war lediglich ein Trend zugunsten der besseren Wirksamkeit von Rivaroxaban ablesbar (2,1 %/Jahr vs. 2,4 %/Jahr; HR 0,88; 95 %-CI: 0,74–1,03; $p = 0,12$). Beide Analyse-Strategien ergaben hochsignifikant eine Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin ($p < 0,001$) und zwar unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung. Ein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde für keinen der sekundären Endpunkte Mortalität, systemische Embolie oder Myokardinfarkt, rein ischämisch bedingter Schlaganfall gefunden. Der Benefit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin war in erster Linie auf die signifikante Reduktion hämorrhagisch bedingter Insulte zurückzuführen (0,26 % vs. 0,44 %; OR 0,58; CI 0,38–0,89; $p = 0,012$). Rivaroxaban war mit einer signifikant geringeren Rate intrakranieller Blutungen (0,5 % vs. 0,7 %; $p = 0,02$), kritischer Organblutungen (0,8 % vs. 1,2 %; $p = 0,007$) sowie tödlicher Blutungskomplikationen (0,2 % vs. 0,5 %; $p = 0,03$)

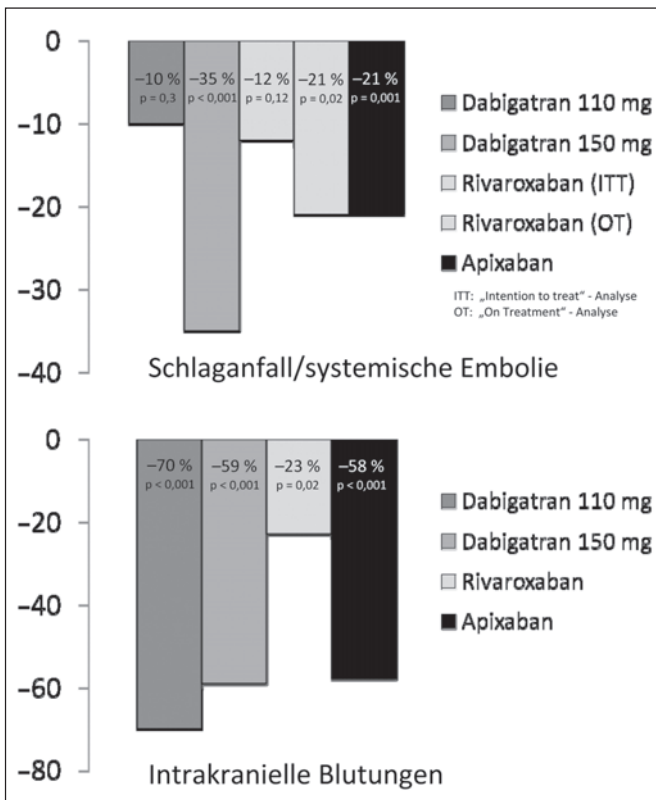


Abbildung 1: Relative Risikoreduktion im Vergleich zu Warfarin. Daten aus der RELY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studie.

assoziiert. Der primäre Sicherheitsendpunkt war für beide Behandlungsarme vergleichbar (14,9 % vs. 14,5 %; OR 1,03; CI 0,96–1,11; $p = 0,44$).

Eine Subgruppenanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin in Primär- (keine TIA- oder Schlaganfall-Anamnese) und Sekundärprävention. Sowohl bei Patienten ohne als auch mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts wie auch des Sicherheitsendpunkts vergleichbar [15].

Für Patienten, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes einer Kardioversion unterzogen wurden, gibt es für Rivaroxaban nur wenige Daten. Insgesamt unterzogen sich 321 Patienten 460 Rhythmisierungsversuchen (181 elektrische, 194 pharmakologische Kardioversionen, 85 Katheterablationen), davon standen 80 % am Tag des Eingriffes noch unter dem Einfluss der Studienmedikation und nur 24 Patienten erhielten als Bridging eine Therapie mit niedermolekularem Heparin [16]. Aufgrund der geringen Patientenzahlen können keine zulässigen Schlüsse gezogen werden. Aus diesem Grund wird derzeit die randomisierte XVERT-Studie an 1500 Patienten mit geplanter Kardioversion durchgeführt, um die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban gegenüber VKAs in dieser Indikation zu testen.

■ Apixaban

Apixaban wirkt ebenso wie Rivaroxaban über eine direkte Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa, hat eine hohe Bioverfügbarkeit und wird sowohl über die Nieren als auch über die

Leber eliminiert. Die bei Vorhofflimmern zur Anwendung kommende Dosierung beträgt 2× tgl. 5 mg. Apixaban wurde sowohl gegenüber Aspirin als auch gegenüber Warfarin getestet: In die AVERROES-Studie (Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES) [17] wurden Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse eingeschlossen, wenn sie die Kriterien für eine Antikoagulation erfüllten, aber entweder von ihrem behandelnden Arzt für eine orale Antikoagulation mit VKAs als nicht geeignet eingestuft wurden oder eine Antikoagulation trotz Indikation ablehnten. Wegen der signifikant besseren Effektivität bei vergleichbaren Blutungsraten gegenüber Aspirin wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zu Aspirin trat der primäre kombinierte Endpunkt (Insult und systemische Embolie) unter Apixaban um 54 % seltener auf als unter Aspirin (1,6 %/Jahr vs. 3,7 %/Jahr; OR 0,45; 95 %-CI: 0,32–0,62; $p < 0,001$), darüber hinaus wurde auch die Gesamtmortalität günstig beeinflusst (3,5 %/Jahr vs. 4,4 %/Jahr; $p = 0,07$). Mit diesen Ergebnissen einher geht die signifikante Senkung der Rate an kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen (12,6 % vs. 15,9 %; $p < 0,001$). Die Rate an Blutungen war zwischen den Studienarmen vergleichbar (1,4 % vs. 1,2 %; OR 1,13; 95 %-CI: 0,74–1,75; $p = 0,57$) [17]. Die Studie gilt als letzter Beweis für die Erkenntnis, dass Aspirin kein geeigneter Ersatz für Antikoagulantien bei Vorhofflimmern ist.

In die ARISTOTLE-Studie (Apixaban for the Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) wurden 18.000 Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse (durchschnittlicher CHADS₂-Score von 2) eingeschlossen [18]. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern erhielten entweder Apixaban 5 mg 2× tgl. (Dosisreduktion auf 2 × 2,5 mg tgl. bei schwerer Niereninsuffizienz) oder standardmäßig dosiertes Warfarin (INR-Ziel 2,0–3,0). Das primäre Studienziel einer Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin wurde nicht nur erreicht, sondern insofern übertroffen, als Apixaban zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall und systemische Embolie) führte (1,27 %/Jahr vs. 1,60 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,95; $p = 0,01$). Auch die Gesamt-Mortalität wurde unter Apixaban signifikant reduziert (3,52 %/Jahr vs. 3,94 %/Jahr; HR 0,89; 95 %-CI: 0,8–0,99; $p = 0,047$). In Bezug auf verschiedene Definitionen von Blutungsereignissen war Apixaban (Ausnahme: gastrointestinale Blutungen, hier bestand nur eine Tendenz zugunsten von Apixaban) mit einer statistisch geringeren Ereignisrate assoziiert (2,13 %/Jahr vs. 3,09 %/Jahr; HR 0,69; 95 %-CI: 0,60–0,80; $p < 0,001$). Das betraf vor allem intrakranielle Blutungen, die unter Apixaban deutlich seltener auftraten (0,33 %/Jahr vs. 0,8 %/Jahr; HR 0,42; 95 %-CI: 0,30–0,58; $p < 0,001$). Während die Rate der ischämisch bedingten Schlaganfälle unbeeinflusst blieb (0,97 %/Jahr vs. 1,05 %/Jahr; HR 0,92; 95 %-CI: 0,74–1,13; $p = 0,42$), traten hämorrhagisch bedingte Insulte deutlich seltener unter Apixaban auf (0,24 %/Jahr vs. 0,47 %/Jahr; HR 0,51; 95 %-CI: 0,35–0,75; $p < 0,001$) [18].

Derzeit sind weitere NOACs in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern gegenüber Warfarin in klinischer Testung.

■ Diskussion

Die Ergebnisse der RE-LY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studien haben die initialen Erwartungen (man ging ursprünglich nur von einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin aus) bei Weitem übertroffen. Daneben sind sowohl Dabigatran als auch Rivaroxaban und Apixaban mit einer deutlichen Senkung des Blutungsrisikos im Vergleich zu VKAs vergesellschaftet und scheinen die bisherige Antikoagulationsstrategie von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern revolutionieren zu können. Klare Unterschiede zwischen den untersuchten NOACs sind aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und fehlender „Head-to-head“-Vergleiche nicht sicher erkennbar. Gewisse Vorteile gibt es für die höhere Dosierung von Dabigatran (2× 150 mg) durch Reduktion ischämischer Insulte. Inwiefern darauf aber das offene Studiendesign (PROBE-Design) Einfluss genommen hat, ist fraglich.

Gemeinsam ist allen Substanzen im Vergleich zu VKAs die signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (für Rivaroxaban nur in der „On treatment“-Analyse), und die Verringerung schwerwiegender Blutungskomplikationen (v. a. intrakranielle Blutungen). Sollten in naher Zukunft wichtige klinische Fragestellungen aus der täglichen Routine beantwortet werden [11], steht einem breiten Einsatz der NOACs bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nichts mehr im Wege.

Alle 3 Substanzen wurden mittlerweile in die aktuellen Leitlinien der ESC zur Behandlung von Vorhofflimmern aufgenommen [19]. Die Anwendung der NOACs wird vor allem bei jenen Patienten empfohlen, deren INR unter VKAs starken Schwankungen unterliegt (I-B), aber wegen des für alle Substanzen erwiesenen klinischen Netto-Benefits besteht gleichzeitig eine generelle Bevorzugung der NOACs gegenüber VKAs (IIa-A). Durch die Verminderung von hämorrhagischen Insulten bei zumindest gleich guter Effektivität wie VKAs sind alle NOACs letztendlich kosteneffektiv.

Mit Vorsicht ist die Verwendung der NOACs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu sehen: Laut ESC-Leitlinien gilt die schwer eingeschränkte Nierenfunktion mit einer CrCl < 30 ml/min als Kontraindikation für alle NOACs, bei leicht bis moderat reduzierter renaler Funktion hat eine Reduktion der Dosis zu erfolgen (Dabigatran 110 mg 2× tgl., Rivaroxaban 15 mg tgl., Apixaban 2,5 mg 2× tgl.). Da auch eine temporäre Verschlechterung der Nierenfunktion (z. B. im Rahmen eines Infektes, Exsikkose bei Durchfallerkrankung, bei kardialer Dekompensation) sehr schnell eine Kumulation der wirksamen Metaboliten von NOACs (speziell von Dabigatran) bewirken und so zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann, ist die Kenntnis der Nierenfunktion in solchen Situationen hilfreich. Auch die Leitlinien der ESC empfehlen (IIa-B), bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion unabhängig von der verwendeten Substanz, die Überprüfung der Kreatinin-Clearance 2–3× jährlich durchzuführen [19]. Vor geplanten Operationen sollten NOACs rechtzeitig abgesetzt werden, generell ist ein Absetzen mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff empfehlenswert. Bei erhöhtem perioperativem Blutungsrisiko (in Abhängigkeit von der Art der OP) kann ein vorzeitiges Absetzen, vor OP auch früher erfolgen (entsprechend ca. 3–5× der Halbwertszeit des jeweiligen

NOAC, bei Patienten unter Dabigatran muss zusätzlich die Nierenfunktion berücksichtigt werden!). Bei schwerwiegenden intra- und/oder post-operativen Blutungskomplikationen kann die Gerinnungssituation, unabhängig von der verwendeten Substanz, durch die Gabe von bspw. Prothrombinkomplex-Konzentraten (50 IE/kg KG) normalisiert werden, Dabigatran kann darüber hinaus aufgrund der geringen Plasmaproteinbindung gut dialysiert werden.

Eine Kombination der neuen Antikoagulantien mit dualer Antiplättchentherapie (DAPT) ist prinzipiell denkbar, obwohl derzeit nur indirekte Daten aus Studien an Patienten mit Akutem Koronarsyndrom [20–22] existieren. Ferner zeigte eine *Post-hoc*-Analyse der RE-LY-Studie eine ähnliche Erhöhung des Blutungsrisikos („major bleeding“) der Kombination einer konventionellen DAPT (Aspirin + Clopidogrel) mit Dabigatran (150 mg: 6,3 %/Jahr; 110 mg: 5,4 %/Jahr) wie für die Kombination mit Warfarin (5,5 %/Jahr) bei einer allerdings eher geringen Patientenzahl [23]. Daher sollte vorerst noch konservativ vorgegangen werden, das bedeutet eine „Triple“-Therapie sollte möglichst kurz in der Kombination Aspirin (100 mg/Tag) plus Clopidogrel (75 mg/Tag) plus einem VKA (INR-Ziel 2,0–2,5) stattfinden [24, 25]. Ein „update“ der internationalen Empfehlungen, welches dann auch die Verwendung von NOACs empfehlen dürfte, ist noch in diesem Jahr geplant.

■ Zusammenfassung

Der erste Schritt zur Schlaganfallprävention mittels Antikoagulantien besteht in der Früherkennung von Vorhofflimmern und der korrekten Risikostratifizierung, der Erfassung des Thrombose- als auch Blutungsrisikos mittels der zur Verfügung stehenden Scores (CHADS₂-VASc/HAS-BLED) [19]. Erst dann sollten wir individuell entscheiden, welche Substanz für welchen Patienten am Besten ist. VKAs haben ihren Stellenwert vor allem dort nicht verloren, wo eine stabile INR-Einstellung und damit eine gute Kontrolle der Therapie möglich ist, oder wo andere Überlegungen (z. B. höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion, fragliche Therapie-Adhärenz) regelmäßige Kontrollen der Therapieeinstellung sinnvoll machen.

■ Interessenkonflikt

T. Höchtel erhielt Vortragshonorare von Bayer, K. Huber erhielt Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim und Daiichi Sankyo.

Literatur:

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S–198S.

4. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–95.
5. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419–26.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
7. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials.

- Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press* 1992; 1: 113–9.
8. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63.
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
10. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.
11. Huber K, Connolly SJ, Kher A, et al. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 516–26.
12. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–21.
13. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–80.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
15. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–22.
16. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1998–2006.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
20. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–9.
21. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
23. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634–40.
24. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13–28.
25. Höcht T, Huber K. Antikoagulation während und nach akuten Koronarinterventionen: Update 2013. *J Kardiologie* 2013; 20: 148–53.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Pridax 20 Mikrogramm/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 1 ml enthält 20 µg Alprostadil. Hilfsstoffe: 788 mg/ml wasserfreies Ethanol. **Anwendungsgebiete:** Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadien III und IV nach Fontaine, wenn eine lumenverengende Therapie nicht möglich oder erfolglos ist. **Gegenanzeigen:** Pridax ist kontraindiziert bei – 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.**

Ischämischer Schlaganfall*

J. Ferrari, W. Lang

Kurzfassung: Ziele der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls sind (1) die rasche Wiederherstellung der Perfusion, (2) die frühe Einleitung einer Sekundärprävention, (3) Prävention, frühes Erkennen und Behandeln von Komplikationen und (4) frühe Einleitung der Rehabilitation. In allen Bereichen wurden Fortschritte erzielt, die Inhalt dieser Übersicht sind. Die Stroke Unit mit ihrem spezialisierten multiprofessionellen Team hat sich als geeignete Struktur für die Akutbehandlung erwiesen und stellt das Bin-

deglied zwischen Rettungswesen einerseits und der weiteren Rehabilitation andererseits dar.

Schlüsselwörter: ischämischer Schlaganfall, systemische Thrombolyse, endovaskuläre Therapie, Stroke Unit

Abstract: Ischemic Stroke. The aims of the treatment for patients with acute ischemic stroke

are (1) rapid restoration of blood perfusion, (2) secondary prevention, (3) prevention, early recognition, and therapy of complications, and (4) initiation of the process of rehabilitation. Recent developments in these fields are reported. Stroke units with their specialized, multi-disciplinary teams have been proven to be the adequate structure. **Z Gefäßmed 2013; 10 (4): 12–8.**

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, endovascular therapy, stroke unit

■ Definition und klinische Beurteilung in der Akutsituation

Als ischämischer Schlaganfall wird ein akutes, fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Der Durchblutungsstörung zugrunde liegt der Verschluss oder die hochgradige Einengung einer Hirnarterie.

Das Ereignis tritt „aus heiterem Himmel“ auf. Allerdings kann die Situation Hinweise auf die Pathophysiologie liefern: Eine Tätigkeit mit hohem intrathorakalem Druck, beispielsweise bei Gartenarbeit in gebückter Haltung, kann eine paradoxe Embolie über ein offenes Foramen ovale begünstigen. Rasche Kopfdrehungen und Traumata im Halsbereich (z. B. Gurtverletzungen) können zu einer Dissektion führen. Das Maximum der Symptomatik ist in der Regel bei Beginn des Ereignisses. Das Vorhandensein von Fluktuationen ist aber bedeutsam: Beim „capsular warning sign“ besteht eine intermittierend vorhandene Ischämie in einem der lentikulo-striatalen Gefäße mit wiederholt auftretenden Hemiparesen. Bei der Atherothrombose im vertebrobasilären Versorgungsbereich kommt es oft zu Fluktuationen der Klinik mit verschiedenen Symptomen. Die Ischämie verursacht in der Regel eine Ausfallssymptomatik, wie Parese oder Plegie. In seltenen Situationen kennen wir aber auch eine „Reizsymptomatik“ als Folge der Ischämie wie das „limb shaking“. Hier ist die vaskuläre Reserve in der Grenzzone zwischen A. cerebri anterior und A. cerebri media erschöpft. Auch ein geringer Abfall des Perfusionsdrucks wie beim raschen Aufstehen kann zur Ischämie und zu rhythmischen Zuckungen des Beins der Gegenseite führen.

Die Unterscheidung zwischen einem ischämischen Schlaganfall und einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) ist

im Fluss: Die Definition aus den 1950er-Jahren, dass eine TIA dann besteht, wenn sich die Symptome innerhalb von 24 Stunden zurückbilden, wird allgemein nicht mehr akzeptiert. Die moderne Bildgebung zeigt oft auch bei transienter Klinik die Frühzeichen eines Infarkts (Diffusion-Weighted-Imaging-Magnetresonanztomographie [DWI-MR]). Bei Läsionsnachweis wird die Diagnose eines „Hirnininfarkts“ bzw. eines ischämischen Schlaganfalls gestellt. Die mittlere Dauer einer klassischen TIA liegt bei 12 Minuten. Wenn die Symptome > 2 Stunden anhalten, wird – auch bei fehlendem Läsionsnachweis – die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls gestellt.

Klinisch ist eine topographische Zuordnung des ischämischen Schlaganfalls möglich. Eine ausgedehnte Durchblutungsstörung im Versorgungsbereich der A. carotis bzw. der A. cerebri media wird als Total Anterior Circulation Syndrome (TACS) klassifiziert. Es besteht aus folgenden Symptomen/klinischen Zeichen:

- Wachheit/reduzierte Vigilanz
- Kontralaterale Hemiparese oder -plegie
- Kontralaterale Pyramidenbahnzeichen
- Kontralaterale Hemihypästhesie
- Hemianopsie
- Herdblick (konstant, inkonstant; mit Augen- und/oder Kopfdeviation)
- Aphasie/Apraxie (linkshirrig) oder Hemineglect (rechtshirrig)

Eine partielle Durchblutungsstörung im Versorgungsbereich der A. cerebri media (Partial Anterior Circulation Syndrome [PACS]) ist in der Regel durch eines der folgenden Syndrome gekennzeichnet:

- Motorisches/somatosensorisches Defizit + Hemianopsie
- Motorisches/somatosensorisches Defizit + Störung einer höheren Hirnfunktion
- Störung einer höheren Hirnfunktion + Hemianopsie
- Rein motorisches/somatosensorisches Defizit, einen Teil des Körpers betreffend (z. B. Monoparese des Arms)
- Isolierte Störung einer höheren Hirnfunktion (z. B. Aphasie)

Leitsymptome bei Durchblutungsstörungen im vertebrobasilären Versorgungsbereich (Posterior Circulation Syndrome)

* Nachdruck aus J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (4): 149–55.

Eingelangt am 15. Mai 2013; angenommen am 28. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Julia Ferrari, Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, A-1020 Wien, Johannes von Gott Platz 1; E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

[POCS]) sind: vestibuläre, vestibulär-okuläre Symptome, visuelle Symptome, beidseitige Manifestationen somatosensibler oder motorischer Defizite und zerebelläre Zeichen.

Eine Ischämie im Bereich der lentikulo-striatalen Gefäße ist oft leicht als lakunäres Syndrom erkennbar (Lacunar Syndrome [LACS]):

- PMS (Pure Motor Stroke): rein motorische Halbseitensymptomatik, alle Bereiche des Körpers (Gesicht/Arm/Bein) betreffend
- PSS (Pure Somatosensory Stroke): Hemihypästhesie (lateraler Thalamus)

Der Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls wird nach der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) angegeben. Die Skala beschreibt die Ausprägung von 15 klinischen Symptomen mit Werten zwischen 0 (kein Symptom) und 42 (maximale Ausprägung aller Symptome) [1].

Die Erfassung des Ereignisbeginns, die klinische Klassifikation und Lokalisation sowie die Beschreibung des Schweregrads und des klinischen Verlaufs erfordern nur einen geringen Zeitaufwand, stellen aber die Basis für die Akutbehandlung dar.

■ Akute Schlaganfallbehandlung

Ziele der Schlaganfallbehandlung sind:

- Allgemeine Behandlung/Basistherapie
- Spezifische Maßnahmen: rekanalisierende Therapie
- Sekundärprophylaxe
- Erkennung, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
- Frührehabilitation

Allgemeine Behandlung/Basistherapie

Die Erhaltung der Vitalfunktionen und die Behandlung entgleister physiologischer Parameter ist eine Basis der Akutbehandlung des Schlaganfalls; Vitalfunktionen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz) müssen überwacht werden.

Die Atemwege sind freizuhalten, auf eine Gefahr der Aspiration ist zu achten. Zentral bedingte Hypoventilation, reduzierte Vigilanz und Aspirationsgefahr sind zu beachten. Beim ischämischen Schlaganfall ist selten eine Intubation in der Akutsituation erforderlich. Ausnahme ist der akute Verschluss der A. basilaris. Die Kriterien zur Intubation ergeben sich aus der Reduktion der Vigilanz (Sopor/Koma), der respiratorischen Insuffizienz (Atemfrequenz < 8/Min.), Sauerstoffsättigung (< 85 %) und Blutgasanalyse. Sauerstoff wird in der Regel bei einem leichten Abfall der Sauerstoffsättigung über eine Nasensonde gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich überwacht.

Bei ca. 75 % der Patienten bestehen in der Akutsituation nach einem Schlaganfall erhöhte Blutdruckwerte (RR syst. > 140 mmHg), aber nur bei der Hälfte dieser Patienten ist anamnestisch eine Hypertonie bekannt. Bei ca. 50 % der Patienten sinkt der Blutdruck innerhalb der ersten 90 Min. nach Aufnahme ohne spezifische Medikation. Die rasche Senkung des Blutdrucks durch die intravenöse Gabe von Nimodipin

hatte in einer Studie zu einer Zunahme des neurologischen Defizits geführt. Diese Daten und das Wissen, dass die Autoregulation der Hirndurchblutung im Randbereich des ischämischen Schlaganfalls beeinträchtigt ist, waren die Begründung für ein Belassen höherer Blutdruckwerte in der Akutsituation. Es ist gegenwärtiger Standard, systolische Blutdruckwerte bis 220 mmHg und diastolische Blutdruckwerte bis 120 mmHg in der Akutsituation zu belassen [2]. Es wird ein Zielwert von 180 mmHg systolisch bzw. 100–105 mmHg diastolisch für Patienten mit vorbestehender Hypertonie und ein Zielwert von 160–180/90–100 mmHg für Patienten ohne vorbestehende Hypertonie in den ersten 24–48 Stunden angegeben. Ausnahmen sind: Senkung des Blutdrucks < 185/110 mmHg bei Durchführung einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA, Blutdruck-Senkung < 160/90 mmHg bei akuter Myokardischämie (Klinik oder ST-Senkungen) oder hypertensivem Lungenödem und Senkung des Blutdrucks bei Gerinnungsstörungen (laufende orale Antikoagulation, Thrombozytopenie [< 100.000/μl], Fibrinogen < 100 mg/dl, klinisch relevante Störung der Leberfunktion, Alkoholkrankheit) oder in seltenen Situationen wie bei Aortenaneurysma (z. B. RR < 140/80 mmHg). An den Stroke Units in Österreich am meisten verwendet wird Urapidil als Bolus mit anschließender, kontinuierlicher intravenöser Gabe (z. B. Bolus 12,5 mg i.v., Wiederholung nach 15 Minuten und dann 4–8 mg/h i.v.). Obsolet ist die Gabe von Nifedipin i.v. oder sublingual, da das Ausmaß der oft raschen Blutdrucksenkung nicht vorhersehbar ist.

Eine Hypotonie bei Aufnahme ist in der Regel die Folge einer Exsikkose, kann aber auch auf eine Herzinsuffizienz, eine Myokardischämie oder eine Aortendissektion bzw. -ruptur hinweisen. Eine Exsikkose ist auszugleichen, andere Ursachen einer Hypotonie müssen erkannt und behandelt werden.

Kardiale Arrhythmien, insbesondere meist tachykardes Vorhofflimmern, sind in der Akutsituation ein häufiges Problem. Die Frequenzstabilisierung ist von der hämodynamischen Situation und den Begleiterkrankungen abhängig und erfolgt in Zusammenarbeit mit Internisten/Kardiologen.

Viele Schlaganfallpatienten sind Diabetiker. Eine Hyperglykämie findet sich aber bei bis zu 60 % der Schlaganfallpatienten ohne bekannten Diabetes mellitus. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird empfohlen, in der Akutsituation den Blutglukosespiegel ab einem Wert von 200 mg/dl zu behandeln, da es Hinweise gibt, dass eine Hyperglykämie den Infarkt vergrößert und ungünstig für den weiteren Krankheitsverlauf ist. Die Europäische Schlaganfall-Organisation (ESO) gibt einen Grenzwert von 180 mg/dl an. Es ist zu beachten, dass eine intensivste Blutzuckerkontrolle mit intravenöser Gabe von Insulin das Risiko für eine Hypoglykämie signifikant erhöht. In der INSULIN-FARCT-Studie bestanden bei nahezu 1/3 der Patienten Hypoglykämien bei i.v.-Therapie mit Insulin. Die Hypothese, dass eine intensivste Blutzuckerkontrolle mit intravenös verabreichtem Insulin das Infarktvolumen vermindert, wurde nicht bestätigt [3]. Eine rezente Studie fand sogar eine Zunahme des Infarktvolumens bei rascher Senkung des Blutzuckerspiegels durch intravenöse Gabe von Insulin [4]. Die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft schlägt in einer SOP einen

Zielwert des Blutzuckerspiegels von 120–140 mg/dl vor. Die Interventionsgrenzen werden mit < 80 mg/dl und > 180 mg/dl festgelegt. Es wird empfohlen, geringe Erhöhungen des Blutzuckers in der Akutsituation (180–250 mg/dl) mit Insulin s.c. auszugleichen. Bei Werten > 250 mg/dl wird ein Insulinbypass empfohlen.

Wichtig sind eine Kontrolle der Elektrolyte, insbesondere bei intravenöser Gabe von Insulin (Kalium!), und der Ausgleich der Elektrolyte. Eine Hypokaliämie stellt ein Risiko für Arrhythmien dar, weshalb Kalium hochnormal eingestellt werden sollte.

Rekanalisierende Maßnahmen

Systemische (intravenöse) Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA wird innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls an erfahrenen Zentren (Stroke Units) empfohlen (0,9 mg/kg Körpergewicht [KG], Maximum 90 mg; 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss über 60 Minuten als Infusion). Zwei randomisierte Studien haben die Wirksamkeit dieser Therapie bewiesen [5, 6]. Diese beiden Studien haben die Praxis der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls verändert. Die Gabe von rt-PA ist die einzige Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls mit nachgewiesenem Nutzen. Es konnte in weiterer Folge gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Einleitung dieser Therapie ganz entscheidend ist: Wenn die Therapie innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn erfolgt, dann ist die NNT (number needed to treat), um eine Behinderung zu verhindern, 4–5. Im Zeitfenster von 91–180 Minuten müssen 9 Patienten behandelt werden, um einen vor der Behinderung zu bewahren, im Zeitfenster von 181–270 Minuten beträgt die NNT 14 [7]. Es ist also von entscheidender Bedeutung, dass die Therapie so rasch wie möglich erfolgt und Verzögerungen verhindert werden. Dies ist möglich durch eine entsprechende Öffentlichkeitsarbeit, durch ein Avisosystem zwischen Rettung und Stroke Units und durch systematische Verkürzung der Abläufe im Spital (door-to-needle time [DNT] [8, 9]). Über viele Jahre galt als Ziel, die DNT auf < 60 Minuten zu reduzieren. Nun wurde das Ziel auf < 45 Minuten reduziert. Aktuell beträgt an den Stroke Units in Österreich die mittlere DNT bereits 45 Minuten. Die Verkürzung der Zeit wurde möglich durch Messungen der Gerinnung (INR) mit Bedside-Tests. Es wurde auch gezeigt, dass das Vorliegen einer relevanten Koagulopathie (INR-Wert > 1,7; Zahl der Thrombozyten < 100.000/ μ l) bei Kandidaten für eine systemische Thrombolyse ohne Hinweis auf eine Koagulopathie in der Anamnese sehr gering (0,4 %) ist, was den Behandlungsbeginn mit rt-PA auch vor Erhalt der Laborwerte bei ansonsten geeigneten Patienten rechtfertigt, die keinen Hinweis bzw. Verdacht auf eine Koagulopathie haben [10].

Da die Zahl der Patienten, die in den beiden relevanten Studien randomisiert wurden, gering war (648 in der NINDS-Study [5]; 821 in ECASS III [6]), waren weitere Studien und Daten aus Registern von großer Bedeutung, um die notwendige Sicherheit im Umgang mit der Therapie zu erlernen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die systemische Thrombolyse wirksam ist, aber das Risiko einer Einblutung in den Hirninfarkt signifikant erhöht. Wesentliche Erkenntnisse der nachfolgenden Studien/Auswertungen sind:

- *Die Altersbegrenzung in der gegenwärtigen europäischen Zulassung der systemischen Thrombolyse mit 80 Jahren ist wissenschaftlich nicht begründet.*

Die Metaanalyse über 12 randomisierte Studien, in denen Patienten in einem Zeitfenster bis zu 6 Stunden behandelt wurden, zeigt, dass der Nutzen der Therapie bei Patienten > 80 Jahre derselbe ist wie bei Patienten < 80 Jahre [11]. Im International Stroke Trial-3 (IST-3) erfolgte eine Randomisierung zwischen systemischer Thrombolyse und Placebo auf Basis einer Unsicherheit bei der Entscheidung zur Therapie. 53 % der eingeschlossenen Patienten waren > 80 Jahre. In der Analyse der Daten nach Altersgruppe (> 80 Jahre und ≤ 80 Jahre) wurde der Nutzen der Therapie auch bei den älteren Menschen nachgewiesen [12]. In Europa wurde ein Register aufgebaut, in dem von vielen Zentren prospektiv Patienten dokumentiert werden, die eine systemische Thrombolyse erhielten (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke [SITS]). Diese Daten können mit den Placebogruppen aus Studien vor Zulassung der Thrombolyse (meist neuroprotektive Studien), zusammengefasst im Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA), verglichen werden. Diese Analysen zeigen, dass der Nutzen der systemischen Thrombolyse für alle untersuchten Altersgruppen zwischen 31 und 90 Jahren nachweisbar ist [13, 14]. Ältere Menschen haben auch keine höhere Rate an relevanten Einblutungen in den Hirninfarkt [15].

- *Wirksamkeit und Sicherheit der systemischen Thrombolyse in speziellen klinischen Situationen*

Die systemische Thrombolyse erfolgte mit Einschränkungen. Eine Einschränkung betraf Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Anamnese und Diabetes mellitus als Begleitkrankheit. Auf Basis von SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register) und VISTA wurden Patienten verglichen, die entweder eine Thrombolyse erhielten oder nicht und die Diabetes mellitus, einen ischämischen Schlaganfall in der Anamnese oder beides hatten. In allen Gruppen waren die nach Alter und Schweregrad bei Aufnahme korrigierten 3-Monats-Daten signifikant günstiger für Patienten mit Thrombolyse im Vergleich zu Patienten ohne Thrombolyse [16]. Die Daten sind ein Argument gegen die Einschränkung der Zulassung der Thrombolyse bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem ischämischen Schlaganfall in der Anamnese.

Die Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei Patienten mit einer Dissektion der hinzuführenden Gefäße konnte in einer multizentrischen Fallserie gezeigt werden [17].

Die systemische Thrombolyse ist auch wirksam bei Verschlüssen der A. cerebri media, nachgewiesen durch ein hyperdenses Mediazzeichen. Dies konnte durch eine nachträgliche Auswertung der NINDS-Studie gezeigt werden: 91 der 616 Patienten hatten dieses Zeichen eines Verschlusses der A. cerebri media. Bei Anwendung der systemischen Thrombolyse waren 28 % der Patienten nach 3 Monaten unbehindert, unter Placebo nur 18 % [18]. Diese Studie ist auch im Hinblick auf Studien zur endovaskulären Therapie bedeutsam. Auch diesen Personen darf die etablierte Therapie der systemischen Thrombolyse nicht vorenthalten werden. Eine umfassende Fallserie der Stroke Units aus Italien zeigt, dass auch Patienten mit einem akuten Verschluss der A. carotis interna ein besseres Ergebnis

mit systemischer Thrombolyse haben als ohne diese Therapie (28 % gutes Ergebnis vs. 18 %) [19].

Zirka 15 % der Patienten erleiden den Schlaganfall in den Morgenstunden und haben einen unklaren Ereignisbeginn. Eine Fallserie konnte ein besseres Ergebnis beim Einsatz der systemischen Thrombolyse als ohne diese Therapie zeigen [20]. Gegenwärtig wird an immer mehr Zentren beim „Wake Up Stroke“ ein multimodales MR-Imaging durchgeführt und bei Nachweis des Gefäßverschlusses und einem Mismatch zwischen DWI-Läsion und Ausdehnung des minderperfundierten Hirngebiets eine systemische Thrombolyse durchgeführt. Da es sich um eine Anwendung außerhalb der Zulassung handelt, ist eine Risikominimierung erforderlich. Die MRT bietet die Möglichkeit einer Einschätzung des Risikos einer relevanten Einblutung in den Infarkt: Je ausgedehnter die DWI-Läsion, desto größer ist das Einblutungsrisiko [21]. Auch der Ausprägungsgrad der zerebralen Mikroangiopathie ist ein unabhängiger Prädiktor für eine Blutungskomplikation [22]. Das SITS-Register zeigt zudem, dass dem Blutdruckmanagement innerhalb der ersten 24 Stunden bei/nach Durchführung der systemischen Thrombolyse besondere Bedeutung zukommt: Ein erhöhter Blutdruck innerhalb der ersten 24 Stunden nach Thrombolyse geht signifikant mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einher. Systolische Blutdruckwerte zwischen 140 und 150 mmHg sind mit der geringsten Blutungsrate assoziiert [23].

Fluktuierende Verläufe wurden mit nichtfluktuierenden Verläufen verglichen. Der Nutzen der Thrombolyse war ebenso vorhanden [24]. Ganz besonders wichtig ist auch eine Metaanalyse aller randomisierten Thrombolysestudien zur Frage, ob die systemische Thrombolyse auch bei Subgruppen des Schweregrads nach NIHSS wirksam ist. Die Analyse zeigte, dass die systemische Thrombolyse in den Bereichen der NIHSS zwischen 4 und 25 wirksam ist. Nur bei sehr leichten (NIHSS 1–4) und sehr schweren Schlaganfällen (NIHSS > 25) ist die Wirkung nicht gesichert [25].

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Beginn der systemischen Thrombolyse ist für den Therapieerfolg von großer Bedeutung: je früher, desto besser. Für eine Untergruppe von Patienten könnte nach MR-basierten Auswahlkriterien auch ein individuell längeres Zeitfenster bestehen [26, 27].

- *Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei Vorbehandlung mit Plättchenhemmern und mit oraler Antikoagulation.*

Plättchenhemmer

Die Vortherapie mit Acetylsalicylsäure stellt keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse dar. Die große europäische Fallserie zur Anwendung der systemischen Thrombolyse in der Praxis (SITS) zeigt, dass die Vortherapie mit einem Plättchenhemmer das Risiko für eine symptomatische Einblutung in den Hirninfarkt von 1,1 % (ohne Vortherapie) auf 1,7 % (Vortherapie: Clopidogrel), 2,5 % (Vortherapie: ASS) bzw. 4,1 % (duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel als Vortherapie) erhöht. Wichtig ist aber auch die Beobachtung, dass es in Bezug auf das 3-Monats-Ergebnis keinerlei Unterschiede gab [28]. Zum Thema Plättchenhemmer und systemische Thrombolyse ist auch eine rezente Studie interessant: Nach derzeitigen Leitlinien soll die Thrombozytenaggregation mit ASS frühestens 24 Stunden

nach der Gabe von rt-PA erfolgen. In der ARTIS-Studie wurden alle Patienten, die eine systemische Thrombolyse erhielten, entweder mit 300 mg ASS intravenös innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Thrombolyse behandelt oder mit Placebo. Die orale Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern begann 24 Stunden nach der Gabe von rt-PA. Primärer Endpunkt der Studie war ein gutes Ergebnis nach 3 Monaten. Die Studie wurde aus Sicherheitsgründen abgebrochen, da es eine signifikante Erhöhung symptomatischer intrakranieller Blutungen in der Gruppe mit frühzeitiger Gabe von ASS gab (14 von 322 vs. 5 von 350) [29].

Orale Antikoagulation

Die Frage, wie mit Patienten umgegangen werden soll, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie z. B. Warfarin behandelt wurden, deren INR aber im subtherapeutischen Bereich liegt, wird in den USA und Europa ganz unterschiedlich gehandhabt. Die American Heart Association empfiehlt, bei Patienten mit einer INR < 1,7 die Thrombolyse durchzuführen, während die europäischen Leitlinien den Einsatz von rt-PA nicht empfehlen, wenn Patienten mit VKA vorbehandelt sind. Eine Reihe von Fallserien und Metaanalysen zeigt ein erhöhtes Risiko einer symptomatischen Einblutung bei Vorbehandlung mit VKA. In einer Metaanalyse lag der INR bei vorbehandelten Patienten zwischen 1,15 und 1,5. Das Risiko einer symptomatischen Blutung war um den Faktor 2,6 erhöht, wenn Patienten mit VKA vorbehandelt waren. Bezüglich des funktionellen Outcomes und der Mortalität ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede [30]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen 2 rezente Fallserien [31, 32].

- *Zukünftige Entwicklungen der systemischen Thrombolyse*

Eine kürzlich publizierte Phase-II-Studie zur Tenecteplase zeigt vielversprechende Ergebnisse: Ein signifikant besseres 3-Monats-Outcome im Vergleich zu rt-PA (Alteplase) bei niedrigerem Blutungsrisiko [33]. Tenecteplase ist noch Fibrin-spezifischer und deshalb möglicherweise sicherer als Alteplase. Eine Studie der Innsbrucker Neurologie zeigt, dass 40 % der symptomatischen Blutungen nach intravenöser Thrombolyse auf die mangelnde Fibrin-Spezifität von Alteplase und die Entwicklung einer so genannten Fibrinogen-Depletionskoagulopathie zurückzuführen sind [34]. Eine interessante Perspektive ist auch die Sonothrombolyse [35, 36].

Endovaskuläre Therapie

Die intraarteriell thrombolytische Behandlung mit Pro-Urokinase führte in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Verschluss der proximalen A. cerebri media innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses [37]. Die Studie war zu klein für eine Zulassung der Therapie. Die Therapie selbst wurde aber als eine Therapieoption in den Leitlinien der Europäischen Schlaganfall-Organisation (ESO) aufgenommen.

Die endovaskuläre Therapie wurde in den vergangenen Jahren um die Möglichkeiten einer mechanischen Thrombektomie erweitert und beinhaltet nun die lokale (intraarterielle) Thrombolyse und/oder die mechanische Thrombusentfernung. Im März 2013 wurden die ersten 3 größeren randomisierten Studien in einer Ausgabe des *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

In **IMS III** (Interventional Management of Stroke III) wurden 656 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden nach Symptombeginn in 2 Therapiegruppen randomisiert [38]: systemische Thrombolyse alleine (Standard) bzw. systemische Thrombolyse und nachfolgende endovaskuläre Therapie (Interventionsgruppe). Bei Studienbeginn wurden in der Interventionsgruppe nur $\frac{2}{3}$ der Standarddosis von rt-PA über eine Zeit von 30 Minuten intravenös verabreicht, $\frac{1}{3}$ der Dosis intraarteriell. Nachdem eine andere Studie die Sicherheit einer intravenösen Gabe der Standarddosis von rt-PA (0,9 mg/kg KG; 10 % als Bolus, 90 % über eine Stunde i.v.) vor einem endovaskulären Eingriff zeigte [39], wurde ab dem Jahr 2011 in der Interventionsgruppe die volle Standarddosis verabreicht. Zu Beginn der Studie wurden Patienten mit einem NIHSS-Score von ≥ 10 randomisiert. Später wurden auch Patienten mit einem NIHSS-Score von 8 und 9 eingeschlossen, wenn der Verschluss einer proximalen Hirnarterie (distale A. carotis interna, A. cerebri media, A. basilaris) in der Bildgebung nachweisbar war. Die mechanische Thrombektomie erfolgte fast ausschließlich mit Merci-Retriever oder Penumbra-System. Nur 4 Patienten in der Interventionsgruppe wurden mit einem Stent-Retriever behandelt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem guten Outcome (Rankin Scale Score ≤ 2). In der Interventionsgruppe erreichten 40,8 % dieses gute Ergebnis, in der Standardgruppe 38,7 %. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Konklusionen dieser Studie sind: Obwohl die endovaskuläre Therapie die Rate der Rekanalisation gegenüber der Standardtherapie um ca. 40 % erhöhte, machte sich dieser Unterschied nicht im klinischen Ergebnis bemerkbar. Diskutiert wird, dass die Rekanalisation durch den endovaskulären Eingriff zu spät erfolgte. Unseren Erachtens möglich ist auch, dass die Rekanalisation mit den „älteren“ Systemen zwar eine Gefäßöffnung bewirkte, aber keine ausreichende Perfusion in der Peripherie. Auf dieses Phänomen wurde bereits in früheren Metaanalysen hingewiesen [40]. Dennoch ist eine Botschaft der Studie, dass die endovaskuläre Therapie früh eingesetzt werden sollte. Der frühe endovaskuläre Behandlungsbeginn zeigte tendenziell ein günstigeres Ergebnis [41]. Die neuen Methoden zur mechanischen Thrombektomie („Stent-Retriever“) haben sich bereits als überlegen gegenüber den älteren bewiesen [42, 43].

Die italienische **Synthesis-Studie** ist bemerkenswert, da eine Randomisierung in 2 Gruppen erfolgte – die Standardtherapie der systemischen Thrombolyse bzw. die endovaskuläre Therapie (ohne vorausgegangene systemische Thrombolyse). Das Zeitfenster für den Einschluss war 4,5 Stunden. Die Studie ist negativ: Es besteht kein Unterschied im Ergebnis nach 3 Monaten [44].

Die dritte Studie (**MR Rescue**) überprüfte das MR-Mismatch-Konzept in einem 8-Stunden-Zeitfenster und verglich eine endovaskuläre Therapie (mit oder ohne vorherige systemische Thrombolyse) gegen eine systemische Thrombolyse (30 % innerhalb von 4,5 Stunden bzw. keine rekanalisierende Maßnahme). Auch diese Studie war negativ [45].

Frühe Sekundärprävention

In der Akutphase des Schlaganfalls, d. h. in den ersten 24–48 Stunden, ist bislang als einziger Thrombozytenfunktions-

hemmer Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 160 bzw. 300 mg untersucht worden. Durch diese sehr frühe ASS-Verabreichung kann eine signifikante, wenn auch absolut gesehen geringe Risikoreduktion von 9 Ereignissen (Schlaganfall und Tod) pro 1000 behandelten Patienten erreicht werden. Entsprechend sollte, sofern vonseiten des Einblutungsrisikos vertretbar, ASS in der angegebenen Dosis bereits innerhalb der ersten 24–48 Stunden verabreicht werden. Nach Durchführung der intravenösen Thrombolyse darf ASS erst nach 24 Stunden eingesetzt werden, wenn die CCT-Kontrolle ein intrazerebrales Hämatom ausgeschlossen hat.

Verhinderung von Komplikationen

Ergebnisse der Wiener Schlaganfalldatenbank zeigten, dass in den Jahren 1998–2001 ca. 20 % der Schlaganfallpatienten eine Komplikation erlitten, meist innerhalb der ersten 5 Tage. Häufigste neurologische und medizinische Komplikationen sind: neuerlicher Schlaganfall, Einblutungen in einen Hirninfarkt oder Pneumonie infolge von Dysphagie und Aspiration. Neurologisches Monitoring und Dysphagiescreening können diese Komplikationen nachweislich reduzieren. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass der an der neurologischen Abteilung in Gugging/Tulln entwickelte Dysphagie-Screeningtest („GUSS-Test“) zwischenzeitlich internationaler Standard wurde [46].

Niedrig dosiertes niedermolekulares Heparin innerhalb von 48 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall mit Immobilität aufgrund einer Beinparese reduziert das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen, symptomatische und tödliche Lungenembolien auf 10 % [47]. Kompressionsstrümpfe verhindern nicht das Risiko einer Beinvenenthrombose, sondern erhöhen das Risiko für Komplikationen wie Hautnekrosen [48].

Mangelernährung ist bei Schlaganfallpatienten häufig und ein Prädiktor für ein ungünstiges Ergebnis. Eine routinemäßige Ernährung für alle Schlaganfallpatienten verbesserte das Outcome in einer randomisierten Studie nicht [49]. In der gleichen Studie zeigte sich kein Vorteil einer frühen (> 48 Stunden) gegenüber einer verzögerten (7 Tage) Ernährung über eine nasogastrale Sonde.

Frühanfälle ereignen sich meist innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls und betreffen (je nach Studie) 2–6,5 % der Patienten. Sie sind die Folge einer akuten, zellulären biochemischen Dysfunktion, wobei die Freisetzung von Glutamat eine besondere Rolle spielt. Prädiktoren sind der Schweregrad des Schlaganfalls und eine kortikale Lokalisation. Das Risiko für eine spätere Epilepsie ist bei Frühanfällen um das 8-Fache erhöht. Die vorbeugende Gabe von Antiepileptika bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ohne bisherigen epileptischen Anfall wird derzeit nicht empfohlen. Zur akuten Behandlung eines Frühanfalls werden Benzodiazepine (z. B. Temesta) in Kombination mit einem Antiepileptikum eingesetzt. In der gegenwärtigen Praxis verwendet werden Phenytoin, Valproinsäure und Levetiracetam.

Patienten, die nach einem Schlaganfall Fieber entwickeln, haben einen Nutzen von einer Behandlung mit Paracetamol zur Temperatursenkung [50].

Die Entwicklung eines „malignen Mediainfarkts“ (oder auch „raumfordernden Mediainfarkts“) sollte frühzeitig erkannt werden, um eine dekompressive Kraniotomie erwägen zu können. Der „maligne Mediainfarkt“ wird meist definiert durch klinische und radiologische Zeichen wie NIHSS-Score > 18 , Beeinträchtigung der Vigilanz, Nachweis eines ausgedehnten Infarkts auf ein Gebiet $> 2/3$ des Versorgungsbereichs der A. cerebri media und Zeichen der Raumforderung (Verlagerung der Mittellinie, Kompression der Seitenventrikel). Klinische und radiologische Parameter in der Akutsituation sind: hoher NIHSS-Score, kombinierter Verschluss der A. carotis interna und A. cerebri media und Größe der DWI-Läsion. Eine DWI-Läsion > 82 ml hatte einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines „malignen Mediainfarkts“ in den ersten 6 Stunden [51].

Frührehabilitation

Pflege und Rehabilitation verfolgen bereits in der Akutsituation Ziele, die im Team festgelegt werden. Art und Ausmaß der oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme werden individuell festgelegt und im Verlauf angepasst. Die Art der Kommunikation berücksichtigt das Vorhandensein von Aphasie, Apraxie und Verhaltensstörungen. Die Mobilität wird gefördert. So konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der frühzeitigen Mobilisierung bereits einen signifikanten Effekt auf die Gehfähigkeit nach 3 Monaten hat. Pflege und spezifische Rehabilitation (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie) bilden in Stroke Units eine Einheit. Es werden bereits beginnend in der Akutsituation die Ziele der Rehabilitation besprochen, das Erreichen der Ziele überprüft und neue Ziele definiert. Das Gehirn kann als ein „sich selbst reorganisierender Computer“ betrachtet werden, der Fehler erkennt und neue Schaltkreise aufbaut, um die Funktion wieder zu erwerben. Der Lernvorgang muss aber frühzeitig gefördert werden. Stroke Unit und post-akute Nachsorge (Phase B und C) sind als Einheit zu betrachten. Ohne Frührehabilitation im Akutspital ist die Leistung der Stroke Unit nicht möglich. Das in den österreichischen Spitälern entwickelte Konzept der Integration von Akutversorgung und Frührehabilitation muss unbedingt erhalten bleiben und wird international gewürdigt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Ziele der akuten Schlaganfallbehandlung sind die Basistherapie, spezifische Maßnahmen wie die rekanalisierende Therapie, die Sekundärprophylaxe, die Erkennung, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen und die Frührehabilitation. Die systemische Thrombolysen innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden ist immer noch die einzige Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls mit nachgewiesenem Nutzen. Zukünftige Entwicklungen sind der Einsatz neuer, noch spezifischerer Fibrinolytika und für eine kleine, noch zu definierende Patientengruppe die endovaskuläre Therapie.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–70.
2. Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. Thieme, Stuttgart, 2012.
3. Rosso C, Corvol JC, Pires C, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke* 2012; 43: 2343–9.
4. McCormick M, Hadley D, McLean JR, et al. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol* 2010; 67: 570–8.
5. Marler JR for the NINDS Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
7. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–703.
8. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, et al. Stroke thrombolysis: having more time translates into delayed therapy. *Stroke* 2010; 41: 2001–4.
9. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 306–13.
10. Rost NS, Masrur S, Pervaz MA, et al. Unsuspected coagulopathy rarely prevents intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1957–62.
11. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364–72.
12. The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial (IST-3): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352–63.
13. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010; 341: c6046.
14. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, et al. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: A controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010; 41: 2840–8.
15. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010; 41: 2568–74.
16. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 2011; 77: 1886–72.
17. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, et al. Thrombolysis in cervical artery dissection – data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1199–206.
18. Qureshi AI, Ezzedine MA, Nasar A, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology* 2006; 66: 1171–4.
19. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid Artery Occlusion: the ICARO study. *Stroke* 2012; 43: 125–30.
20. Barreto AD, Martin-Schild S, Halleivi H, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke* 2009; 40: 827–32.
21. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, et al. MR Stroke Study Group Investigators. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 52–60.
22. Neumann-Haefelin T, Hoelgl S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463–6.
23. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40: 2442–9.
24. Ozdemir O, Beletsky V, Chan R, et al. Thrombolysis in patients with marked clinical fluctuations in neurological status due to cerebral ischemia. *Arch Neurol* 2008; 65: 1041–3.
25. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, et al. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010; 41: 2612–7.
26. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508–17.
27. Schelling PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38: 2640–5.
28. Dieder J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke* 2010; 41: 288–94.
29. Zinkstok SM, Roos YB; on behalf of the ARTIS Investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 7311–7.
30. Miedema I, Luijckx GJ, de Keyser J, et al. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 537–40.
31. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67: 559–63.
32. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 31–8.
33. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099–107.
34. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2013; 80: 1216–24.

35. Eggers J, König IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomised study. *Stroke* 2008; 39: 1470–5.
36. Alexandrov AV, Mikulik R, Ribo M, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-liquid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1464–9.
37. Furlan A, Higashida R, Wechsler I, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. J Am Med Ass* 1999; 282: 2003–11.
38. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.
39. Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 2007; 38: 80–4.
40. Meyers PM, Schumacher C, Sander Connolly E, et al. Current state of endovascular stroke treatment. *Circulation* 2011; 123: 2591–601.
41. Khatri P, Abruzzo T, Years SD, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke is time dependent. *Neurology* 2009; 73: 1066–72.
42. Saver JL, Jahan R, Levy E, et al. Solitaire flow restoration device versus the MERCI Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9.
43. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusion in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–40.
44. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–13.
45. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914–23.
46. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, et al. Dysphagia bedside screening for acute stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007; 38: 2948–52.
47. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1247–355.
48. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–65.
49. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 265: 764–72.
50. Den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 434–40.
51. Götz T, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: a prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* 2010; 68: 435–45.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation.

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), CroscarmelloseNatrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** LactoseMonohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)hydroxidoxid × H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, BristolMyers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand: 09/2013

Rückerstattet (RE1)
seit 1. August 2013



Eliquis®
Apixaban

zur Schlaganfallprävention
bei nicht-valvulärem
Vorhofflimmern¹

Deutsch-Österreichische S3-Leitlinie zur extrakraniellen Karotisstenose: Erörterung einiger Kernpunkte und Kommentare

G. Fraedrich*

Kurzfassung: Ca. 20 % aller zerebralen Ischämien sind auf Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen Arterien zurückzuführen. Evidenz-basierte Empfehlungen für die Behandlung derartiger Erkrankungen haben für den deutschsprachigen Raum bisher nicht vorgelegen.

Auf der Basis systematischer Literaturrecherchen (1990–2011) und deren Bewertung in einem interdisziplinären mehrstufigen Konsensus-Prozess wurde deshalb eine S3-Leitlinie verabschiedet, an deren Erstellung 20 medizinische Fachgesellschaften und -verbände aus Deutschland und Österreich beteiligt waren.

Die relevantesten Kernaussagen und Empfehlungen zur Diagnostik, zur Therapie asymptomatischer und symptomatischer Stenosen sowie technische und strukturelle Anforderungen werden dargestellt.

Obwohl in den vergangenen Jahren verschiedene nationale und internationale Leitlinien zum Thema publiziert wurden, stellt diese von allen deutschsprachigen Fachgesellschaften mit durchaus unterschiedlicher Interessenslage unter den definierten Richtlinien eines AWMF-Prozesses

eine wertvolle Handlungsempfehlung zur flächendeckenden Versorgung von Patienten mit extrakranieller Karotisstenose dar.

Aufgrund des langen Entscheidungsprozesses kann sie naturgemäß nicht mehr den aktuellsten Stand der Literatur, insbesondere rezent publizierter Subgruppen-Analysen wiedergeben. Eine Überarbeitung der Leitlinie ist deshalb bereits für das Jahr 2015 vorgesehen.

Schlüsselwörter: extrakranielle Karotisstenose, Leitlinie, Behandlungsempfehlung

Abstract: German-Austrian Guideline on the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Extracranial Carotid Stenosis: Discussion of Some Key Points and Comments. Extracranial carotid artery lesions cause about 20% of all cases of cerebral ischemia. Until now, there have been no evidence-based recommendations for the management of patients with those lesions in Germany and Austria. The literature was systematically searched for relevant publications

(1990–2011); on the base of RCTs and reviews evidence-based recommendations were issued following a consensus process involving 20 medical societies.

The most relevant recommendations and key points concerning diagnosis, treatment of asymptomatic and symptomatic stenoses as well as technical and structural requirements are presented.

Although several international and national guidelines have been published in recent years, this German-Austrian guideline represents a valuable treatment recommendation due to the differentiated consensus process that involved professional societies with thoroughly diverse interests.

Due to the lengthy decision process the guideline may not represent all recently published trials and subgroup analyses; therefore a revision process is planned in 2015. **Z Gefäßmed 2013; 10 (4): 19–25.**

Key words: extracranial carotid artery stenosis, guideline, recommendations

■ Einleitung

80 % aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie verursacht, 20 % dieser Schlaganfälle sind auf Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen Arterien zurückzuführen. Es ist somit von einer Inzidenz von Karotisstenosen-bedingten Schlaganfällen von ca. 30.000 pro Jahr in Deutschland oder 3000 pro Jahr in Österreich auszugehen. Der Diagnostik und Therapie der extrakraniellen Karotisstenosen kommt deshalb eine relevante Bedeutung zu.

Die meisten Empfehlungen zu Behandlung von Karotisstenosen beruhen auf großen Studien aus den 1990er-Jahren. Aufgrund der Tatsache, dass neben neuen medikamentösen Ansätzen (Aggregationshemmer, Statine, Antihypertensiva) auch neue invasive Behandlungsverfahren vermehrt zum Einsatz kommen (Stent-gestützte Angioplastie, Eversionsendarterektomie), erschien es sinnvoll, eine methodisch valide interdisziplinäre Leitlinie für den deutschsprachigen Raum zu erstellen.

*Der Autor ist Beirat des ÖVG, eine an der im Text zitierten Leitlinie beteiligte Fachgesellschaft. Sämtliche Tabellen in vorliegendem Beitrag sind selbst erstellt und teilweise nach der angeführten Quelle modifiziert.

Eingelangt am 25. Juli 2013; angenommen am 18. August 2013

Aus der Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Gustav Fraedrich, Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck; E-Mail: gustav.fraedrich@i-med.ac.at

Es wurde die wissenschaftlich hochwertig einzuschätzende Form der S3-Leitlinie gewählt, diese werden auf der Basis systematischer Literaturrecherchen und deren Bewertung in einem interdisziplinären mehrstufigen Konsensus-Prozess verabschiedet. Grundlage dieses Prozesses ist das Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>).

An der Entwicklung der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose“ waren 20 medizinische Fachgesellschaften aus Deutschland und Österreich beteiligt (Tab. 1). Der Prozess der Leitlinienerstellung wurde von **Frau Prof. Dr. Ina Kopf** vom Institut für Medizinische Wissenschaften des AWMF begleitet und überwacht. Die Leitlinie wurde im August 2012 unter der AWMF-Register-Nummer 004-028 publiziert.

Der endgültig beschlossenen Fassung ging ein 7-jähriger Prozess voraus, der aufgrund der in diesem Zeitraum zu erwartenden Publikation großer internationaler Studien (CREST) verzögert wurde. Von verschiedenen Steuergruppen wurden wesentliche Vorarbeiten zu den vorgesehenen Kapiteln erbracht, die dann in 2 Klausurtagungen und 6 Delphi-Konferenzen diskutiert und abgestimmt wurden. Die endgültige Fassung wurde von allen 20 Fachgesellschaften bestätigt, die Empfehlungen wurden überwiegend im starken Konsens (Zustimmung von > 95 %), ansonsten im Konsens (Zustimmung von > 75 %) verabschiedet.

Die Empfehlungen wurden in Tabellen dargestellt, deren Herleiten mit Quellenangaben, Darstellung der Primärliteratur

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen

1. Institut für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-IMWi, I. Kopp*)
2. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG, H.-H. Eckstein*, M. Storck*, H. Niedermeier)
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN: P. Ringleb*, D. Sander*, M. Hennerici)
4. Deutsche Schlaganfallgesellschaft (inkl. Deutsche Schlaganfallhilfe, R. Stingele, D. G. Nabavi)
5. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR: A. Dörfler*, O. Jansen, H. Brückmann, J. Berkefeld*)
6. Deutsche Röntgen-Gesellschaft (DRG, W. Gross-Fengels, D. Vorwerk)
7. Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DEGIR, P. Huppert, J. Tacke)
8. Deutsche Gesellschaft für Angiologie/Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA, H. Lawall*, R. Langhoff*, K.L. Schulte, U. Hoffmann)
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG, H. Mudra)
10. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM, C. Arning, M.W. Görtler)
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG, O. Schnell)
12. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG, Ch. Ploenes, H. Görtz)
13. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG, K. P. Walluschek, G. Walterbusch)
14. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGN, G. Antoniadis, K. Schwerdtfeger)
15. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH, I. Flessenkämper, E. Neugebauer)
16. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI, R. Litz)
17. Deutsche Gefäßliga e.V. (C. Diehm)
18. Deutscher Verband der Ergotherapeuten (S. George, A. Hörstgen)
19. Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (A. Fründ)
20. Österreichischer Verband für Gefäßmedizin (ÖVG, G. Fraedrich, B. Rantner)

* Mitglieder der Steuerungsgruppe

Tabelle 2: Welche apparativen Untersuchungsverfahren sind valide zur Diagnose und zur Verlaufsbeobachtung einer extrakraniellen Karotisstenose? Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 7.3.1 (gekürzt).

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Die Auskultation der A. carotis ist zur Stenosedetektion nicht geeignet.	↓	2
B	Bei V. a. Karotisstenose soll eine Dopplersonographie oder farbkodierte Duplexsonographie in der Hand eines erfahrenen Untersuchers erfolgen.	↑↑	1
C	Wenn Zweifel an der Graduierung bestehen oder durch additive intrathorakale oder intrakranielle Gefäßprozesse, oder kontralaterale hämodynamisch relevante Gefäßveränderungen die Ultraschalldiagnostik erschwert ist, wird eine zusätzliche kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie oder ersatzweise eine CT-Angiographie empfohlen.	GCP	–
D	Eine diagnostische DSA mit selektiver Sondierung der A. carotis sollte nur dann erfolgen, wenn mit den nicht-invasiven Verfahren keine konklusive Aussage möglich ist und eine therapeutische Konsequenz resultiert.	GCP	–
E	Bei Angabe des Ausmaßes einer Karotisstenose ist das diagnostische Verfahren und die zur Quantifizierung verwendete Stenosedefinition (vorzugsweise NASCET) anzugeben.	GCP	–
F	Sind Kontrolluntersuchung geplant, sollte ein nicht-invasive Methode – in aller Regel die Duplexsonographie – angewendet werden.	GCP	–
G	Von einer Zunahme des Stenoseausmaßes sollte ab einem Unterschied von ≥ 10 % ausgegangen werden.	GCP	–

Tabelle 3: Welche prätherapeutische Diagnostik ist notwendig vor geplanter OP oder Intervention? Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 7.5.1

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Alle Patienten mit Karotisstenose sollen klinisch neurologisch untersucht werden.	GCP	–
B	Bei allen Patienten mit Karotisstenose sollte eine systematische Erfassung von Risikofaktoren erfolgen.	GCP	–
C	Wegen der Möglichkeit des Vorliegens weiterer arteriosklerotischer, prognostisch bedeutsamer Erkrankungen anderer Organsysteme sind kardiovaskuläre und periphere vaskuläre Untersuchungen gemäß der entsprechenden Leitlinien angezeigt.	GCP	–
D	Der Ausschluss einer besonderen Pathologie ist erforderlich (Vaskulitis, Dissektion, Strahlenangiopathie, fibromuskuläre Dysplasie), primär duplexsonographisch, in Abhängigkeit der nicht-arteriosklerotischen Ätiologie.	GCP	–
E	Zur Quantifizierung der klinisch neurologischen Symptome sollte eine etablierte Schlaganfall-Skala verwendet werden. Zu empfehlen sind die NIH-Stroke-Scale oder die European Stroke-Scale. Um die aus einem Schlaganfall resultierende Behinderung zu quantifizieren, sollte die modifizierte Ranking Skala verwendet werden. Zur Beschreibung des (pflegerischen) Betreuungsaufwandes ist der Barthel-Index etabliert.	GCP	–
F	Vor einer geplanten Revaskularisation der A. carotis soll bei symptomatischen Patienten eine geeignete Parenchymbildgebung erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten kann die Parenchymbildgebung wichtige Zusatzinformationen liefern.	GCP	–

Tabelle 4: Empfehlungen zur asymptomatischen Stenose. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.2.2.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Patienten sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden.	1↑	1
B	Die medikamentöse und nicht-medikamentöse Basistherapie zur Verhinderung arteriosklerotischer Komplikationen soll sich an den entsprechenden LL und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, antihypertensive Therapie und Diabetes-mellitus-Therapie, „lifestyle modification“).	1↑	1
C	Die CEA soll bei Patienten mit einer 60–99%igen asymptomatischen Karotisstenose erwogen werden, da das Schlaganfallrisiko bei diesen Individuen gering, aber statistisch signifikant reduziert wird.	1↑	1
D	Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose besteht nur, wenn die Behandlung mit einer Komplikationsrate von < 3 % durchgeführt wird.	1↑	1
E	Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose besteht vor allem für Männer und Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren.	↑	1
F	Der Stellenwert der Therapieverfahren (CEA, CAS, BMT) bei asymptomatischer Karotisstenose sollte in kontrollierten Studien überprüft werden.	GCP	–
G	Wenn bei einer asymptomatischen Karotisstenose die Indikation zur invasiven Behandlung besteht, kann CAS alternativ erwogen werden, wenn das behandelnde Zentrum zur CEA analoge Qualitätskriterien mit einer Komplikationsrate von < 3 % nachweislich einhält.	↔	2b
H	Bei erschwerten Bedingungen für eine CEA kann bei bestehender Therapieindikation in Zentren mit nachgewiesener Komplikationsrate < 3 % alternativ eine CAS erwogen werden.	↔	2b

Tabelle 5: Empfehlungen zur symptomatischen Stenose. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.2.6

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
I	Patienten mit symptomatischer Karotisstenose sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden.	1↑	1
J	Die medikamentöse und nicht-medikamentöse Basistherapie der zerebralen Ischämie soll sich an den entsprechenden Leitlinien und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, Antihypertensive Therapie und Diabetes-mellitus-Therapie, „lifestyle modification“) und möglichst früh vor der CEA begonnen werden.	GCP	–
K	Eine CEA wird für Patienten mit 70–99 % Stenose nach TIA oder nicht-behinderndem Schlaganfall empfohlen	1↑	1a
L	Eine CEA soll auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50–69 % erwogen werden. Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen (AF, TIA, Stroke mRS < 3) Symptomen profitierten am ehesten.	1↑	1a
M	Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen < 50 %.	↓↓	1a
N	Es wird empfohlen, die CEA so früh wie möglich nach dem Indexereignis (bez. auf Patientengruppe K und L) durchzuführen.	1↑	2
O	In selektierten Fällen kann ein Eingriff auch in den ersten Stunden nach dem Indexereignis in Rücksprache mit den Schlaganfallspezialisten erwogen werden.	GCP	–
P	Patienten mit behinderndem Schlaganfall (mRS > 2) können ebenfalls mittels Revaskularisation behandelt werden, wenn ein sekundärprophylaktischer Nutzen in Bezug auf eine neurologische Verschlechterung zu erwarten ist. Die Patienten sollten vor dem Eingriff neurologisch stabil sein.	↔	3
R	Die CEA ist bei normalem OP-Risiko die Methode der Wahl bei der Behandlung der symptomatischen Karotisstenose	1↑	1a
S	CAS sollte bei symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischem OP-Risiko als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden.	↑	2
T	CAS kann bei symptomatischen Patienten in Zentren mit dokumentierter Schlaganfallrate/Letalität von < 6 % als eine Alternative zur CEA erwogen werden.	↔	2
U	Die Stentbehandlung kann in folgenden Situationen Vorteile gegenüber der Operation bringen, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird: – Restenosen nach CEA – radiogene Stenosen – hochzervikale Stenosen – Tandemstenosen mit höhergradiger intrakranieller Stenose – Tandemstenosen mit höhergradiger intrathorakaler Stenose – kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens.	GCP	2–4
V	Die Komplikationsraten sollen durch einen Neurologen kontrolliert werden.	GCP	–
X	Bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität sind patientenspezifische Faktoren wie Alter und anatomische Gegebenheiten sowie die persönlichen Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Voraussetzung hierfür ist eine den Bedürfnissen des Patienten gerechte Aufklärung.	GCP	–
Y	Patienten sollen periinterventionell eine duale Plättchenhemmung aus ASS und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der CAS erhalten.	1↑	1

Tabelle 6: Einfluss des Alters auf das periinterventionelle Schlaganfall- und Todesfallrisiko. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.6.6.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Bei älteren Patienten sollte die CEA zur Revaskularisation erwogen werden, insbesondere, wenn die arterielle Anatomie für eine endovaskuläre Intervention ungeeignet ist.	↑	1

Tabelle 7: Technische Details CEA. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.4.1 (gekürzt).

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Die Operationsmethode (Eversions-TEA oder konventionelle TEA) sollte in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung des Chirurgen erfolgen.	↑	1
B	Bei der konventionellen TEA führt die Anwendung einer Patchplastik zu einer signifikanten Reduktion der perioperativen Schlaganfallrate und Letalität sowie der perioperativen Verschlussrate der A. carotis interna und Rate an Rezidivstenosen im Follow-up.	↑↑	1

Tabelle 8: Technische Details CEA. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.10.1.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Da zwischen der Lokalanästhesie und der Allgemeinnarkose keine signifikanten Unterschiede im 30-Tages-Ergebnis bestehen, können Patienten und Chirurgen beide Verfahren auswählen. Bei der Entscheidung für das eine oder andere Verfahren sollen der Wunsch des Patienten und die individuelle Erfahrung und Kompetenz des anästhesiologisch-gefäßchirurgischen Teams berücksichtigt werden.	↑↑	1
B	Verfahrensbedingte, schwere Komplikationen treten bei Lokal-/Regional-Anästhesieverfahren selten auf. Aufgrund der geringeren Komplikationsrate bei vergleichbarer Wirksamkeit ist die superfizielle Blockade des Plexus cervicalis daher die Methode der 1. Wahl.	↑	2

und ggf. Evidenztabelle ausgeführt. Bei den Empfehlungen wurde zwischen 3 Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität durch die Formulierung („soll“, „sollte“, „kann“ bzw. „soll nicht“, „sollte nicht“) und Pfeilsymbole ausgedrückt wurde. Die Empfehlungen richten sich nach der jeweils verfügbaren Evidenz, den Vorgaben des Oxford Center of Evidence-Based Medicine entsprechend. Empfehlungen mit fehlender oder lückenhafter Evidenz wurden nach interdisziplinärer Diskussion als Konsensusempfehlungen aufgeführt („good clinical practice“, GCP).

Inhaltlich gliedert sich die Leitlinie in 4 Kapitel zur Epidemiologie, zu Symptomen und Diagnostik, zu Therapieverfahren sowie zu Nachsorge, Rezidivtherapie und Lebensqualität.

Die unter www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html veröffentlichte Leitlinie 004-028 umfasst 12 Kapitel und 449 Referenzen auf 217 Seiten und ist bis August 2015 gültig. Der Leitlinie ist außerdem ein ganzer Band der Zeitschrift „Gefäßchirurgie“ gewidmet, dem offiziellen Organ der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gefäßchirurgie (Band 17, Heft 6, Oktober 2012) [1], in dem die einzelnen Kapitel von verschiedenen Autoren ausführlich dargestellt werden. Eine Kurzfassung der Leitlinie wurde rezent im „Deutschen Ärzteblatt“ [2] publiziert.

■ Kernaussagen

Die Tabellen mit den wesentlichen Aussagen und Kernpunkten werden im Folgenden aufgeführt, die Auswahl entspricht der subjektiven Einschätzung des Autors. Weiterführende und ausführliche Informationen sind den oben angeführten Quellen zu entnehmen.

Die wesentlichen Aussagen können wie folgt zusammengefasst werden:

Die diagnostische Methode der ersten Wahl ist die Sonographie, die Patienten *sollten* von einem Neurologen untersucht werden. Zur Quantifizierung der neurologischen Symptome *sollte* eine Schlaganfallskala Anwendung finden, ebenso wie eine geeignete Parenchymbildgebung (Tab. 2, 3). Der arteriosklerotischen Grunderkrankung, den Risikofaktoren und deren Behandlung *soll* Rechnung getragen werden (Tab. 4, 5)

Bei der asymptomatischen Karotisstenose *soll* die Karotis-Endarterektomie (CEA) erwogen werden, wenn die Komplikationsrate weniger als 3 % beträgt. Die Stent-gestützte Angioplastie (CAS) *kann* alternativ erwogen werden, wenn das behandelnde Zentrum analoge Qualitätskriterien nachweislich einhält (Tab. 4).

Bei der symptomatischen Karotisstenose *soll* die CEA so früh wie möglich nach dem Indexereignis durchgeführt werden, sie stellt bei normalem Operationsrisiko die Methode der Wahl dar. CAS *kann* alternativ erwogen werden, wenn die Komplikationsrate weniger als 6 % beträgt, sie *sollte* bei Patienten mit hohem chirurgischem Risiko als Alternative erwogen werden (Tab. 5).

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) *sollte* die CEA der CAS, insbesondere bei ungeeigneter Anatomie vorgezogen werden (Tab. 6).

Das Operationsverfahren (EEA oder TEA) *sollte* ebenso wie die Wahl zwischen lokaler oder allgemeiner Anästhesie individuell und erfahrungsabhängig erfolgen, bei konventioneller TEA *soll* eine Patchplastik durchgeführt werden (Tab. 7, 8).

Tabelle 9: Technische Details CAS. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.5.1.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Für die endovaskuläre Behandlung von Karotisstenosen ist die primäre Stentimplantation als Methode der Wahl anzusehen.	1↑	2b

Tabelle 10: Technische Details CAS. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.13.1.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Für die Karotisstentimplantation sollen in jedem Fall selbst expandierende, für diese Indikation zugelassene Stents verwendet werden.	1↑	3

Tabelle 11: Optimales periinterventionelles Management. AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.14.1.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Vor einer CAS sollte eine duale Plättchenhemmung mit ASS (81–325 mg, in der Regel 100 mg) und Clopidogrel erfolgen.	↑	3
B	Die Behandlung mit Clopidogrel sollte wenigstens 3 Tage vor dem Eingriff mit 75 mg/Tag oder mit 300 mg/Tag vor dem Eingriff begonnen werden.	GCP	–
C	Die duale Plättchenhemmung sollte für mindestens einen Monat beibehalten werden.	GCP	–

Tabelle 12: Strukturqualität. Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.19.1.

A	Empfehlungen zur CEA	GCP	–
Aufgrund des Konsensus der Expertengruppe werden daher folgende Empfehlungen zur Karotischirurgie formuliert, welche nicht auf Studien beruhen.			
1. Operation durch oder unter Aufsicht eines Arztes für Gefäßchirurgie mit ausreichender Erfahrung (mind. 25 selbständig durchgeführte Operationen) 2. Möglichkeit zur intraoperativen Angiographie (auch intrazerebral) bei Bedarf 3. 24-h-Verfügbarkeit eines in der Gefäßchirurgie erfahrenen Chirurgen. 4. 24-h-Verfügbarkeit von Computertomographie und Duplexsonographie. 5. 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen/gefäßmedizinischen Dienstes. 6. 24-h-Verfügbarkeit eines endovaskulären Interventionsdienstes. 7. Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care; Intensivstation, Stroke Unit) für Risikopatienten 8. Mindestens ein Chirurg mit mindestens 10 CEA-Prozeduren pro Jahr.			
Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, kann es im Falle von Komplikationen zu Verzögerungen von Diagnostik und Therapie kommen, welche die Qualität der Einrichtung limitieren.			
B	Empfehlungen zur CAS	GCP	–
1. Intervention durch einen klinisch und technisch qualifizierten Arzt, der zuvor mindestens 100 selektive diagnostische Katheterangiographien der hirnversorgenden Gefäße und mindestens 25 selbständig durchgeführte supraaortalen Interventionen durchgeführt hat. 2. Intervention durch oder unter Aufsicht eines endovaskulär tätigen Arztes mit ausreichender Erfahrung (mind. 25 selbständig durchgeführte supraaortalen Interventionen). 3. 24-h-Verfügbarkeit eines neuro-interventionellen Dienstes zur Durchführung einer selektiven intrakraniellen Angiographie (selektive Mikrokatheternavigation) und ggfs. endovaskulären Therapie (lokale Thrombolysen, mechanische Rekanalisation). 4. 24-h-Verfügbarkeit von Computertomographie oder MRT. 5. 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen/gefäßmedizinischen Dienstes. 6. Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care, Intensivstation, Stroke Unit) für Risikopatienten 7. Mindestens ein endovaskulär tätiger Arzt mit mindestens 10 CAS-Prozeduren pro Jahr.			
Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, kann es im Falle von Komplikationen zu Verzögerungen von Diagnostik und Therapie kommen, welche die Qualität der Einrichtung limitieren.			

Tabelle 13: Wie sind die klinischen und morphologischen Langzeitergebnisse nach endovaskuläre Therapie? Quelle: AWMF-Register-Nummer 004-028, Empfehlung 8.16.1.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad	LoE
A	Im mittelfristigen Verlauf (bis zu 4 Jahre) sind CAS und CEA in der Sekundärprävention des ipsilateralen Schlaganfalls jenseits der periprozeduralen Phase jeweils gleich effektiv	↑↑	1
B	In Bezug auf die Beurteilung von In-Stent-Restenosen sind standardisierte Doppler-Kriterien erforderlich, um festzustellen, ob es Unterschiede im morphologischen Langzeitergebnis gibt.	↑↑	2
C	Die alleinige PTA geht im Vergleich zur CAS mit einer höheren Restenoserate einher.	↑	3
D	Die Daten aus randomisierten Studien sind derzeit noch unvollständig und echte Langzeitergebnisse über 5 Jahre hinaus bisher nicht publiziert.	↑	3

Tabelle 14: Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften zur Behandlung der extrakraniellen Karotisstenose

2011: ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS
 2011: European Society of Cardiology (ESC)
 2011: Society for Vascular Surgery (SVS)
 2010: Australian Guideline
 2009: European Stroke Association (ESO)
 2009: European Society for Vascular Surgery (ESVS)
 2008: UK National Guideline for Stroke
 2008: Scottish Intercollegiate Guideline
 2008: Canadian Guideline
 2008: Deutsche Gesellschaft für Neurologie/DGN)

Bei der Angioplastie (CAS) *soll* die primäre Implantation eines selbst expandierenden Stents die Methode der Wahl sein, präinterventionell *sollte* eine duale Plättchenhemmung eingeleitet werden (Tab. 9–11). Zur Verwendung von Protektionssystemen konnte keine Empfehlung formuliert werden, bei fehlendem Evidenzniveau wird von einer uneingeschränkten Verwendung abgeraten.

Aufgrund eines Konsensus der Expertengruppe wurden Empfehlungen zur Strukturqualität sowohl für die CEA wie für die CAS formuliert: Die Eingriffe sollten nur von erfahrenen Teams vorgenommen werden, das Team inkl. Neurologen sollte 24 Stunden verfügbar sein, ebenso wie die Möglichkeit zu CT oder Angiographie und eine adäquate Überwachungsmöglichkeit (Tab. 12).

Im mittelfristigen Verlauf, jenseits der periprozeduralen Phase *sind* CEA und CAS in der Prävention eines ipsilateralen Schlaganfalls gleich effektiv; für die sonographische Verlaufskontrolle nach CAS *sind* standardisierte Doppler-Kriterien anzuwenden (Tab. 13).

■ Kommentare

Aufgrund der Vielzahl an involvierten Fachgesellschaften und somit auch unterschiedlichen Interessen war die Formulierung der Leitlinie und der Empfehlungen langwierig und zum Teil sehr schwierig. So war insbesondere bei Konsensusempfehlungen (GCP) aufgrund lückenhafter Evidenz eine gewisse Subjektivität nicht vermeidbar. Die führte bei Einzelaspekten zu ggf. eher „weichen“ Kompromiss-Formulierungen.

Es wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Leitlinien zur extrakraniellen Karotisstenose beschlossen (Tab. 14), die S3-Leitlinie der AWMF stellt somit lediglich eine weitere Leitlinie zum Thema dar. Die Tatsache, dass diese Leitlinie von 20 Fachgesellschaften und -verbänden aus dem deutschsprachigen Raum mit durchaus unterschiedlicher Interessenslage unter den sehr hochwertig definierten Richtlinien eines AWMF-Prozesses für S3-Empfehlungen beschlossen wurde, macht diese Leitlinie allerdings zu einer wertvollen Handlungsempfehlung zur flächendeckenden Versorgung von Patienten mit extrakranieller Karotisstenose. Eine englischsprachige Kurzversion der Leitlinie ist in Vorbereitung.

Aufgrund des langen Entscheidungsprozesses und der Fertigstellung der Leitlinie Anfang 2012 kann sie naturgemäß nicht mehr den aktuellsten Stand der Literatur auf dem Gebiet der Behandlung von Karotisstenosen darstellen. So sind mittlerweile weitere Studien hochrangig publiziert worden, insbesondere Subgruppen-Analysen zu den großen randomisierten Studien.

Die Carotid Stenosis Trialists Collaboration (CSTC) konnte die Originaldaten der 3 europäischen RCTs (EVA-3S, SPACE und ICSS) auswerten und aufgrund der großen Fallzahl valide Subgruppenanalysen vornehmen. So ist ein fast 3-fach erhöhtes Risiko nach CAS im Vergleich zur CEA bei Patienten festzustellen, die früh nach dem Indexereignis behandelt wurden [3].

In der nordamerikanischen CREST-Studie wurde die Gleichwertigkeit von CEA und CAS nur durch den Einschluss der myokardialen Ischämie (MI) als Endpunkt erreicht. Von einigen Autoren wurde der prognostische Aspekt einer perioperativen MI als wesentlicher negativer Faktor definiert und somit der Vermeidung des Schlaganfalls ein reduziertes kardiales Langzeitüberleben gegenübergestellt [4]. Mittlerweile wurden aus derselben Studie Untersuchungen publiziert, die auch für Patienten mit periprozeduralem neurologischem Defizit eine signifikant reduzierte Langzeitüberlebensrate aufweisen [5]. Auch gibt es Hinweise, dass CAS bei Frauen ungünstigere Ergebnisse gegenüber der CEA aufweist [6].

Schon diese wenigen Beispiele über rezent publizierte Daten zeigen auf, dass auch eine auf hohem Niveau erstellte Leitlinie einer permanenten Aktualisierung bedarf. Eine Überarbeitung der S3-Leitlinie zur extrakraniellen Karotisstenose ist deshalb für das Jahr 2015 vorgesehen.

■ Relevanz für die Praxis

Die in einem interdisziplinären mehrstufigen Konsensus-Prozess verabschiedete S3-Leitlinie stellt eine wertvolle Handlungsempfehlung zur flächendeckenden Versorgung von Patienten mit extrakranieller Karotisstenose dar.

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist Mitglied im Writing Committee der Space-1-Studie, im Steering Committee der SPACE-2-Studie und im Steering Committee der Carotid Stenosis Trialists' Collaboration.

Literatur:

1. Eckstein HH, et al: S3-Leitlinie extracraniale Carotisstenose; Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Gefäßchirurgie 2012; 17: 495–614.
2. Eckstein HH, Kühnl A, Dörfler A, et al. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 468–76.
3. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G for the Carotid Stenting Trialists' Collaboration: The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. J Vasc Surg 2013; 57: 619–26.
4. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, et al; CREST Investigators: Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. Circulation 2011; 123: 2571–8.
5. Hill MD, Brooks W, Mackey A, et al; CREST Investigators. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). Circulation 2012; 126: 3054–61.
6. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, et al; CREST investigators. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). Lancet Neurol 2011; 10: 530–7.

Karotisstenose-S3-Leitlinien: Aus der Sicht des Interventionisten

H. Deutschmann

Kurzfassung: Die S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose bewerten sowohl die endovaskuläre Stentbehandlung (CAS) als auch die chirurgische Endarteriektomie (CEA) im Lichte der in den Jahren zuvor durchgeführten großen randomisierten klinischen Studien. Dabei wird die derzeit vorhandene wissenschaftliche Evidenz berücksichtigt. Aus den Leitlinien geht hervor, dass die CEA symptomatischer Stenosen geringfügig sicherer ist, was die unmittelbaren periinterventionellen Komplikationen wie ipsilateraler Schlaganfall und Mortalität betrifft. Längerfristig sind sowohl CEA als auch CAS gleichermaßen effektiv zur Prävention eines Rezidivschlaganfalles. Die CAS asymptomatischer Stenosen „kann“ in Zentren durchgeführt werden, in denen das periprozedurale Risiko für Schlaganfall und Tod < 3 % liegt, vorzugsweise jedoch nur bei Patienten < 70 Jahren und erhöhtem chirurgischen Risiko.

Für die CAS der symptomatischen Karotisstenose gilt Ähnliches wie für die asymptomatische Stenose. Erfahrene Zentren (Komplikationsrate < 6 %) können, unter Berücksichtigung allfälliger zusätzlicher Risiken (z. B. ungünstige Anatomie), ihren Patienten die CAS anbieten, auch wenn keiner der zusätzlichen Faktoren, die gegen eine CEA sprechen, vorliegt. Zusätzlich scheint das unmittelbar perioperative Herzinfarktrisiko bei der CAS geringer zu sein als bei der CEA. Die CAS hat auch einen hohen Stellenwert bei der Behandlung von Tandemstenosen, bei bilatera-

len hochgradigen Stenosen sowie bei Akutverschlüssen, bei denen eine mechanische Thrombektomie zur Revaskularisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses notwendig ist. Letztlich bewegen wir uns immer stärker auf eine individualisierte, stark an die Patienten angepasste Therapie hin. Der Expertise des Interventionszentrums sowie der sorgfältigen präinterventionellen Bildgebung mittels Ultraschall, CT- oder MR-Angiographie kommen in diesem Kontext eine besondere Bedeutung zu.

Schlüsselwörter: extrakranielle Karotisstenose, CAS, Stent, Leitlinien

Abstract: S3 Guidelines for Extracranial Carotid Artery Stenosis – The Interventionist's Point of View. The S3 guidelines for diagnosis, therapy, and follow-up of extracranial carotid artery stenosis aimed to re-evaluate endovascular stent placement (CAS) and surgical endarterectomy (CEA) with regard to the results of the randomized clinical trials, referring to the level of scientific evidence. Altogether, CEA of symptomatic carotid artery stenosis is regarded a slightly safer procedure compared to CAS, concerning the immediate periinterventional complications, such as ipsilateral stroke and mortality. However, both treatment options appear to be similar effective for the long-term prevention of re-infarction. CAS of non-symptomatic carotid

artery stenosis “may” be considered in centers with a periprocedural rate for stroke and death below 3%. CAS may be particularly appropriate in patients under the age of 70 years and in patients with increased risk for surgical treatment.

Similar recommendations are made for CAS of symptomatic carotid artery stenosis. Experienced operators (rate of stroke and death < 6%) may offer CAS to their patients even in the absence of an increased risk for surgical treatment, but taking into account possible additional risk factors (e.g. tortuous anatomy, lipid-rich plaques). Moreover, CAS seems to be associated with a lower rate of periinterventional myocardial infarction. CAS plays an important role in the treatment of patients with tandemstenosis, bilateral high-grade stenosis, and in the setting of acute internal carotid occlusions when a simultaneous mechanical thrombectomy is necessary to revascularize intracranial vessels. To conclude, we are moving towards a strongly individualized therapy, taking into account the lesion morphology, patient age and several additional factors possibly influencing the treatment outcome. The level of expertise of the interventionalist and the careful preinterventional imaging workup using ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging is crucial in this context. **Z Gefäßmed 2013; 10 (4): 26–31.**

Key words: extracranial carotid artery stenosis, CAS, stent, guidelines

■ Einleitung

Die Einführung der endovaskulären Behandlung von Karotisstenosen mittels Stent/PTA („carotid artery stenting“, CAS) führte, getrieben von großem Optimismus und Euphorie in den meisten interventionellen Zentren, zu einem steilen Anstieg der Eingriffszahlen. Allein, die wissenschaftliche Evidenz über die Sicherheit und vor allem das primäre Ziel der Eingriffe betreffend, nämlich die Verhinderung von Schlaganfällen bzw. die Prophylaxe erneuter Schlaganfälle bei bereits stattgehabtem Ereignis, lag noch nicht ausreichend vor. Die darauffolgenden randomisierten klinischen Studien (RCT), die den Vergleich der CAS mit der chirurgischen Karotisendarteriektomie (CEA) zum Ziel hatten, brachten zunächst ebenfalls keinen eindeutigen Beweis für allfällige

Vorteile betreffend Sicherheit und Effektivität der CAS gegenüber der CEA. Parallel dazu entwickelten sich auch die konservativen und medikamentösen Behandlungsverfahren weiter. Mit Bekanntwerden von immer detaillierteren Ergebnissen der 4 großen randomisierten Studien an symptomatischen Patienten (EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST) sowie der Ergebnisse des asymptomatischen Armes des CREST-Trials und der CAVATAS-Studie wurde die Unsicherheit betreffend die Effektivität der CAS im Vergleich zur CEA immer größer [1–6].

Mit der Publikation von Leitlinien wurde nun versucht, die Ergebnisse der einzelnen Studien in anwendbare Strukturen zu gießen. Aber selbst bei Betrachtung der Leitlinien wird der unterschiedliche Zugang der jeweiligen Arbeitsgruppen erkenntlich. So deuten die gemeinsamen Leitlinien 14 verschiedener nordamerikanischer Fachgesellschaften (American Heart Assoc., American College of Cardiology, Society of Vascular Surgery u. a.) die Stentbehandlung anders als die Leitlinien, die z. B. die Society of Vascular Surgery (SVS) 2011 publiziert hat [7, 8]. Erstere Leitlinie adressiert die Stentbehandlung symptomatischer Patienten als Alternative zur CEA in Zentren mit geringen Komplikationsraten. Letztere Gruppe (Society of Vascular Surgery) empfiehlt die CAS

Eingelangt am 20. August 2013, angenommen am 26. August 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Neuroradiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Hannes Deutschmann, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik für Radiologie Graz, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 9;

E-Mail: hannes.deutschmann@medunigraz.at

Tabelle 1: Übersicht der wichtigsten Empfehlungen der Autoren der S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Evidenzlage. Mod. nach [9].

Stenose	Karotisendarterektomie (CEA)	LOE	Karotisangioplastie mit Stent (CAS)	LOE
Asymptomatische Stenose*				
Stenosegrad 60–99 %	CEA „soll“ durchgeführt werden: – v. a. in Zentren < 3 % Risiko – v. a. bei Männern mit mind. 5 Jahren Lebenserwartung	1	CAS „kann“ durchgeführt werden bei: – Risiko von Insult und Tod < 3 % – v. a. bei Patienten < 70 Jahren – v. a. bei Stenosen < 15 mm Länge – nicht bei präokklusiven Stenosen – nicht bei Vorliegen von Softplaqueformationen CAS möglich bei: – Rezidivstenosen nach CEA – st. p. Radiatio – st. p. „neck dissection“ (große Hals-OP) – st. p. Laryngektomie – bei kontralateraler Stimmbandlähmung – bei liegendem Tracheostoma	2b
Symptomatische Stenose**				
Stenosegrad 70–99 %	CEA Therapie der Wahl, wenn Risiko < 5 % [#] CEA „stark empfohlen“; so früh wie möglich	1a	CAS „sollte“ bei erhöhtem chirurgischen Risiko durchgeführt werden. CAS „kann erwogen werden“ bei: Komplikationsrate < 6 % CAS „möglich“ bei: – Rezidivstenose nach CEA – Radiogener Stenose – hochzervikalen Stenosen – Tandemstenosen (intrakraniell, intrathorakal) – kontralateraler Stimmbandlähmung CAS „kann“ durchgeführt werden bei: – nicht korrigierbarer KHK – Herzinsuffizienz – COPD	2 GCP
Stenosegrad 50–60 %	CEA „empfohlen“ v. a. Frauen und später als 12 Wochen			
Notfall	CEA auch < 6 Stunden möglich so früh wie möglich innerhalb 14 Tagen		nicht empfohlen	
Akuter ACI-Verschluss + Intrakranieller Thrombus	nicht empfohlen		CAS mit mechanischer Thrombektomie möglich	

* keine stenoseassoziierten Symptome innerhalb der letzten 6 Monate. Revaskularisation kann absolutes Risiko für Schlaganfall um 5–6 % reduzieren [11, 12]; ** nicht behindernder Schlaganfall, TIA oder Amaurosis fugax innerhalb der letzten 6 Monate; [#] laut ESO-Leitlinien < 3 % [15]; LOE: level of evidence; GCP: good clinical practice; ACI: A. carotis interna.

nur bei erhöhtem chirurgischen Risiko. Für asymptomatische Patienten empfehlen die multidisziplinären Guidelines das Stenting nur in ausgewählten Fällen, die SVS-Leitlinien hingegen nur im Rahmen klinischer Studien. Mit Publikation der S3-Leitlinien zum Management der extrakraniellen Karotisstenose, welche von 20 deutschen und einer österreichischen Fachgesellschaft ausgearbeitet wurden, wird neben der CEA auch die endovaskuläre Therapie neu bewertet [9].

S3-Leitlinien

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Empfehlungen der S3-Arbeitsgruppe zusammengefasst.

Asymptomatische Stenosen

Betreffend asymptomatischer Stenosen liegen die derzeit besten Daten über die CEA aus dem ACST-Trial vor [10]. Hier

wurden 3120 klinisch asymptomatische Patienten mit 60–99 % Stenose randomisiert. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil der chirurgischen gegenüber der medikamentösen Therapie. Das Risiko von Schlaganfall und perioperativen Tod war in der CEA-Gruppe nahezu um 50 % reduziert gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie. Das absolute Risiko war insgesamt jedoch sehr gering (13,4 % vs. 17,9 %) mit einem Nettoeffekt von nur 4,6 % über 10 Jahre (95 %-CI: 1,2–7,9). Die S3-Arbeitsgruppe berücksichtigte außerdem 2 randomisierten kontrollierten Studien (RCT), aus denen hervorgeht, dass durch Revaskularisation das absolute Risiko (ARR), in 5 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, um 5–6 % reduziert werden kann [11, 12]. Für die endovaskuläre Behandlung asymptomatischer Patienten liegen dahingegen kaum Daten vor (Abb. 1). Die Daten aus der CREST-Studie sind nur eingeschränkt anwendbar, da in dieser Studie nur eine geringe Zahl asymptomatischer Patienten eingeschlossen worden waren [5].

Interpretation

Aus den S3-Leitlinien geht hervor, dass eine interventionelle Behandlung (CAS) in Zentren durchgeführt werden „kann“, in denen das periprozedurale Risiko für Schlaganfall und Tod < 3 % liegt. Vorzugsweise jedoch nur bei Patienten < 70 Jahren [8, 13], bei Stenosen < 15 mm Länge, nicht bei höchstgradigen präokklusiven Stenosen und nicht bei Vorliegen von Softplaqueformationen („level of evidence“, LOE 2b, Tab. 1). Die CAS ist aber in jedem Fall möglich, wenn ein erhöhtes chirurgisches Risiko besteht. Das ist der Fall bei Rezidivstenosen nach CEA, bei St. p. Radiatio, bei St. p. „neck-dissection“ oder großen Halsoperationen, bei St. p. Laryngektomie, bei kontralateraler Stimmbandlähmung oder bei liegendem Tracheostoma [14]. Somit wird zwar eine generelle endovaskuläre Behandlung asymptomatischer Patienten nicht empfohlen, in Zentren mit großer Erfahrung und im Rahmen klinischer Studien ist die Behandlung aber durchaus zulässig. Hier ist anzumerken, dass das periinterventionelle Risiko der endovaskulären Stentimplantation bei asymptomatischen Stenosen ebenfalls äußerst gering ist. Selbst für erfahrene Interventionisten ergibt sich aus den S3-Leitlinien also die Einschränkung, dass sie Patienten > 70 Jahre nicht mehr behandeln sollten. Da die Leitlinien aber lediglich Empfehlungscharakter haben und auch der Wunsch der Patienten zu berücksichtigen ist, kann der verantwortungsvolle Interventionist durchaus auch Patienten > 70 Jahre behandeln. Vermehrt Augenmerk sollte aber hier auf die Gefäßanatomie, die Morphologie der Stenose sowie insbesondere auf die Konfiguration des Aortenbogens gelegt werden. Damit kann weitgehend ausgeschlossen werden, dass artistische und mit deutlich erhöhtem Embolierisiko einhergehende Manöver vermieden werden. Der Stellenwert der CT-Angiographie und der MR-Angiographie mit Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße ist hier besonders hoch. Auch sollte die Stenose hinsichtlich größerer Softplaqueanteile mittels Ultraschall evaluiert werden.

Symptomatische Stenosen

Per definitionem gilt eine Stenose als symptomatisch, wenn innerhalb der letzten 6 Monate ein nicht behindernder Insult, eine TIA oder Amaurosis fugax aufgetreten ist. Streng genommen zählen auch klinisch stumme, im diffusionsgewichteten MRT positive Läsionen dazu. Diese fanden aber in den RCTs keine Berücksichtigung. Die Basis der Behandlung bildet die absolute Risikoreduktion (ARR) für ipsilateralen Schlaganfall von 16 % in 5 Jahren bei 70–99 % Stenosen und von 4,6 % in 5 Jahren bei 50–69 % Stenosen.

- CEA:** Laut S3-Leitlinien stellt die CEA die Therapie der Wahl dar (LOE 1a). Dies allerdings nur, wenn das Operationsrisiko für Schlaganfall und Tod < 6% (lt. ESO-Leitlinien sogar 3 %) liegt [15]. Für 70–99 % Stenosen ist die CEA „stark empfohlen“ (Tab. 1). Der Eingriff soll so früh wie möglich durchgeführt werden, eventuell sogar in den ersten Stunden, jedenfalls innerhalb von 14 Tagen. Bei 50–69 % Stenosen wird die CEA „empfohlen“, v. a. bei Frauen und zu einem späteren Zeitpunkt als 12 Wochen (Tab. 1). Nach einem schweren, behinderndem Insult (mRS > 2) ist die Revaskularisation nur empfohlen, wenn ein neurologischer Nutzen zu erwarten ist.
- CAS:** Stenosen ab 70 % „sollten“ bei erhöhtem chirurgischen Risiko mittels CAS behandelt werden (LOE 2,

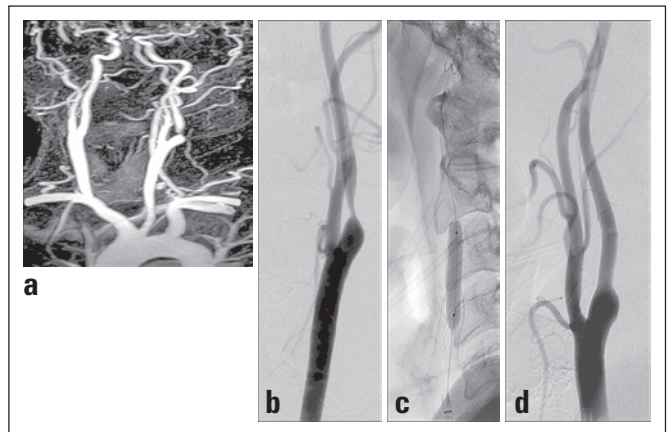


Abbildung 1: 55-jähriger Patient mit hochgradiger asymptomatischer Abgangsstenose der A. carotis interna links. **(a):** Kontrastgestützte MR-Angiographie der zervikalen und intrakraniellen Arterien. Darstellung der hochgradigen Abgangsstenose der A. carotis interna links. Variantenhafter Abgang der A. carotis communis links aus dem Truncus brachiocephalicus (sog. boviner Abgangsmodus). **(b):** Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bestätigt die 85%-Stenose. **(c):** Nach Platzierung eines distalen Protektionsfilters Vordilatation mit einem 2,5/20-mm-Ballon, Einbringen eines selbstexpandierenden Nitinolstents (8–10/40 mm) und Nachdilatation mit einem 5/30-mm-Ballon. **(d):** Die Abschlussangiographie zeigt eine gute Entfaltung des Stents ohne Hinweis auf Residualstenose.

Tab. 1). In Zentren mit einer Komplikationsrate < 6 % „kann“ eine CAS erwogen werden (LOE 2). Die CAS ist nach den Regeln der guten klinischen Praxis („good clinical practice“, GCP) möglich, wenn eine Rezidivstenose nach CEA vorliegt, bei radiogener Stenose, bei hochzervikalen Stenosen, bei Tandemstenosen mit begleitender intrakranieller oder intrathorakaler Stenose oder bei kontralateraler Stimmbandlähmung. Bei Stenosen ab 50 % Lumeneinengung „kann“ ein CAS bei schwerer nicht korrigierbarer koronarer Herzkrankheit (KHK), bei Herzinsuffizienz und bei COPD durchgeführt werden (laut SVS 2011) [8, 14]. Dabei ist zu bedenken, dass die Lebensqualität durch einen Schlaganfall meist stärker eingeschränkt wird als durch einen Myokardinfarkt.

Interpretation

Unter Berücksichtigung der CREST-Ergebnisse kann zur Diskussion gestellt werden, ob die CAS bei Patienten < 70 a als gleichwertige oder sogar zu bevorzugende Behandlungsoption im Vergleich zur CEA gelten kann [4]. Die ICSS- (International Carotid Stenting Study-) Studie vergleicht an 1713 symptomatischen Patienten die Ergebnisse der CEA mit denen des CAS [16]. Dabei zeigten die Kurzzeitergebnisse, dass das Schlaganfallrisiko, das Risiko von Tod sowie periprozeduralem Myokardinfarkt in der Stentgruppe höher war als in der Endarterektomiegruppe (RR 1,83, 95 %-CI: 1,83–2,77; p = 0,003). Die Langzeitergebnisse (medianer Follow-up 4 Jahre, Maximum 10 Jahre) zeigten keinen signifikanten Unterschied bezogen auf den Endpunkt schwerer behindernder Schlaganfall.

Bei differenzierterer Analyse dieser Daten gibt es aber Hinweise darauf, dass das gegenüber der CEA erhöhte Risiko der CAS vor allem auf ein hohes Patientenalter (≥ 70a) zurückzuführen ist. Bei jüngeren Patienten ist das perioperative Schlaganfalls- und Todesrisiko bei CEA und CAS sehr ähnlich. Die CSTC-Analyse (prospektive Analyse gepoolter Daten aus den 3 randomisierten Studien EVA 3S, SPACE und

ICSS) zeigte, dass das 120-Tages-Risiko für Schlaganfall und Tod in der CAS-Gruppe 5,8 % und in der CEA-Gruppe 5,7 % war (RR 1,00; 95 %-CI: 0,68–1,47) [17]. Demgegenüber verdoppelte sich das Risiko bei Patienten mit einem Alter ≥ 70 (12,0 % vs. 5,9 %; RR 2,04; 95 %-CI: 1,45–2,82; $p = 0,0014$).

Das Vorliegen von Tandemstenosen spricht ebenfalls sehr für eine CAS. Die simultane endovaskuläre Behandlung von ostialen ACC-Stenosen oder hochgradigen intrakraniellen ACI-Stenosen. Gesamt gesprochen gilt für die endovaskuläre Behandlung der symptomatischen Karotisstenose Ähnliches wie für die asymptomatischen Stenose. Erfahrene Zentren können, unter Berücksichtigung allfälliger zusätzlicher Risiken (z. B. ungünstige Anatomie), ihren Patienten die CAS anbieten, auch wenn keiner der zusätzlichen Faktoren, die gegen eine CEA sprechen, vorliegt. Der sorgfältigen präinterventionellen Bildgebung kommt in diesem Kontext eine besondere Bedeutung zu.

Technik der CAS

Betrachtet man die Details der großen RCTs etwas genauer, dann werden die Erfahrung des jeweiligen Interventionszentrums sowie die verwendete Technik zur Embolieprotektion immer wieder diskutiert. Auch in den S3-Leitlinien wird für die CAS eine Lernkurve diskutiert. Hier wird ein Interventionist als „erfahren“ bezeichnet, wenn er 200 Untersuchungen durchgeführt hat. Damit ist ein 6-fach geringeres Komplikationsrisiko verbunden. Laut ICASSF soll der einzelne Interventionist mindestens 15 CAS-Prozeduren in 3 Jahren durchführen [18]. Pro Zentrum sollen mindestens 25 Prozeduren in 3 Jahren durchgeführt werden. Eine geringe Anzahl an CAS-Prozeduren, die pro Zentrum innerhalb eines Jahres durchgeführt werden, wird immer wieder als Grund für die schlechten CAS-Ergebnisse eingebracht. Es scheint jedoch auf der Hand zu liegen, dass die derzeit verfügbare Technik jener der CEA noch unterlegen ist.

Dies zeigt sich auch in Studien mit diffusionsgewichteten MR-Sequenzen. Die „Standard-“ filtergeschützte, transfemorale CAS führt zu einer größeren Anzahl an diffusionspositiven MR-Läsionen (Abb. 1) als die CEA. In einer Substudie des ICSS-Trials wurden bei 62 von 124 (50 %) Patienten nach CAS und bei 18 von 107 (17 %) Patienten nach CEA neu aufgetretene diffusionspositive MR-Läsionen beobachtet [16]. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Wobei die Einzelläsionen in der CAS-Gruppe insgesamt kleiner waren als in der CEA-Gruppe ($p < 0,0001$). Von den 62 CAS-Patienten mit neu aufgetretenen MR-Läsionen waren 25 (34 %) bei ungeschützten Prozeduren aufgetreten. 37 (75 %) traten bei filtergeschützten CAS-Prozeduren auf ($p < 0,019$). Zur Embolieprophylaxe eignet sich auch die proximale Ballonokklusion mit Flussumkehr. Dabei wird ein Ballon in den Abgang der A. carotis externa und ein weiterer in die A. carotis communis eingebracht. Während der Stentimplantation und der Nachdilatation werden beide Ballone inflatiert und ein reverser Blutfluss erzeugt. Für die Effektivität dieser Technik gibt es allerdings nur wenige Daten. Zwei kleinere randomisierte Studien, bei denen die proximale Ballonokklusion mit der distalen Filterprotektion verglichen wurde, zeigten signifikant weniger neuauftretene MR-Läsionen beim

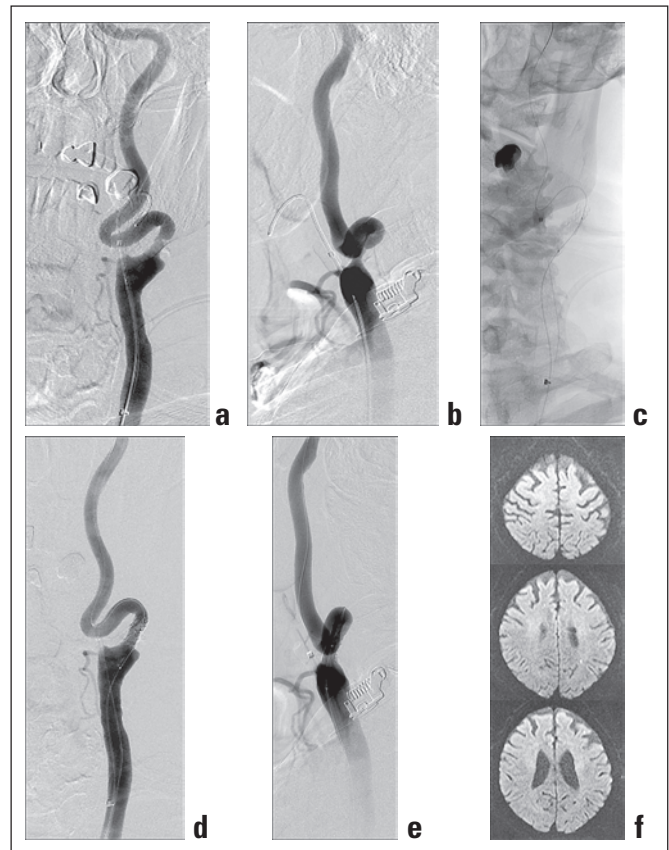


Abbildung 2: 72-jähriger Patient mit symptomatischer, hochgradiger Abgangsstenose der A. carotis interna (ACI) links durch exzentrischen Kalkplaque. (a, b): Die DSA zeigt ein ausgeprägtes Coiling der ACI kurz nach dem Abgang sowie den Okklusionsballon des proximalen Protektionssystems im Abgangsbereich der A. carotis externa (ACE). Der zweite Ballon in der A. carotis communis (ACC) ist nicht abgebildet. (c): Um das Coiling der ACI nicht zu verstärken, wurde unter simultaner Ballonokklusion der ACE und ACC mit anschließender Aspiration statt des sonst üblichen selbstexpandierenden Stents ein ballonexpandierender Titanstent in die proximale ACI eingebracht. (d, e): Die Kontrollangiographie zeigt eine gute Lage und Entfaltung des Stents. (f): Im Kontroll-MRT 24 Stunden nach der Intervention zeigen sich multiple kleinste, wenige Millimeter große diffusionsgestörte Areale im Medialstromgebiet links entsprechend frischen embolischen Läsionen (helle Punkte). Der Patient war zu diesem Zeitpunkt allerdings klinisch und neurologisch unauffällig.

proximalen System ipsilateral, jedoch keinen Unterschied bezogen auf die kontralateralen Hemisphäre [19, 20]. Diese Beobachtung spricht dafür, dass allein die Sondierung der supra-aortalen Gefäße zu Embolien aus dem Aortenbogen führen kann.

Dies wäre nur bei direkter Punktion der A. carotis communis vermeidbar. Ein Versuch diesbezüglich wurde mit dem MICHI-System (PROOF – „first in man analysis of high flow rate flow reversal via common carotid artery access“) unternommen [21]. Allerdings hatten auch bei diesem System 8 von 48 (16,7 %) Patienten neu aufgetretene MR-Läsionen. Diese Zahlen sind in etwa vergleichbar mit jenen der CEA. Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Behandlung einer hochgradigen Abgangsstenose der ACI unter proximaler Protektion mit dem Mo.Ma-System (Invatec S.p.A., Roncadelle, Italien). In diesem Fall ist es trotz Protektion zum Auftreten neuer diffusionspositiver Läsionen gekommen. Hierzu muss man aber anmerken, dass nahezu 60 % der diffusionspositiven MR-Läsionen innerhalb von Wochen bis Monaten reversibel sind, wobei sich 75 % der kortikalen Läsionen, aber nur 30 % der subkortikalen Läsionen zurückbilden. 83 % der Läsionen ≤ 5 mm bildeten sich zurück, hingegen sind nur 31 % der Läsionen

> 5 mm reversibel. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass eine große Zahl der stummen Infarkte keinen Einfluss auf den zerebralen Schaden hat und dieser in Zusammenhang mit der CAS überschätzt wird. Dies bestätigte auch eine Subanalyse der ICSS-Studie, wo bei 120 Patienten vor und nach CAS bzw. CEA psychoneurometrische Tests durchgeführt wurden. Es zeigte sich, trotz signifikant höherer Anzahl diffusionspositiver Läsionen in der CAS-Gruppe, kein signifikanter Unterschied in der Gesamtkognition zwischen den Gruppen [16].

Das Thema Filter wurde in den meisten Leitlinien nicht behandelt. In den AHA-Guidelines werden Filter als „nützlich“ bezeichnet [22]. Die ESC-Leitlinien 2009 geben eine schwache Empfehlung für Filter [23]. Die ESVS-Leitlinien sehen die Verwendung eines Protektionsfilters als „Standard“ an [24].

In jedem Fall soll begleitend eine duale Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, beginnend mindestens 3 Tage vor dem Eingriff und mindestens 4 Wochen nach dem Eingriff, durchgeführt werden [14]. Zur Behandlung mit Statinen zur Stabilisierung der Plaques vor der Behandlung von Stenosen liegen derzeit nur die Ergebnisse von retrospektiven Untersuchungen vor. Zusätzliche akribische Einstellung des arteriellen Blutdrucks, des Diabetes mellitus und der Lipide sowie Änderungen des Lebensstils werden empfohlen.

■ Akuter ACI-Verschluss

Die CEA kann auch < 6 Stunden nach dem Erstereignis durchgeführt werden. Die CAS wird hier nicht empfohlen, da ein zu hohes Embolierisiko bei frischer Plaque vorliegt. Wenn eine CAS erwogen wird, dann sollte diese so früh wie möglich, jedenfalls innerhalb von 14 Tagen, durchgeführt werden [25]. Die CAS hat dagegen einen Stellenwert bei akuten Verschlüssen der ACI mit begleitender Thrombektomie. Im Rahmen dieser Eingriffe ist die Rekanalisation des ACI-Verschlusses notwendig, um die intrakraniellen Gefäße wiederzueröffnen und den Thrombus auf mechanischem Wege zu entfernen.

■ Ausblick

Der Vergleich der interventionellen Methoden gegenüber einem optimierten und standardisierten medikamentösen Regime steht noch aus. Diesbezüglich könnte die geplante ECST-2-Studie (Vergleich zu optimiertem medikamentösen Regime inklusive Cholesterinsenkung, RR-Einstellung, Thrombozytenaggregationshemmung nach Nationalen Leitlinien) nähere Einsichten bringen. Bei der SPACE-2-Studie wird zukünftig nach einem geänderten Protokoll ein Parallelarm mitgeführt, für den nur eine medikamentöse Behandlung vorgesehen ist. Für die CREST-2-Studie in Nordamerika wird derzeit noch die Finanzierung evaluiert. Auch in dieser Studie soll die optimierte medikamentöse Behandlung der Revaskularisation gegenüber gestellt werden.

■ Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der großen randomisierten Studien und der publizierten Leitlinien herrscht noch

keine Klarheit über den Stellenwert der endovaskulären Behandlung der Karotisstenose mittels Stent. Diese Studien konnten jedoch zeigen, dass die CEA symptomatischer Stenosen geringfügig sicherer ist, was die unmittelbaren periinterventionellen Komplikationen wie ipsilateraler Schlaganfall und Mortalität betrifft. Längerfristig sind sowohl CEA als auch CAS gleich effektiv zur Prävention eines Rezidivschlaganfalls. Sowohl für die symptomatische als auch für die asymptomatische hochgradige Karotisstenose gilt, dass erfahrene Zentren, unter Berücksichtigung allfälliger zusätzlicher Risiken (z. B. ungünstige Anatomie) die CAS ihren Patienten anbieten können, auch wenn keine zusätzlichen Faktoren, die gegen eine CEA sprechen, vorliegen. Unter Berücksichtigung der CREST-Ergebnisse kann sogar zur Diskussion gestellt werden, ob die CAS bei Patienten < 70 a als gleichwertige Behandlungsoption im Vergleich zur CEA gelten kann. In jedem Fall hat die CAS einen Stellenwert bei der Behandlung von Tandemstenosen, bei bilateralen hochgradigen Stenosen sowie bei Akutverschlüssen, bei denen eine mechanische Thrombektomie zur Revaskularisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses notwendig ist. Letztlich bewegen wir uns immer stärker auf eine individualisierte, stark an die Patienten angepasste Therapie hin. Der Expertise des Interventionszentrums sowie der sorgfältigen präinterventionellen Bildgebung mittels Ultraschall, CT- oder MR-Angiographie kommen in diesem Kontext eine besondere Bedeutung zu.

■ Relevanz für die Praxis

- Die CEA symptomatischer Stenosen ist geringfügig sicherer bezogen auf ipsilateralen Schlaganfall und Mortalität. Längerfristig sind sowohl CEA als auch CAS gleichermaßen effektiv zur Prävention eines Rezidivschlaganfalls.
- Die CAS asymptomatischer Stenosen kann in Zentren mit hoher Expertise durchgeführt werden, vorzugsweise bei Patienten < 70 Jahren und erhöhtem chirurgischen Risiko.
- Bei symptomatischer Karotisstenose können erfahrene Zentren ihren Patienten die CAS unter Berücksichtigung allfälliger zusätzlicher Risiken (z. B. ungünstige Anatomie) anbieten.
- Bei Tandemstenosen, bilateralen hochgradigen Stenosen, schwerer KHK sowie bei Akutverschlüssen mit begleitender intrakranieller Thrombose ist die CAS Therapie der Wahl.
- Die Zukunft ist eine stark individualisierte, an die Patienten und die Stenosemorphologie angepasste Therapie unter Berücksichtigung der Expertise des Interventionisten sowie der präinterventionellen Bildgebung.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7: 885–92.
2. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study

- to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 893–902.
3. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 985–97.
4. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11–23.
5. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011; 42: 675–80.
6. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 898–907.
7. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. JASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: Executive summary. *Circulation* 2011; 124: 489–532.
8. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 832–6.
9. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracranialen Karotisstenose, AWMF-Registernummer 004–028, www.awmf.org (Zuletzt gesehen: 01.09.2013).
10. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074–84.
11. Toole JF, Baker WH, Castaldo JE, et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1421–8.
12. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491–502.
13. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011; 42: 675–80.
14. Hobson RW 2nd, Mackey WC, Ascher E, et al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2008; 48: 480–6.
15. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
16. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010; 9: 353–62.
17. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376: 1062–73.
18. ICACSF. ICACSF Standards for the Accreditation of Carotid Stenting Facilities 2011. www.icacsf.org (Zuletzt gesehen: 01.09.2013).
19. Montorsi P, Caputi L, Galli S, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1656–63.
20. Bijuklik K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFIL study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1383–9.
21. Pinter L, Ribo M, Loh C, et al. Safety and feasibility of a novel transcervical access neuroprotection system for carotid artery stenting in the PROOF Study. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1317–23.
22. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
23. 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.
24. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 1–19.
25. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010; 41: e11–e17.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **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 (VT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden VT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung, wie z.B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird **nicht empfohlen** bei Patienten: mit einer schweren Nierenfunktions-einschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten, – mit einem erhöhten Blutungsrisiko und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – mit künstlichen Herzklappen, – mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, – die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte **mit Vorsicht erfolgen** bei Patienten: – mit erhöhtem Blutungsrisiko, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt, gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, Unwohlsein, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma (gelegentlich beobachtet bei der Präventionstherapie nach einem ACS nach perkutaner Intervention). Häufigkeit nicht bekannt: 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:** Juni 2013

Kongressbericht: 16. Dreiländertagung der deutschsprachigen gefäßmedizinischen Gesellschaften in Graz

Die Redaktion

Vom 15.–18. September 2013 fand die 16. Dreiländertagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gefäßmedizinischen Gesellschaften in Graz statt. Unter dem Motto „Gefäßmedizin interdisziplinär und modern – öffnen und vernetzen“ referierten hochrangige Experten aus dem gesamten deutschsprachigen Raum in ca. 300 Vorträgen aktuelle Themen. Ein Hauptthema befasste sich mit dem diabetischen Gefäßpatienten, insbesondere mit den neuesten Erkenntnissen hinsichtlich der molekularen Mechanismen der diabetesinduzierten Gefäßschädigung. In seiner Key-Note-Lecture berichtete **Prof. John Cooke** aus Stanford über sein derzeitiges Forschungsprojekt der Stammzellendifferenzierung als Möglichkeit der vaskulären Therapie, ein vielversprechender Ansatz zur Gefäßregeneration.

Ein weiterer Schwerpunkt waren die sog. „NOAKs“, die neuen Antikoagulantien. **Prof. Dr. Ullrich Hoffmann**, München, berichtete über die neuesten Studienergebnisse mit der neuen Generation der selektiven Gerinnungshemmerfaktoren. Die Vorteile liegen in einer besseren Kontrolle der Blutgerinnung, da die Wirksamkeit von der Nahrung unabhängig vorliegt und die Wirkungsdauer kürzer als bei den Kumarinen ist. Vor einer Umstellung der Patienten ist jedoch zu bedenken, dass diese selektiven Gerinnungshemmer in erste Linie über die Niere ausgeschieden werden, was bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer gesteigerten Gerinnungshemmung führen kann. Auch liegen noch keine Erfahrungen mit einer Kombinationstherapie mit Plättchenhemmern (z. B. Aspirin, Clopidogrel) vor.

Frau **Prof. Dr. Marianne Brodmann**, Graz, berichtete über neue Behandlungsmethoden bei Durchblutungsstörungen in den Beinen. Sog. „Spot-Stents“ werden nur dort abgesetzt, wo

sie nötig sind. Eine weitere Möglichkeit, die derzeit in Studien getestet wird, stellen Stents aus einer organischen Substanz dar, die sich nach Remodellierung der Gefäßwand auflösen.

Viel zu wenig berücksichtigt wird der Stellenwert der Rehabilitation, da im Gegensatz zur Rehabilitation nach Herzerkrankungen kaum entsprechende Angebote für Patienten mit PAVK vorliegen. In einem Vortrag berichtete **Prof. Dr. Erich Minar**, Wien, über entsprechende Studien mit strukturiertem Gehtraining zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie.

Die neu gegründete European Society for Vascular Medicine hielt im Rahmen der Dreiländertagung ebenfalls ein Symposium zum Thema „Biomarkers in Peripheral Vascular Disease“ ab. Praktische Aspekte wurden in einem umfangreichen Programm an Workshops und Refresher-Kursen vermittelt, aber auch in einem Update der Therapie-richtlinien.

Mit dieser Dreiländertagung konnte die zentrale Bedeutung der Angiologie aufgezeigt werden – der Gefäßpatient bedarf aufgrund seiner Multimorbidität einer internistischen Betreuung, auch im Bereich der Prävention und Rehabilitation. Nur in der interdisziplinären Zusammenarbeit aller im Bereich der Gefäßmedizin Tätigen kann eine optimale Betreuung der Patienten erreicht werden.



Prof. Dr. Marianne Brodmann



Prof. Dr. Erich Minar

Kongressbericht: 9. Königsberger Gefäßdialog

8.–9. November 2013, Bad Schöna

E. Minar

■ Einleitung

Am 8. und 9. November 2013 fand in Bad Schöna der **9. Königsberger Gefäßdialog** statt. Das Ziel dieser vor 8 Jahren von der „Plattform Lebensadern – Initiative für gesunde Gefäße“ erstmals durchgeführten Veranstaltung ist es, allen an der Gefäßmedizin Interessierten eine Fortbildung auf hohem Niveau zu ermöglichen. Zwischenzeitlich hat sich dieser Gefäßdialog als eine der wichtigsten Veranstaltungen in Österreich auf dem Gebiet der Gefäßmedizin etabliert. Die mit über 120 Teilnehmern sehr gut besuchte Veranstaltung stand – ebenso wie in den letzten 5 Jahren – auch heuer wieder unter dem Generalthema **„Kontroversen in der Gefäßmedizin“**. Im Folgenden werden die Stellungnahmen der jeweiligen Pro- und Kontra-Referenten für die insgesamt 5 behandelten Kontroversen angeführt. Es soll dabei betont werden, dass die Aufgabe der Referenten primär in der Zusammenstellung von Argumenten für die unterschiedlichen Standpunkte bestanden hat und nicht unbedingt die persönliche Meinung des Vortragenden in allen Punkten widerspiegelt.

■ 1. Kontroverse: Vitamin D – Das neue Allheilmittel auch für den Gefäßmediziner?

Ja – die neuen Daten zeigen es
(Univ.-Prof. Dr. Ihor Huk, Leiter des Gefäßlabors der klinischen Abteilung für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Wien)

Das Interesse am Vitamin D (25OHVitD) nimmt mit zunehmenden Berichten über pleiotrope Wirkungen zu. Die Medizinstudenten lernen weiter, dass ein Mangel an Vitamin D zu einer Rachitis beim Kind und Osteomalazie beim Erwachsenen führt [1]. Die wissenschaftlichen Berichte sprechen von Immunomodulation, Neuroprotektion und zuletzt öfters von der gefäßschützenden Wirkung und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Bei Vitamin D handelt es sich um ein altes Naturprodukt, welches durch Einwirken von UV-B-Strahlen der Sonne in der Haut aus 7OH-Cholesterin entsteht. Die biologisch aktive Form von Vitamin D ist 1,25 Dihydroxyvitamin D (Kalzitriol) und wird in der Niere aus der Vorstufe 25 OHVitD synthetisiert [2].

Trotz aller Empfehlungen Vitamin D zu substituieren, weisen die meisten Berichte auf einen weltweit verbreiteten Vitamin-D-Mangel hin. Niemand kann heute genau sagen, welche Normalwerte für den modernen Menschen gelten – mit der Ausnahme, dass die Knochenmineralisierung mit bis 30 ng/ml gesichert wird.

Eine rezente australische Arbeit von Wong und Mitarbeitern berichtete heuer von einer neuen Indikation mit Dosisempfehlung beim infrarenalen Bauchaortenaneurysma [3]. Die Stärken dieser Studie waren die relativ große Anzahl an älteren Männern mit laufenden Messungen des Durchmessers des Bauchaortenaneurysmas. Überraschend geben die Autoren an, dass in der genannten Population ein Zusammenhang zwischen niedriger 25OH-VitD-Konzentration und der Aneurysma-Inzidenz besteht. Weiter weisen die Autoren darauf hin, dass es sich um einen unabhängigen Risikofaktor in der Entstehung eines Bauchaortenaneurysmas handelt. Alleine diese Aussage zwingt uns zum Nachdenken über weitere Studien über die pleiotropen Wirkungen vom 25OHVitD im menschlichen Körper. Eine Übersicht der wissenschaftlichen Literatur liefert viele kontroversielle Daten zum Thema 25OHVitD und pleiotrope biologische Effekte am Menschen. Unter mehreren pathophysiologischen Mechanismen, welche die endotheliale Funktion betreffen, wäre Kalzium als Kofaktor der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) zu diskutieren [4].

Man muss auf weitere Studienergebnisse über die klinischen Effekte sowie insbesondere auch die pathophysiologischen Zusammenhänge um das 25OHVitD bzw. das Hormon D3 – wie es heute schon von manchen gerne genannt wird – warten.

Literatur:

1. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg). Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 31. Aufl., 2010.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–81.
3. Wong YY, et al. Is hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose-response relationship? Eur J Vasc Endovasc Surg 2013; 45: 657–64.
4. Huk I. L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. Circulation 1997; 96: 667–75.

Nein – der „Hype“ ist nicht gerechtfertigt
(Prim. Univ.-Prof. Dr. Mirko Hirschl, Leiter der Angiologischen Ambulanz, Hanusch Krankenhaus Wien)

Die Diskussion pro und kontra Vitamin D bei kardiovaskulären Erkrankungen reduziert sich auf die Tatsache, dass ein Vitamin-D-Defizit ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist, aber keinerlei Daten beweisen, dass Vitamin-D-Supplementierung kardiovaskuläre Endpunkte reduzieren kann.

Mögliche Ursachen hierfür sind, dass Normwerte für Vitamin D an sich anzuzweifeln sind (51 % der Weltbevölkerung sind „unterversorgt“, selbst gesunde Personen in Hawaii erreichen ebenfalls nur in 51 % der Fälle optimale Werte). Weiters feh-

len exakte Angaben, wie viel für extra-skelettale Effekte substituiert werden soll. Dazu kommen auch noch Probleme mit den Messmethoden, vor allem alte Assays sind schlecht reproduzierbar und auch bei neuen Assays fehlt die Kalibration gegen Standards.

Vitamin D und Mortalität

Vitamin D alleine hat keine Effekte auf die Gesamtmortalität, moderate Effekte – aber auch nur in einzelnen Meta-Analysen – finden sich in Kombination mit Kalzium, vor allem bei älteren Frauen (NNT 1:161). Da Supplementierung mit Kalzium in Meta-Analysen eine Erhöhung des Myokardinfarktrisikos zeigte, dürfte der geringe Effekt nicht durch Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bedingt sein. Es ist aber an sich fraglich, ob Vitamin D mortalitätsreduzierend ist. Eine niederländische Studie zeigte, dass Nachkommen von > 90-Jährigen mit Geschwistern ebenfalls über 90 Jahren niedrigere Vitamin-D-Spiegel im Vergleich zu einem Kollektiv mit ungünstigerer Familienanamnese haben.

Vitamin D und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Vor allem bei Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes zeigt sich die schon eingangs erwähnte Diskrepanz. Meta-Analysen von Beobachtungsstudien zeigen eine Assoziation zwischen Vitamin-D-Spiegel und Auftreten von Risikofaktoren. Beispielhaft sei aber erwähnt, dass Vitamin-D-Supplementierung bei Prädiabetikern und Hypovitaminose überhaupt keinen Effekt bezüglich des Neuauftretens von Diabetes gezeigt hat.

Vitamin D und kardiovaskuläre Ereignisse

Eine im BMJ 2013 erschienene Meta-Analyse von 50 randomisierten, kontrollierten Studien mit fast 300.000 Teilnehmern beinhaltet auch 7 Studien mit 43.000 Patienten, die mit Vitamin D behandelt wurden. Es fand sich durch Vitamin-D-Supplementierung keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Konklusion

Es gibt pathophysiologische Grundlagen, dass niedrige physiologische Vitamin-D-Spiegel mit vielen Parametern wie Gefäßsteifigkeit und Kalzifikationsindizes korrelieren und daher einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Andererseits weiß man seit Jahrzehnten, dass die Gabe von Vitamin D zu Gefäßkalzifikationen führen kann. Das heißt, dass pharmakologische Substitution sogar gegenläufige oder im besten Fall keine Effekte hat. Etliche Studien haben diese U-förmige Kurve der Vitamin-D-Wirkung gezeigt.

Damit ist auch perfekt der positive Effekt von Vitamin D in Beobachtungsstudien (Assoziation zu physiologischen Vitamin-D-Spiegeln) und der negative Effekt in randomisierten, kontrollierten Studien (pharmakologische Substitution und vermutlich auch Überdosierung) erklärt. Es ist somit unwahrscheinlich (und aktuell gibt es auch keine Studiendaten hierfür), dass Vitamin D den Sprung von positiven Beobachtungsstudien zu positiven randomisierten, kontrollierten Studien schaffen wird. Vitamin D wird somit höchstwahrscheinlich das Schicksal von Vitamin A, Vitamin E, Vitamin B6 und B12, sowie Folsäure teilen, die ebenfalls nur

in Beobachtungsstudien positive Effekte zeigten – diese konnten nie in randomisierte, kontrollierte Studien umgesetzt werden.

■ 2. Kontroverse: Sekundärprophylaxe nach spontaner venöser Thromboembolie – Vorgehen nach ACCP-Guidelines?

Ja – ich folge den Experten

(Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien)

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von 1–2/1000 Personen pro Jahr. Die VTE ist eine chronische Erkrankung mit einem hohen Rezidivrisiko. Patienten mit einer spontanen VTE, d. h. mit einer VTE in Abwesenheit eines zeitlich begrenzten Risikofaktors wie Operation, Trauma, Krebs oder Immobilisation, haben ein Rezidivrisiko von etwa 30 % innerhalb von 5 Jahren nach Beendigung der Antikoagulantientherapie. Seit den ACCP-Guidelines 2008 wird diesen Patienten eine Dauertherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Bis dahin hat man versucht, die Dauer der Antikoagulation vom Ergebnis einer Untersuchung auf das Vorliegen laborchemisch erfassbarer Parameter, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Erstthrombosen assoziiert sind, abhängig zu machen. Dies hat sich als nicht sinnvoll herausgestellt, da in vielen Fällen der Befund keine bzw. eine unklare klinische Relevanz hat. Manche dieser Veränderungen sind extrem selten und viele andere sind, wenn überhaupt, nur schwache Risikofaktoren. Viele Menschen haben mehrere Risikofaktoren für Venenthrombosen gleichzeitig und eine Abschätzung des sich daraus ergebenden Risikos ist aufgrund der großen Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten nicht möglich. Es kann davon ausgegangen werden, dass es noch unbekannte Veränderungen des Gerinnungssystems gibt, die eine Thrombophilie verursachen können. Das bedeutet, dass selbst ein normaler Befund eines Thrombophiliescreenings ein erhöhtes Thromboserisiko nicht ausschließt. Der Stellenwert der Residualvenenthrombose zur Optimierung der Dauer der Antikoagulation ist zweifelhaft. Die Methode ist nicht standardisiert und validiert. Das Vorhandensein einer Residualvenenthrombose ist, wenn überhaupt, nur schwach (HR 1,32; 95 %-CI: 1,06–1,65) und nach 6 Monaten überhaupt nicht mehr mit dem Rezidivrisiko assoziiert (HR = 1,19; 95 %-CI: 0,87–1,61).

Jährlich versterben 0,1–0,5 % der Patienten an der Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Rezente Analysen legen nahe, dass das Risiko im Fall einer Rezidivthrombose zu versterben geringer ist als das Risiko, an einer Blutungskomplikation zu versterben. Direkte orale Antikoagulantien haben tendenziell ein niedrigeres Blutungsrisiko als Marcoumar. Derzeit gibt es jedoch nur eine Studie, in der ein direktes orales Antikoagulans im Vergleich zu einem Vitamin-K-Antagonisten in der Sekundärprophylaxe nach VTE überprüft wurde. Zusätzlich ist anzumerken, dass die Fallzahlen in allen Studien mit den direkten oralen Antikoagulantien in dieser Indikation zu gering und die Beobachtungszeit zu kurz (maximal 2 Jahre) waren, um das Blutungsrisiko adäquat be-

werten zu können. Darüber hinaus bedeutet eine langdauernde Antikoagulation eine Einschränkung der Lebensqualität des Patienten. Es ist daher nach wie vor von großem klinischen Interesse, Patienten mit einer spontanen VTE zu identifizieren, bei denen das Blutungsrisiko unter Antikoagulantientherapie höher ist als das Rezidivrisiko nach Absetzen derselben und die deshalb von einer langdauernden, gerinnungshemmenden Therapie nicht profitieren würden.

Mithilfe von Vorhersagemodellen könnte das Rezidivrisiko auch bei Patienten mit spontaner VTE besser abgeschätzt werden und somit die Entscheidung über die optimale Dauer der Antikoagulation verbessert werden. Das „Vienna Prediction Model“ ist ein solches Modell und wurde aus der „Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism“ (AUREC) entwickelt. Bei Patienten mit spontaner VTE kann das Rezidivrisiko basierend auf 3 Merkmalen (Geschlecht, Lokalisation der Thrombose und Höhe des D-Dimers 3 Wochen nach Beendigung der Antikoagulation) nach 1 und nach 5 Jahren abgeschätzt werden. Für die Implementierung dieses Modells in den klinischen Routinealltag wird derzeit eine prospektive Validierungsstudie durchgeführt. Es wird geprüft, ob Patienten mit einer ersten, spontanen VTE und einer – basierend auf unserem Vorhersagemodell – niedrigen Rezidivwahrscheinlichkeit tatsächlich nicht von einer langdauernden Antikoagulation profitieren, weil ihr Rezidivrisiko niedriger als das zu erwartende Blutungsrisiko einer Antikoagulantientherapie wäre.

Nein – ich bevorzuge eine individuelle Risikobestimmung (Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Em. Vorstand der I. Internen Abteilung, Krankenhaus Wiener Neustadt)

Während Richtlinien einen normativen Charakter haben, ein Verstoß dienstrechtliche oder berufsrechtliche Sanktionen zur Folge haben kann, handelt es sich bei Leitlinien um in der Regel von medizinischen Fachgesellschaften entwickelte Orientierungshilfen für Diagnose und Therapie spezieller Erkrankungen. Leitlinien sind Empfehlungen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann. Ein derartiges Abweichen von Richtlinien oder Leitlinien sollte aber unbedingt dokumentiert werden. Gegen medizinische Leitlinien wurden mehrere Kritikpunkte formuliert (modifiziert nach Wikipedia, Oktober 2013). So unterliegen sie keiner Normierung und sind daher von sehr unterschiedlicher Qualität. Zu einem Thema werden Leitlinien von verschiedenen Institutionen erstellt. Weiters wird ein Publikationsbias diskutiert, weil infolge nur selten veröffentlichter negativer Studien eine statistisch verzerrte Darstellung von Studienergebnissen nicht ausgeschlossen werden kann. Ein weiterer Kritikpunkt ist die zu schnelle Aufnahme neuer Medikamente in Leitlinien (noch keine längeren „Postmarketing“-Erfahrungen). Andererseits muss darauf hingewiesen werden, dass medizinische Leitlinien oft nur in mehrjährigen Abständen neu überarbeitet werden. Dies kann aber bedeuten, dass wichtige neue Erkenntnisse (neue Pharmaka) erst mit entsprechender Verspätung in diese Leitlinien aufgenommen werden. Im Hinblick auf den klinischen Alltag muss aber besonders betont werden, dass es sicher eine zu große Zahl von Leitlinien für die verschiedens-

ten Gebiete der Medizin gibt. So waren im Oktober 2012 im „Guidelines International Network“ über 6600 Dokumente zu Leitlinien zugänglich. In den „EbM“-Guidelines der Österreichischen Ärztekammer (evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis) finden sich fast 1000 (!) Artikel für praktisch alle Konsultationsanlässe. Abgesehen von der Online-Version hat die Buchversion 1600 Seiten (!). Es gibt aber nicht nur zu viele Guidelines. Insbesondere die internationalen Guidelines haben einen oft sehr großen Umfang. So umfassen die Richtlinien für venöse Thromboembolien in den letzten ACCP-Guidelines 77 Seiten mit 453 Literaturzitaten. Selbst die „Summary“ dieser Empfehlungen umfasst 7 Seiten mit ca. 120 Empfehlungen für bestimmte Fragestellungen bei der Therapie von venösen Thromboembolien. Bemerkenswert sollte noch, dass 37 dieser Empfehlungen ein sehr niedriges „Grading“ mit 2C haben. Als Folge all dieser Probleme ist es nicht verwunderlich, dass Leitlinien in der Praxis häufig nur mangelhaft (wenn überhaupt) umgesetzt werden.

Die Problematik der „Aktualität“ von Guidelines für die VTE-Therapie wird durch die Entwicklung neuer direkt wirkender oraler Antikoagulantien (NOAK = DOAK) unterstrichen. Mit 4 Substanzen liegen vielversprechende Ergebnisse, insbesondere für die Initialphase (bis Tag 7), aber auch die verlängerte (bis zu 3 Monaten und über 3 Monate hinausgehende) Therapie vor: Mit Rivaroxaban (dzt. einziges in Österreich für die Therapie der VTE zugelassenes DOAK) 3 Studien. Bemerkenswerterweise wurde hier in der Initialphase sofort mit Rivaroxaban (also keine Überlappung mit NMH) begonnen. Mit Dabigatran (überlappend in den Akutphase-Therapiestudien in den ersten Tagen mit NMH) liegen 4 Studien vor. Hervorgehoben sei eine verlängerte Studie, in der Dabigatran mit Warfarin (und nicht mit Placebo, wie bei den anderen verlängerten Studien) verglichen wurde. Mit Apixaban liegen 2 Studien vor, mit Edoxaban bisher 1 Studie in der Akutphase. Insgesamt können die Ergebnisse als vielversprechend bezeichnet werden. Besonders wünschenswert aber wären Ergebnisse in der verlängerten Therapie im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, wie dies in der REMEDY-Studie hervorgehoben, in der Dabigatran mit Warfarin (VKA) verglichen wurde. Weitere Ergebnisse von Langzeitstudien im Vergleich zu VKA (und nicht nur Placebo) wären dringend wünschenswert. Diese Ergebnisse wären deshalb so wünschenswert, weil es trotz einiger ausgezeichneten Scores für das Risiko von VTE-Rezidiven nach Absetzen einer Antikoagulation (Vienna Prediction Model 2010) und „DASH“ noch immer problematisch ist, wann ein Antikoagulans nach einer spontanen VTE mit welchem Risiko abgesetzt werden kann. Gerade aber diese wichtigen Ergebnisse mit DOAKs scheinen in den zuletzt 2012 publizierten ACCP-Guidelines nur in geringem Ausmaß auf.

Als weiteres Beispiel für die Problematik der Umsetzung von Guidelines im klinischen Alltag seien die Empfehlungen für die Antikoagulation bei einem 2. VTE-Rezidiv in den ACCP-Guidelines 2012 angeführt. Die Empfehlung für eine Antikoagulantientherapie (3 Monate oder länger) richtet sich hier nach dem Blutungsrisiko. Es muss offen bleiben, ob der für das Blutungsrisiko bei der Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern propagierte HAS-BLED-Score auch bei dieser Indikation angewendet werden kann. Zum jetzigen Zeit-

punkt wird wohl im klinischen Alltag doch eher die individuelle Einschätzung eines Blutungsrisikos unter einer Antikoagulation zu berücksichtigen sein. Und schließlich sei als weiteres Beispiel für den klinischen Alltag einerseits und die ACCP-Guidelines andererseits (2012) die Empfehlung für das Vorgehen bei einer akuten distalen TVT des Beines angeführt. Die Empfehlung lautet, dass, wenn keine schwere Symptomatik und keine Risikofaktoren für proximale Extension (?) vorliegt, ein „serielles Imaging“ für 2 Wochen ohne Antikoagulation durchgeführt werden soll (allerdings nur 2C-Grading). Im klinischen Alltag wird man wohl doch sehr häufig in solchen Fällen zumindest für kurze Zeit eine Antikoagulation empfehlen.

Anhand dieser wenigen Beispiele sollte auf die Problematik des Umsetzens von „ACCP“-Guidelines im klinischen Alltag bei der Therapie der VTE hingewiesen werden. Es sei auch nochmals auf die anfangs angeführten Kritikpunkte verwiesen: Guidelines sind von stark unterschiedlicher Qualität, zu einem Thema werden Leitlinien von verschiedenen Institutionen erstellt, es gibt zu viele und zu umfangreiche Guidelines, zu schnelle (oder auch zu langsame) Aufnahme von neuen Ergebnissen und Medikamenten infolge des oft mehrjährigen Abstandes beim „Update“ von Guidelines. Möglicherweise werden einige Probleme (zu viele und vor allem zu umfangreiche Guidelines) durch die zunehmend publizierten „nationalen“ Guidelines mitigiert. Zum jetzigen Zeitpunkt kann aber wieder einmal nur betont werden, dass sich ärztliches Handeln primär am Patienten und nicht an Leitlinien orientieren sollte!

■ 3. Kontroverse: Revaskularisation bei PAVK – immer „endovascular first“?

Ja – Ballon und Stent sind ausreichend (Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger, Neue Wiener Privatklinik)

Die endovaskuläre Therapie der PAVK erlebte im vergangenen Jahrzehnt durch Einführung neuer Technologien einen dramatischen Aufschwung. Während die Eingriffszahlen bei Koronarinterventionen in den vergangenen Jahren in Europa und den USA stabil sind, waren weltweit 2-stellige Zuwachsraten bei den peripheren Eingriffszahlen zu verzeichnen. Hohe technische Erfolgsraten, in der Regel bei über 95 % selbst in der Behandlung von komplexen Morphologien und niedrige Komplikationsraten von meist unter 1 % schwerer Komplikationen, machen diese minimal-invasiven Eingriffe für den PAVK-Patienten attraktiv.

Vor allem bei Patienten im Stadium der *Claudicatio intermittens*, wo es primär nicht um den Beinerhalt, sondern um die Verbesserung der Lebensqualität geht, erscheint die endovaskuläre Methode die Technik der ersten Wahl. Die Achillesferse der endovaskulären Methode bleibt dennoch die Rezidivrate. Doch auch auf diesem Sektor konnte durch die Einführung von Drug-eluting Stents und Drug-eluting Ballons ein großer Schritt in Richtung anhaltender klinischer Erfolg gemacht werden.

Bei Patienten mit kritischer Beinischämie sind die Vermeidung von Gewebeverlust und der Extremitätenerhalt das

oberste Ziel. Dies gelingt nachweislich durch die Gefäßchirurgie, doch sind diese Patienten durch zahlreiche Komorbiditäten seitens des Narkoserisikos keine guten chirurgischen Kandidaten. Hier konnte durch technische Fortschritte in der Behandlung langer chronischer Verschlüsse im Becken-, Ober- und Unterschenkelbereich die Wertigkeit der endovaskulären Methode deutlich gesteigert werden. Durch die Anwendung des Angiosom-Konzepts mit dem Ziel der Reperfusion im Ischämieareal können auch bei kritischer Ischämie ähnlich wie durch die Chirurgie Beinerhaltsraten von > 90 % nach einem Jahr erzielt werden – bei deutlich geringerem Komplikationsrisiko.

Wann immer technisch möglich, sollte daher die komplikationsärmere endovaskuläre Methode bei der Revaskularisation zum Einsatz kommen. Ausnahmen aus endovaskulärer Sicht sind sehr lange Verschlüsse oder wiederholte Rezidivverschlüsse nach vorangegangenen endovaskulären Eingriffen.

Nein – das erhöht das Amputationsrisiko (Prim. Doz. Dr. Afshin Assadian, Leiter der Abteilung für Chirurgie mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie – vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie, Wilhelminenspital, Wien)

Endovaskuläre Methoden sind definitiv weniger invasiv als offen chirurgische Maßnahmen, dies gilt unbestritten für alle Gefäßregionen. Neben dem unmittelbaren morphologischen Ergebnis – der „schönen Angiographie“ – ist ein unmittelbares und langfristiges funktionelles Ergebnis bei jeder Behandlung ein zu erbringendes Therapieziel.

Insbesondere im Bereich der Langzeitergebnisse ist die Chirurgie in allen Gefäßregionen der endovaskulären Therapie immer überlegen. Viele dieser Erfolge sind jedoch Pyrrhussiege, da die Invasivität zu belastend war: „Operation gelungen, Patient (so gut wie) tot“.

In diesem Umfeld gilt es, die Schnittmenge für die Patienten zu finden, deren Bedürfnissen stadiengerecht mit der einen oder anderen Therapie besser Rechnung getragen werden kann.

Somit ist der Anspruch IMMER „endovascular first“ aberwitzig, hochmütig und an den Bedürfnissen der Patienten vorbei. Genauso ist eine „Chirurgie immer zuerst“-Strategie ein Ausdruck von Starrsinn und mangelndem Verständnis moderner Gefäßtherapien. Es darf auch nicht außer Acht gelassen werden, dass Therapieversager – unmittelbar oder mittelfristig – zu beträchtlichen Komplikationen führen können und somit diese in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden müssen.

Aus derzeitiger Sicht würde ich bei „guten“ Patienten, also solchen, die ein geringes Ko-Morbiditätsspektrum haben, folgendermaßen vorgehen (Voraussetzung: stadiengerechte Behandlung und Optimierung der Risikofaktoren):

- Beckenstage: Immer „endovascular first“
- Leistengefäße und Profunda-Abgang: Immer „surgery first“
- Oberschenkelstage: TASC A, B und C „endovascular first“, **außer:** TASC C und massiv verkalkt mit hochgradigen Ste-

nosen der Arteria femoralis communis und Abgang der Arteria profunda femoris – **dann:** Leistengefäßrekonstruktion chirurgisch, intraoperative Flussmessung und davon abhängig evtl. Bypass.

- Unterschenkel: PII- und PIII-Verschlüsse: „surgery first“, da keine brauchbaren Langzeitergebnisse, bei Stenosen: PTA, wenn irgendwie möglich Stents vermeiden
- Unterschenkel: krurale Arterien: bei Stadium IIb extrem kritische Indikationsstellung, die es durchaus gibt (z. B. Poplitea-Aneurysma).
- Kurzstreckige Stenosen und Verschlüsse mit „intaktem“ Zustrom: „endovascular first“.
- Gelenksüberschreitende Verschlüsse mit guten kruralen Gefäßen bei Stadium IIc (wenige Schritte) III und IV: „surgery first“.

Bei Patienten mit ausgeprägter Ko-Morbidität müssen viele Faktoren in die Therapieentscheidung einbezogen werden: Nierenfunktion, Herzauswurfleistung, Wundstatus, Verfügbarkeit von Venen (Arm und Bein), Möglichkeiten und Kontraindikationen der antithrombotischen Therapie, Compliance und natürlich Prognose des Langzeitüberlebens.

All dem müssen die Patient natürlich nach **entsprechender ausgewogener** Aufklärung auch zustimmen!

Es muss weiterhin das Sinnvolle im Mittelpunkt bleiben, nicht das technisch machbare. Dies gilt für beide Methoden. Daher immer: „Patient first, method second“.

■ 4. Kontroverse: Prophylaxe der diabetischen Makroangiopathie

Ich muss das HbA1c optimieren
(OA Dr. Johannes Schuh, Ärztl. Leiter im Gesundheitsresort Königsberg, OA Interne Abteilung, Krankenhaus Wiener Neustadt)

Die Prävalenz des Diabetes ist weltweit steigend. Für die USA wird in den kommenden Jahrzehnten ein Anteil von 20–30 % prognostiziert. Das Risiko, eine makrovaskuläre Komplikation zu erleiden, ist bei DMT2 (Diabetes mellitus Typ 2) auf das 2–4-Fache, die Sterblichkeit auf das 3-Fache erhöht. Haupttodesursache sind kardiovaskuläre Erkrankungen.

Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Höhe des Nüchternblutzuckers und der Mortalität, ebenso zwischen dem HbA1c und dem Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen.

In vielen Studien konnte der positive Effekt der HbA1c-Senkung auf mikrovaskuläre Erkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) gezeigt werden. Die Evidenz für makrovaskuläre Morbidität und Mortalität ist weniger klar.

Bei jungen Patienten mit Typ-1-DM konnte in der DCCT/EDIC-Studie ein signifikanter Unterschied im Auftreten von kardiovaskulären Endpunkten zugunsten einer intensivierten Therapie gezeigt werden. Für DMT2-Patienten wurde das in der UKPDS-80-Studie gezeigt. In darauffolgenden Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT, SAVOR TIMI53) konnte die-

ser Effekt auf das makrovaskuläre Risiko nur bedingt bestätigt werden. Die ACCORD-Studie musste wegen einer erhöhten Mortalität in der intensiv behandelten Gruppe (HbA1c < 6 %) vorzeitig abgebrochen werden.

Ein wichtiger Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt im Stadium des Diabetes zu Beginn der Behandlung. Während es bei DCCT/EDIC (junge DMT1-Patienten, kurze Krankheitsdauer) und UKPDS 80 (*De-novo*-DMT2-Patienten, niedriger Ausgangs-HbA1c, wenige CV-Vorerkrankungen) Frühstadien des Diabetes waren, sind in den Folgestudien kränkere Patienten (höheres Alter, hohes HbA1c, lange Diabetesdauer, hoher Prozentsatz an bereits manifesten makrovaskulären Erkrankungen) untersucht worden.

Wie sich gezeigt hat, ist eine konsequente Behandlung im frühen Erkrankungsstadium entscheidend. Eine länger bestehende, schlechte glykämische Kontrolle führt zu metabolischen Veränderungen, deren Prozesse auch nach Normalisierung der Hyperglykämie persistieren („metabolic memory“).

Die DM-Therapie sollte individualisiert werden, indem man bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer und fehlenden makrovaskulären Manifestationen sehr niedrige HbA1c-Werte anstrebt. Demgegenüber sind beim älteren Patienten mit lange bestehendem Diabetes und bereits fortgeschrittener Gefäßerkrankung HbA1c-Werte > 7 % sinnvoll.

Weiterführende Literatur:

1. Nathan DM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–53.
2. Holmann RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
3. ACCORD Study Group, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–28.
4. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
5. Bianchi C, et al. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes – outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 432–40.
6. Skyler CS, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *JACC* 2009; 53: 298–304.

Der Blutzucker ist nicht so wichtig (OA Dr. Markus Haumer, OA Interne Abteilung, LKH Thermenregion Mödling)

Die entscheidende Rolle einer langjährig bestehenden Hyperglykämie als Trigger und Motor der diabetischen Makroangiopathie ist unbestritten. Weit weniger gesichert ist der Nutzen einer rigorosen Blutzuckersenkung zur Vermeidung von Gefäßtod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder kritischer Beinischämie bei Diabetikern. In der letzten Meta-Analyse der qualitativ besten großen Interventionsstudien konnte keine klare kardiovaskuläre Risikoreduktion durch ein intensives Blutzuckermanagement, aber eine um 47 % signifikant häufigere Rate an kardialer Dekompensation ermittelt werden [1]. Im Gegensatz zu mikroangiopathischen Komplikationen entwickeln sich Gefäßwandveränderungen schon früh in prädiabetischer Stoffwechsellage.

Daher sollte durch Modifikation des Lebensstils zur Prävention atherosklerotischer Ereignisse die Normalisierung von Nüchtern- und postprandialem Blutzucker schon lange vor

dem Erreichen der diabetischen Schwellenwerte angestrebt werden. Bei manifestem Diabetes ist dagegen ein makrovaskulärer Vorteil selbst bei guter Blutzuckereinstellung erst langfristig zu erwarten [2]. Weshalb die rasche und aggressive Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) in der ACCORD-Studie zu einer erhöhten Sterblichkeit nach 2 Jahren führte, ist unklar, das gehäufte Auftreten hypoglykämischer Episoden dürfte aber nicht ursächlich gewesen sein [3]. Daten großer Patientenregister, aber auch einzelne Analysen randomisierter Studien legen nahe, dass der Überwindung der Insulinresistenz, welche durch Messung von Blutzucker oder HbA1c *per se* nicht erfasst werden kann, ein wesentlich größerer Stellenwert beigemessen werden sollte. Sowohl im REACH-Register mit knapp 20.000 Diabetikern [4] als auch in einer nationalen Auswertung der Gesundheitsdaten von über 100.000 dänischen Diabetikern [5] konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil durch Metformin zur Diabetestherapie nachgewiesen werden. In der BARI-2D-Studie war zwar in Hinblick auf den primären Endpunkt (Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulärer Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall) keine Überlegenheit der Therapie mit Insulin-Sensitizern (Metformin oder Glitazonen) gegenüber der Erhöhung des Serum-Insulins durch Sulfonylharnstoffe oder Insulinsubstitution nachweisbar, aber in einer *Post-hoc*-Analyse konnte immerhin eine signifikante, vom erreichten HbA1c-Wert unabhängige Verminderung der Inzidenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nachgewiesen werden [6]. Aktuell soll in mehreren Studien der mögliche Nutzen von Metformin zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Prädiabetes untersucht werden (MetCAB, GIPS-III, GLINT). Neben der „Blutzucker-Therapie“ soll das therapeutische Management von Diabetikern natürlich auch Lebensstil, Dyslipidämie und Blutdruck einschließen. Aufgrund der allgemein günstigen Nutzen/Risiko-Relation wird die Verordnung von Statinen trotz ihrer möglichen diabetogenen Nebenwirkung klar empfohlen [7, 8]. In den nationalen und internationalen aktuell geltenden Richtlinien wird zur Therapiegestaltung keine allgemeine und möglichst strenge, sondern eine individuelle, in randomisierten Studien aber bisher kaum direkt untersuchte, Festlegung des HbA1c-Zieles empfohlen.

Literatur:

1. Boussageon R et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
2. Holmann RR. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 359: 1577–89.
3. Riddle MC, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 983–90.
4. Roussel R, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892–9.
5. Schramm TK, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900–8.
6. Althouse AD, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 3269–75.
7. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
8. Preiss et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.

■ 5. Kontroverse: Endovaskuläre Revaskularisation – neuer Meilenstein in der Therapie des Infarkts?

Ja – wie beim Myokardinfarkt
(OA Dr. Hubert Wallner, Leiter des Katheterlabors, Kardinal-Schwarzenberg-Krankenhaus, Schwarzach im Pongau)

Thrombektomie vs. Thrombolyse

Es gibt mehrere neue Studien, aber noch kaum Evidenz. Bisherige Studien zur endovaskulären Schlaganfall-Therapie zeigen keine Überlegenheit zur systemischen Thrombolyse beim akuten Schlaganfall. Randomisierte Studien zur Behandlung des akuten Schlaganfalls mit modernen Thrombektomie-Systemen sind dringend erforderlich. Die Therapie der Wahl bei einem akuten ischämischen Schlaganfall ist die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA (rekombinanter Tissue Plasminogen Activator, Alteplase) innerhalb des 4,5h-Zeitfensters.

Endovaskuläre Revaskularisation – Thrombektomie

Bei größeren Thromben in der A. carotis interna oder im M1- oder M2-Segment der A. cerebri media kommen verschiedene Katheter-Systeme zum Einsatz, mit denen der Thrombus entfernt werden kann.

Drei aktuell in der *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Studien untersuchten, ob die endovaskuläre Therapie einer systemischen Thrombolyse überlegen ist. Alle 3 Studien – IMS-III, Synthesis und MR Rescue – setzten überwiegend veraltete Katheterv Verfahren ein, was eine erhebliche methodische Einschränkung darstellt. Darüber hinaus konnten alle 3 Studien nicht zeigen, dass die endovaskuläre Therapie wirksamer ist als die Standardtherapie, die systemische Thrombolyse.

Die IMS-III-Studie lief über 6 Jahre und randomisierte Patienten innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Schlaganfall-symptome. Die Studie erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Behandlungsergebnis beider Arme. Allerdings wurden nur 5 von 434 Patienten mit einem der neuen Stent-Retriever behandelt. Auch dauerte es recht lange, bis mit der Katheterbehandlung begonnen wurde.

Die Synthesis-Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis und überbrückte die Zeit bis zum Beginn der endovaskulären Therapie nicht mit der systemischen Thrombolyse. Dieses Bridging-Verfahren ist inzwischen allgemein üblich, um die Zeit bis zur endovaskulären Therapie nicht ungenutzt verstreichen zu lassen.

Die MR-Rescue-Studie schloss Patienten bis zu 8 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome ein und benutzte moderne Stent-Retriever ebenfalls nur bei 23 von 165 Patienten.

Was ist die Konsequenz aus den negativen Studienergebnissen?

Die neuen Studien zeigen, dass die systemische Thrombolyse weiterhin die Standardtherapie des akuten Schlaganfalls ist und die älteren Katheterv Verfahren keinen Stellenwert mehr bei der endovaskulären Therapie haben. Die modernen Stent-Retriever müssen jedoch dringend in randomisierten Studien evaluiert werden. Die Stent-Retriever haben den Vorteil, dass

sie direkt im Gerinnsel ein Maschendrahttröhrchen entfalten, das sich gegen die Gefäßwand presst und das Gerinnsel einfängt. Zusammen mit dem Stent wird der Thrombus zurückgezogen und abgesaugt. Der Vorteil dieses Mechanismus ist, dass sich das Blutgerinnsel als Ganzes entfernen lässt. Dass die Stent-Retriever bessere Ergebnisse als die älteren Systeme erzielen, konnten im vergangenen Jahr 2 randomisierte Studien zeigen – die TREVO-2- und die SWIFT-Studie, die im Fachjournal *The Lancet* publiziert wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem bleibenden Gefäßverschluss nach i.v.-Lyse. Die SWIFT-Studie wurde aufgrund der signifikant besseren klinischen Ergebnisse vom Data and Safety Monitoring Board (DSMB) vorzeitig beendet.

Mit beiden Retriever-Systemen konnte nahezu doppelt so häufig eine Rekanalisation erreicht werden wie mit dem Merci-Retriever, der in den aktuell publizierten Studien unter anderem zum Einsatz kam. Auch das klinische Behandlungsergebnis war mit den Stent-Retrievern signifikant besser – bei zudem deutlich niedrigeren Blutungskomplikationen.

Die Fachgesellschaften fordern angesichts der neuen Studienlage, dass Patienten, bei denen eine Thrombektomie erwogen wird, möglichst in die gerade beginnenden randomisierten Studien eingeschlossen werden. Diese stellen einerseits moderne Stent-Retriever in Kombination mit einer zeitüberbrückenden Thrombolysen mit der Monotherapie und andererseits die intravenöse Thrombolysen gegenüber.

Weiterführende Literatur:

1. Broderick JP, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 10: 893–903.
2. Ciccone A, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 2433–4.
3. Kidwell CS, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914–23.
4. Saver JL, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet* 2012; 380: 1241–9.
5. Nogueira RG, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet* 2012; 380: 1231–40.
6. Dagmar Arnold, Berlin 21.02.2013, Stellungnahme der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) und des Berufsverbands Deutscher Neuroradiologen e. V. (BDNR).

Nein – viel Lärm um wenig (Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Leiter der Neurologischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien)

Die systemische (intravenöse) Thrombolysen (IVT) des ischämischen Schlaganfalls ist die Basis der Behandlung. Die endovaskuläre Revaskularisation (EVT) hat eine lange Geschichte, konnte sich aber bisher nicht etablieren. Dafür gibt es zahlreiche Gründe:

1. Der Einsatz der EVT ist beschränkt auf proximale Verschlüsse der Hirnarterien wie der A. cerebri media (alleine oder in Kombination mit der distalen A. carotis interna und/oder der A. cerebri anterior) oder der A. basilaris. Epidemiologische Daten des aktivsten endovaskulären Zentrums in Europa (Universitätsklinik Bern) und des österreichischen Schlaganfall-Registers zeigen, dass jährlich ca. 100 Personen pro einer Million Einwohner mit einem solchen Ereignis zu versorgen sind. Bezogen auf die Gesamtzahl der Schlaganfälle handelt es sich um eine geringe

Zahl. Fallserien, wie das laufende Projekt in Wien (VIMS – Vienna Interventional Management of Stroke) zeigen, dass Vorhofflimmern ohne adäquate Prävention (keine orale Antikoagulation) bei ca. 2/3 die Ursache der proximalen Hirnarterien-Verschlüsse war. Der konsequente Einsatz der oralen Antikoagulation zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern würde eine wesentliche Reduktion potenzieller Kandidaten für eine EVT bedeuten.

2. Die IVT ist rasch verfügbar. Ihr Nutzen ist umso größer, je rascher die Behandlung eingeleitet wird. Die EVT wird immer auf wenige Zentren beschränkt bleiben und kann daher nicht so rasch zur Verfügung stehen.
3. Aktuelle Studien zeigen, dass sich die Wirksamkeit der IVT noch erhöhen lässt. Die IVT mit Tenecteplase [1] hat auch bei schweren proximalen Hirnarterien-Verschlüssen mit 79,3 % eine signifikant höhere Reperusions-Rate als mit dem aktuellen Standard Alteplase (55,4 %). Tenecteplase erhöht auch die Chance für ein exzellentes oder gutes klinisches Ergebnis nach 3 Monaten von 44 % (Alteplase) auf 72 %. Auch Ergebnisse der Ultraschall-unterstützten IVT sind vielversprechend.
4. Aktuell besteht eine Erklärungsnot für den Einsatz der EVT, nachdem 3 randomisierte Studien negativ sind. In der IMS-3- (Interventional Management of Stroke-3-) Studie wurde der zusätzliche Nutzen einer EVT zur IVT untersucht. Alle Möglichkeiten der EVT (intra-arterielle Thrombolysen und/oder mechanische Embolektomie) kamen zum Einsatz. Ein zusätzlicher Nutzen der EVT gegenüber der alleinigen IVT war aber nicht nachweisbar, weshalb die Studie abgebrochen wurde [2]. In derselben Ausgabe des *NEJM* wurden die negativen Ergebnisse zweier weiterer Studien berichtet [3, 4]. Natürlich ist einschränkend festzuhalten, dass sich zwischenzeitlich die Technologie der mechanischen Embolektomie verändert hat. Neue Materialien, die Stent-Retriever, zeigen im Vergleich zu den älteren Materialien (MERCI, Penumbra) eine höhere Rekanalisationsrate. Es sind jedoch positive Studien erforderlich, um die EVT als Therapie-Methode etablieren zu können. Für die EVT beim seltenen Ereignis des Basilaris-Verschlusses gibt es noch keine Ergebnisse randomisierter Studien. Die EVT stellt daher gegenwärtig eine experimentelle Methode dar. Da die Betroffenen aufgrund der Schwere des Ereignisses nicht einwilligungsfähig sind, muss für die EVT ein individueller Nutzen postuliert werden, um über einen individuellen Heilversuch hinaus zur breiten Anwendung zu kommen. Die EVT sollte derzeit nur im Rahmen von Studien mit Zustimmung der Ethikkommission erfolgen.

Literatur:

1. Parsons M, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099–107.
2. Broderick JP, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 10: 893–903.
3. Ciccone A, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *NEJM* 2013; 368: 904–13.
4. Kidwell CS, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914–23.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. 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

Kongressbericht: Edoxaban: Sichere Therapie der VTE

H. Leitner

In der rezent publizierten HOKUSAI-Studie konnte gezeigt werden, dass das neue orale Antikoagulans Edoxaban nicht nur ebenso effektiv ist wie die bisherige Standardtherapie mit Warfarin, sondern ein signifikant besseres Sicherheitsprofil aufweist. Diese Ergebnisse waren konsistent über ein breites Spektrum von Patienten, einschließlich solchen mit Lungenembolien oder eingeschränkter Nierenfunktion.

„Vitamin-K-Antagonisten werden seit 40 Jahren eingesetzt und stellen bei guter Einstellung eine sichere und effektive Antikoagulation dar“, sagt **Univ.-Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last**, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, beim Satellitensymposium „Direkte orale Antikoagulanz“ im Rahmen von Angiologie 2013, 16. Dreiländertag Graz.

Durch das Monitoring des INR ist eine systematische Überprüfung der Compliance gewährleistet, und aufgrund der langen Halbwertszeit kommt es bei Vergessen einer Tablette nicht zum sofortigen Wirkverlust. Nicht zuletzt lassen sich Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei akuter lebensbedrohlicher Blutung oder Überdosierung mittels Prothrombin-komplexkonzentrat (PPSB) antagonisieren. Diesen Vorteilen steht jedoch auch eine Reihe von Nachteilen – wie die geringe therapeutische Breite, die zahlreichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen und die im klinischen Alltag hohe Zahl an nicht-stabil eingestellten Patienten – gegenüber. Lindhoff-Last: „Unter Studienbedingungen sind VKA wirksam und verhindern Thrombosen effektiv und sicher. Im Gegensatz hierzu sieht der klinische Alltag anders aus. VKA sind mit hohen Raten an gastrointestinalen und zerebralen Blutungen, häufige instabiler Einstellung und Krankenhauseinweisungen assoziiert. Die Zeit ist daher reif für einen Paradigmenwechsel.“

■ Der Standardtherapie ebenbürtig

Mit der Zulassung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) hat eine neue Ära in der Prävention venöser Thromboembolien (VTE) begonnen. Im Gegensatz zu VKAs handelt es sich bei den NOAKs um direkte Hemmer eines Gerinnungsfaktors. Derzeit sind 3 NOAKs auf dem Markt, wobei Dabigatran ein Faktor-IIa-Inhibitor ist und Rivaroxaban sowie Apixaban den Faktor Xa hemmen. Gemeinsam ist diesen Substanzen die fixe Dosierung, der rasche Wirkungseintritt, aber auch Wirkungsverlust sowie, dass keine Laborkontrollen nötig sind. Darüber hinaus steht für diese Präparate auch kein Antidot zur Verfügung.

Die Zulassung dieser Substanzen erfolgte auf Basis von groß angelegten Studienprogrammen, in denen die Nicht-Unterlegenheit der einzelnen Substanzen gegenüber der Standardtherapie mit niedermolekularem Heparin gefolgt von einem VKA hochsignifikant nachgewiesen werden konnte. Als Vorteile im Vergleich zur Standardtherapie kristallisierten sich im Rahmen dieser Studie größere Sicherheit,

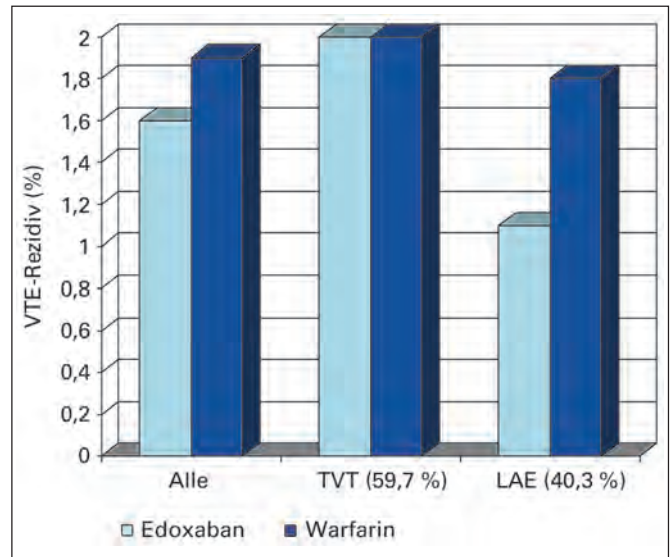


Abbildung 1: Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Rezidiv-VTE). Mod. nach [2]. TVT: Tiefe Beinvenenthrombose; LAE: Lungenembolie; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit

verbesserte Patientenakzeptanz und höhere Kosteneffizienz der NOAKs heraus.

Die VTE ist eine chronische Erkrankung, die über die 6- bis 12-monatige Studiendauer hinaus geht, wobei das Rezidivrisiko nach Absetzen der Therapie deutlich ansteigt. So wurden an alle Studien Verlängerungsstudien zur Evaluierung der Langzeiteffekte angeschlossen. „Dabei zeigte sich, dass sich mit den NOAKs Rezidive verhindern lassen. Allerdings waren diese Studien nicht auf schwere Blutungen gepowert und die Behandlungszeiträume relativ kurz, sodass sich noch keine abschließende Aussage treffen lässt, wer idealerweise mit welcher Substanz langzeitbehandelt werden soll“, fasst **Univ.-Prof. Dr. Paul Kyrle**, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien, zusammen.

■ Die HOKUSAI-Studie

Edoxaban ist ein oraler, hochselektiver Hemmer des freien und gebundenen Faktors Xa. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei rund 62 %, die Wirkung tritt rasch ein und es werden 50 % der absorbierten Substanz renal eliminiert, wobei die Eliminationshalbwertszeit 8–10 Stunden beträgt. Die Pharmakokinetik von Edoxaban ist unabhängig von der Nahrungseinnahme. Edoxaban wird kaum (4 %) über den CYP-Mechanismus metabolisiert. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass sich die Wirkung von Edoxaban mittels PPSB, aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (Feiba) und rekombinantem Factor VIIa reversieren lässt [1].

Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban wurden in der HOKUSAI-Studie [2], der bislang größten VTE-Studie, evaluiert. „Ziel der HOKUSAI-Studie war, das komplette Spek-

trum der VTE abzubilden“, berichtet **Univ.-Prof. Dr. Rupert Bauersachs**, Medizinische Klinik IV, Darmstadt. So waren neben Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen auch Patienten mit Lungenembolien sowie mit rechtsventrikulärer Belastung eingeschlossen. In die Studie konnten auch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) inkludiert werden, wobei diese die halben Dosis von Edoxaban erhielten (30 mg/d). Die Therapiedauer war flexibel, sodass der behandelnde Arzt die Dauer nach 3 Monaten entsprechend den Kriterien Rezidivrisiko, Blutungsrisiko und Patientenpräferenz adaptieren konnte.

Hinsichtlich des Wirksamkeitsendpunkte Rezidiv eines VTE konnte gezeigt werden, dass Edoxaban der Standardtherapie mit Warfarin im Gesamtkollektiv sowie in den Subgruppen

nicht unterlegen ist (Abb. 1). In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt wurde gezeigt, dass es unter Edoxaban zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz schwerer und klinische bedeutsamer Blutungen kommt.

Autor: Mag. Harald Leitner

Quelle:

Satellitensymposium von Daiichi Sankyo im Rahmen der 16. Dreiländertagung der Österreichischen, Deutschen und Schweizerischen Gesellschaft für Angiologie, 18. 09. 2013, Graz

Literatur:

1. Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012; 107: 253–9.
2. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.

News-Screen

S. Steiner

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

■ Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism

The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.

Abstract

Background: Whether the oral factor Xa inhibitor edoxaban can be an alternative to warfarin in patients with venous thromboembolism is unclear.

Methods: In a randomized, double-blind, noninferiority study, we randomly assigned patients with acute venous thromboembolism, who had initially received heparin, to receive edoxaban at a dose of 60 mg once daily, or 30 mg once daily (e.g., in the case of patients with creatinine clearance of 30 to 50 ml per minute or a body weight below 60 kg), or to receive warfarin. Patients received the study drug for 3 to 12 months. The primary efficacy outcome was recurrent symptomatic venous thromboembolism. The principal safety outcome was major or clinically relevant nonmajor bleeding. Results A total of 4921 patients presented with deep-vein thrombosis, and 3319 with a pulmonary embolism. Among patients receiving warfarin, the time in the therapeutic range was 63.5%. Edoxaban was noninferior to warfarin with respect to the primary efficacy outcome, which occurred in 130 patients in the edoxaban group (3.2%) and 146 patients in the warfarin group (3.5%) (hazard ratio, 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.70 to 1.13; $P < 0.001$ for noninferiority). The safety outcome occurred in 349 patients (8.5%) in the edoxaban group and 423 patients (10.3%) in the warfarin group (hazard ratio, 0.81; 95% CI, 0.71 to 0.94; $P = 0.004$ for superiority). The rates of other adverse events were similar in the two groups. A total of 938 patients with pulmonary embolism had right ventricular dysfunction, as assessed by measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels; the rate of recurrent venous thromboembolism in this subgroup was 3.3% in the edoxaban group and 6.2% in the warfarin group (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.28 to 0.98).

Conclusions: Edoxaban administered once daily after initial treatment with heparin was noninferior to high-quality standard therapy and caused significantly less bleeding in a broad spectrum of patients with venous thromboembolism, including those with severe pulmonary embolism.

Kommentar

Die HOKUSAI-VTE-Studie zur Behandlung der venösen Thromboembolie mit dem Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban ist die bisher größte Studie in dieser Indikation mit einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK). Insgesamt wurden 4921 Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und 3319 Patienten mit

Pulmonalembolie nach initialer Gabe von niedermolekularem Heparin zu Edoxaban (60 mg 1× tägl. bzw. 30 mg 1× tägl. bei Kreatininclearance von 30–50 ml/min und/oder Körpergewicht < 60 kg) oder Warfarin für 3–12 Monate randomisiert. Edoxaban war ebenso effektiv wie Vitamin-K-Antagonisten in der Verhütung von thromboembolischen Rezidivereignissen, was auch die Ergebnisse früherer Studien mit anderen NOAKs (Rivaroxaban in EINSTEIN-Studien, Apixaban in AMPLIFY, Dabigatran in RECOVER) bestätigt. Der primären Sicherheitsendpunkt klinisch relevante Blutungsereignisse trat sogar signifikant seltener im Edoxaban-Behandlungsarm auf. Als Unterschied zu Studien mit anderen NOAKs wurde in die HOKUSAI-VTE-Studie auch ein breiteres Spektrum von Patienten mit teilweise höheren Risiken eingeschlossen. So umfasste das Studienkollektiv Patienten mit spontanen Thrombosen (66 %), Malignomen (10 %) und bereits erlittenen Thrombosen (19 %). Weiters zeigten 30 % der Patienten mit Lungenembolie Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion mit erhöhten NTproBNP-Werten. In dieser Subgruppe wurde sogar eine signifikante Risikoreduktion für das neuerliche Auftreten von thromboembolischen Ereignissen durch Edoxaban erreicht.

Praxisrelevanz

Mit Edoxaban wurde nun das 4. NOAK erfolgreich in der Indikation Behandlung der venösen Thromboembolie in einer großen Phase-III-Studie untersucht. Ähnlich zum bereits verfügbaren Rivaroxaban wurde für Edoxaban eine 1× tägliche Gabe gewählt, während Dabigatran und Apixaban 2× tägl. eingenommen werden müssen. Als weiterer Unterschied zu den Studien mit Rivaroxaban und Apixaban war in der HOKUSAI-VTE eine initiale Behandlungsphase mit Heparinen für alle Patienten obligat. Sollten alle 4 Substanzen in dieser Indikation zugelassen werden, werden diese Unterschiede wohl auch in der klinischen Routine zu berücksichtigen sein.



■ Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis

Fowkes FG et al. *Lancet* 2013; 382: 1329–40.

Abstract

Background: Lower extremity peripheral artery disease is the third leading cause of atherosclerotic cardiovascular morbidity, following coronary artery disease and stroke. This study provides the first comparison of the prevalence of peripheral artery disease between high-income coun-

tries (HIC) and low-income or middle-income countries (LMIC), establishes the primary risk factors for peripheral artery disease in these settings, and estimates the number of people living with peripheral artery disease regionally and globally.

Methods: We did a systematic review of the literature on the prevalence of peripheral artery disease in which we searched for community-based studies since 1997 that defined peripheral artery disease as an ankle brachial index (ABI) lower than or equal to 0.90. We used epidemiological modelling to define age-specific and sex-specific prevalence rates in HIC and in LMIC and combined them with UN population numbers for 2000 and 2010 to estimate the global prevalence of peripheral artery disease. Within a subset of studies, we did meta-analyses of odds ratios (ORs) associated with 15 putative risk factors for peripheral artery disease to estimate their effect size in HIC and LMIC. We then used the risk factors to predict peripheral artery disease numbers in eight WHO regions (three HIC and five LMIC).

Findings: 34 studies satisfied the inclusion criteria, 22 from HIC and 12 from LMIC, including 112 027 participants, of which 9347 had peripheral artery disease. Sex-specific prevalence rates increased with age and were broadly similar in HIC and LMIC and in men and women. The prevalence in HIC at age 45–49 years was 5.28% (95% CI 3.38–8.17%) in women and 5.41% (3.41–8.49%) in men, and at age 85–89 years, it was 18.38% (11.16–28.76%) in women and 18.83% (12.03–28.25%) in men. Prevalence in men was lower in LMIC than in HIC (2.89% [2.04–4.07%] at 45–49 years and 14.94% [9.58–22.56%] at 85–89 years). In LMIC, rates were higher in women than in men, especially at younger ages (6.31% [4.86–8.15%] of women aged 45–49 years). Smoking was an important risk factor in both HIC and LMIC, with meta-OR for current smoking of 2.72 (95% CI 2.39–3.09) in HIC and 1.42 (1.25–1.62) in LMIC, followed by diabetes (1.88 [1.66–2.14] vs 1.47 [1.29–1.68]), hypertension (1.55 [1.42–1.71] vs 1.36 [1.24–1.50]), and hypercholesterolaemia (1.19 [1.07–1.33] vs 1.14 [1.03–1.25]). Globally, 202 million people were living with peripheral artery disease in 2010, 69.7% of them in LMIC, including 54.8 million in southeast Asia and 45.9 million in the western Pacific Region. During the preceding decade the number of individuals with peripheral artery disease increased by 28.7% in LMIC and 13.1% in HIC.

Interpretation: In the 21st century, peripheral artery disease has become a global problem. Governments, non-governmental organisations, and the private sector in LMIC need to address the social and economic consequences, and assess the best strategies for optimum treatment and prevention of this disease.

Kommentar

Chronische nicht-übertragbare Erkrankungen sind die führende Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit und Schätzungen gehen davon aus, dass ihre Häufigkeit weiter stark zunehmen wird. Grundvoraussetzung für effektive Gegenmaßnahmen sind möglichst exakte Daten in Bezug auf Prävalenz und weltweite Verteilung. Im Gegensatz zu korona-

rer Herzerkrankung und zerebrovaskulärer Erkrankung ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit als dritthäufigste Manifestation der Atherosklerose noch immer nicht umfassend untersucht. In diesem Sinne stellt dieser rezente systematische Review zur Erfassung der globalen Epidemiologie der PAVK einen wesentlichen Schritt dar. In der groß angelegten Untersuchung wurden alle seit 1997 publizierten Studien (insgesamt 34) inkludiert, in denen die Prävalenz der PAVK definiert als ein Dopplerindex $\leq 0,9$ beschrieben wurde. Anhand dieser Daten konnte gezeigt werden, dass sich die Zahl der von PAVK Betroffenen in den vergangenen 10 Jahren um knapp 23,5 % auf über 200 Millionen Patienten im Jahr 2012 drastisch erhöht hat. Ein besonders hoher Anstieg wurde in Ländern mit Durchschnittseinkommen im mittleren und unteren Bereich verzeichnet. Wesentliche ursächliche Faktoren sind die steigende Lebenserwartung und Lebensstilfaktoren. Wie erwartet, sind die Hauptrisikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie. Interessanterweise war die PAVK-Prävalenz nicht unterschiedlich zwischen Frauen und Männern.

Praxisrelevanz

Die Prävalenz der PAVK ist aufgrund der steigenden Lebenserwartung und Lebensstilfaktoren weltweit stark steigend, wobei sich kein Unterschied in der Verteilung zwischen Frauen und Männern zeigte. Entsprechende Maßnahmen innerhalb des Gesundheitssystems zur Prävention, Detektion und optimalen Behandlung der Erkrankung sind unerlässlich.



■ Heparin-Bonded Covered Stents Versus Bare-Metal Stents for Complex Femoropopliteal Artery Lesions – The Randomized VIASTAR Trial (Viabahn Endoprostheses With PROPATEN Bioactive Surface [VIA] Versus Bare Nitinol Stent in the Treatment of Long Lesions in Superficial Femoral Artery Occlusive Disease)

Lammer J, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1320–7.

Abstract

Objectives: The hypothesis that endovascular treatment with covered stents has equal risks but higher efficacy than bare-metal stents (BMS) in long femoropopliteal artery disease was tested.

Background: Although endovascular treatment of short superficial femoral artery lesions revealed excellent results, efficacy in long lesions remains unsatisfactory.

Methods: In a prospective, randomized, single-blind, multicenter study, 141 patients with symptomatic peripheral arterial disease were assigned to treatment with heparin-bonded, covered stents (Viabahn 72 patients) or BMS (69 patients). Clinical outcomes and patency rates were assessed at 1, 6, and 12 months.

Results: Mean $\pm$ SD lesion length was 19.0 ± 6.3 cm in the Viabahn group and 17.3 ± 6.6 cm in the BMS group. Major

complications within 30 days were observed in 1.4%. The 12-month primary patency rates in the Viabahn and BMS groups were: intention-to-treat (ITT) 70.9% (95% confidence interval [CI]: 0.58 to 0.80) and 55.1% (95% CI: 0.41 to 0.67) (log-rank test $p = 0.11$); treatment per-protocol (TPP) 78.1% (95% CI: 0.65 to 0.86) and 53.5% (95% CI: 0.39 to 0.65) (hazard ratio: 2.23 [95% CI: 1.14 to 4.34] (log-rank test $p = 0.009$). In lesions ≥ 20 cm, (TransAtlantic Inter-Society Consensus class D), the 12-month patency rate was significantly longer in VIA patients in the ITT analysis (VIA 71.3% vs. BMS 36.8%; $p = 0.01$) and the TPP analysis (VIA 73.3% vs. BMS 33.3%; $p = 0.004$). Freedom from target lesion revascularization was 84.6% for Viabahn (95% CI: 0.72 to 0.91) versus 77.0% for BMS (95% CI: 0.63 to 0.85; $p = 0.37$). The ankle-brachial index in the Viabahn group significantly increased to 0.94 ± 0.23 compared with the BMS group (0.85 ± 0.23 ; $p < 0.05$) at 12 months.

Conclusions: This randomized trial in symptomatic patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular treatment for long femoropopliteal lesions demonstrated significant clinical and patency benefits for heparin-bonded covered stents compared with BMS in lesions ≥ 20 cm and for all lesions in the TPP analysis. In the ITT analysis for all lesions, which was flawed by major protocol deviations in 8.5% of the patients, the difference was not significant. (GORE VIABAHN® endoprosthesis with bioactive propaten surface versus bare nitinol stent in the treatment of TASC B, C and D lesions in superficial femoral artery occlusive disease; ISRCTN48164244).

Kommentar

Komplett geschlossene (covered) Stents wurden bisher insbesondere zur Behandlung von Komplikationen wie Gefäßperforation oder -rupturen bzw. zum endovaskulären Ausschluss von Gefäßaneurysmen verwendet. Weiters wurden sie auch zur Abdeckung ulzerierter oder thrombotischer Gefäßläsionen eingesetzt, um das Risiko distaler Embolisierungen zu reduzieren. Zunehmend wurde auch der Routineeinsatz dieses Stenttyps für endovaskuläre Revaskularisationen postuliert.

In der oben angeführten randomisierten VIASTAR-Studie wurde nun die Rolle vom geschlossenen VIABAHN-Stent-system (72 Patienten) im Vergleich zu herkömmlichen

Nitinol-Stents (69 Patienten) bei femoropoplitealen Interventionen mit einer Läsionslänge von 10–35 cm untersucht. Die VIABAHN-Endoprothese besteht aus einer haltbaren, verstärkten, biokompatiblen ePTFE-Auskleidung, die an einer externen Nitinol-Stentstruktur befestigt ist. Es wurde die neueste Stentversion verwendet, die sich unter anderem durch eine Heparinbeschichtung und ein geringeres Einführprofil auszeichnet. Zwar konnte in der primären Intention-to-treat-Auswertung kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, jedoch fand sich in der Per-protocol-Analyse ein Vorteil der VIABAHN-Gruppe (78,1 %) im Vergleich zur Standard-Gruppe (53,5 %) in Bezug auf die 1-Jahres-Primäre-Offenheitsrate (Nichtauftreten des kombinierten Endpunktes aus duplexsonographisch verifizierter Restenose bzw. neuerlicher Revaskularisation des Zielgefäßes). Besonders in der Behandlung langer Läsionen ≥ 20 cm war der Nutzen des VIABAHN-Stents noch ausgeprägter. Adverse Ereignisse traten selten auf, insbesondere war das Risiko für Stentthrombosen mit Entwicklung einer akuten Extremitätenischämie gering und statistisch nicht signifikant erhöht durch die Verwendung des geschlossenen Stentsystems. Trotz Vorteile in Bezug auf die primäre Offenheitsrate fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen für die maximale Gehstrecke nach 12 Monaten.

Praxisrelevanz

Die Verwendung des geschlossenen VIABAHN-Stentsystems scheint zur endovaskulären Revaskularisation im femoropoplitealen Stromgebiet insbesondere bei großer Läsionslänge im Vergleich zu herkömmlichen Nitinol-Stents vielversprechend. Allerdings ist unklar, ob dieser Vorteil auch im Vergleich mit Paclitaxel-beschichteten Stents vorhanden sein wird. Weiters wurde im Rahmen der Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel verabreicht, was wohl auch in der klinischen Routine beachtet werden sollte.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Abteilung Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH-Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: sabine.m.steiner@meduniwien.ac.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Baminger

■ Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial

Hohnloser SH, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.

Einleitung

Bis zu 10 % der Erwachsenen – insbesondere ältere Menschen [1] – sind von chronischen Nierenerkrankungen (chronic kidney disease, CKD) betroffen und mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive Vorhofflimmern (VHF) assoziiert [2]. In der ARIC-Studie [3] wurde gezeigt, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]: 15–29 mL/min) das Risiko der Entwicklung von VHF mehr als doppelt so hoch war wie bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion, unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren für VHF. Das erhöhte Schlaganfallrisiko im Endstadium von Nierenerkrankungen ist zwar allgemein anerkannt [4], die Bedeutung der renal Dysfunktion als ein unabhängiger Risikofaktor für VHF-assoziierte thromboembolische Ereignisse wird hingegen kontrovers gesehen. Einige Studien weisen aber darauf hin, dass eine niedrigere geschätzte GFR (eGFR) mit einem höheren Risiko von ischämischem Schlaganfall oder systemischer Embolie assoziiert ist [5]. Trotzdem erhalten viele Patienten mit renal Dysfunktion keine orale Antikoagulation [6], vielfach aus Angst vor Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten [7].

Apixaban ist ein Hemmer des an der Blutgerinnung beteiligten Enzyms Faktor Xa mit einer guten oralen Bioverträglichkeit. Etwa 25 % der Gesamt-Clearance erfolgen über die Niere. In der ARISTOTLE- (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation-) Phase-III-Studie war Apixaban, im Vergleich mit Warfarin, bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) und zumindest einem zusätzlichen Schlaganfallrisikofaktor mit einer Reduktion des relativen Risikos von 21 % in der Inzidenz von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, von 11 % in der Gesamtmortalität und von 31 % in der Inzidenz schwerer Blutungen assoziiert [8].

Im vorliegenden Beitrag werden die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie im Verhältnis zur renal Funktion evaluiert.

Methoden

In der Studie wurde bei Patienten mit VH-Flimmern oder VH-Flattern (akut bei Studienbeginn oder zumindest 2 Episoden im Abstand von zumindest 2 Wochen in den 12 Monaten zuvor) und mit mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall (Alter $\geq$ 75 Jahre, Zustand nach Schlaganfall, TIA oder systemischer Embolie, symptomatische Herzinsuffizienz in den letzten 3 Monaten oder linksventrikuläre Ejek-

tionsfraktion von $\leq$ 40 %, Diabetes mellitus, Hypertonus, der eine medikamentöse Therapie erfordert) Apixaban (5 mg 2× tägl.*) gegen den dosisangepassten Vitamin-K-Antagonisten Warfarin als Standard (Ziel-INR: 2–3) in einer Doppelblindstudie verglichen.

Die Nierenfunktion (= Baseline-GFR) wurde über die Marker Serum-Kreatinin (unter Anwendung der Cockcroft-Gault-Formel und der CKD-EPI-Formel) bzw. Cystatin C ermittelt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten von schweren Blutungen.

Ergebnisse

Nach den Baseline-Werten nach Cockcroft-Gault hatten 7518 Patienten (42 %) eine eGFR von > 80 mL/min, 7587 (42 %) zwischen > 50 und 80 mL/min und 3017 Patienten (15 %) eine eGFR ≤ 50 mL/min. Die Rate der kardiovaskulären Ereignisse und der Blutungen war bei eingeschränkter Nierenfunktion (≤ 80 mL/min) höher. Die Wirksamkeit von Apixaban in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien war unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung konsistent sichtbar, und zwar unabhängig von der Methode der GFR-Schätzung. Unter Apixaban traten in allen eGFR-Bereichen weniger schwere Blutungen auf, wobei der Effekt bei Patienten mit einer eGFR von ≤ 50 mL/min deutlich größer war.

Konklusion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und VHF haben ein hohes Risiko sowohl für Schlaganfall als auch für schwere Blutungen. Sie stellen eine wichtige Gruppe dar, deren Therapiebedarf mit gegenwärtigen Behandlungen häufig nicht adäquat gedeckt ist. Im Vergleich zu Warfarin reduzierte die Apixaban-Behandlung die Raten von Schlaganfall, Mortalität und schweren Blutungen, unabhängig von der renal Funktion. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte sich unter Apixaban die stärkste Reduktion bei schweren Blutungen, wenn man von den Kreatinin-basierten Schätzungen der GFR ausgeht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Apixaban auch für dieses Patientengut eine wirksame und verträgliche Behandlungsoption sein kann.

Hinweis zu Dosierung von Apixaban bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 Micromol/l), die ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körperge-

* 2,5 mg 2× tägl. für Patienten, die mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllten: Alter ab 80 Jahre, Körpergewicht bis 60 kg, Serum-Kreatinin zumindest 1,5 mg/dl.

wicht ≤ 60 kg haben, sollten die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban 2x tägl. erhalten.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) sollten ebenfalls die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban 2x tägl. erhalten. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min oder für Patienten unter Dialyse vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Literatur:

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038–47.

2. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). Am Heart J 2010; 159: 1102–7.
3. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2011; 123: 2946–53.
4. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2003; 64: 603–9.
5. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation 2009; 119: 1363–9.
6. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1280–9.
7. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1339–48.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
A.ö. Landeskrankenhaus Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
E-Mail: thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

Produktion: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz
P.b.b. 04Z035850M

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

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

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

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

und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

BIOTRONIK Pulsar-Stents: Leistungsfähigkeit auch in Langzeitstudien bestätigt

Pulsar-18 im Hinblick auf Gefäß-offenheit und klinische Wirksamkeit deutlich überlegen.

Die 24-Monats-Ergebnisse der 4EVER-Studie stellen dem selbstexpandierenden Stentsystem Pulsar-18 von BIOTRONIK ein sehr gutes Zeugnis aus. Die bisher publizierten Ergebnisse nach 6 und 12 Monaten werden nun durch die Langzeitergebnisse untermauert. Einen weiteren Beweis für die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Stentsystems liefern die 12-Monats-Ergebnisse der Registerstudie PEACE. Die beiden unabhängigen klinischen Studien, deren Ergebnisse auf dem diesjährigen CIRSE-Kongress in Barcelona präsentiert wurden, zeigen, dass der Pulsar-Stent von BIOTRONIK gegenüber Produkten des Wettbewerbs im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit überlegen ist.



Abbildung 1: BIOTRONIK Pulsar-18. © BIOTRONIK

Im Rahmen der 4EVER-Studie wurde sowohl die kurz- als auch die langfristige Leistungsfähigkeit von 4-F-kompatiblen Stents bei Läsionen im Bereich der Oberschenkelarterie (Arteria femoralis superficialis) evaluiert. Die Studie legte den Fokus auf die Wirksamkeit der Pulsar-Stents und den Behandlungserfolg mit BIOTRONIK-Produkten der Größe 4 F, darunter die Einführschleuse Fortress 4 F und die Stentsysteme Astron Pulsar und Pulsar-18. Die 24-Monats-Ergebnisse der 4EVER-Studie zeigten im gesamten Patientenkollektiv, welches 120 Patienten umfasste, eine primäre Offenheitsrate von 72,3 %. Des Weiteren war in 82,7 % der Fälle eine Revaskularisierung des Zielgefäßes nicht erforderlich. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen ver-

kalkten und nicht verkalkten Läsionen. Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu den veröffentlichten Daten anderer Studien mit unbeschichteten Metallstents (DURABILITY II, SUPERA, STROLL), die im Hinblick auf den Zeitpunkt, die Läsionslänge und die demographischen Daten der Patienten vergleichbar waren, äußerst positiv.

Die 12-Monats-Ergebnisse der Registerstudie PEACE stammen von den 118 der insgesamt 200 eingeschlossenen Patienten, bei denen nach 12 Monaten eine Nachuntersuchung durchgeführt wurde. Die primäre Offenheitsrate betrug 79,5 %; in 81 % der Fälle war eine Revaskularisierung des Zielgefäßes nicht erforderlich. Es bestand kein signifikanter Unterschied dahingehend, ob die Arteria poplitea betroffen war bzw. ob ein Diabetes mellitus vorlag.

„Optimale Radialkraft und hohe Flexibilität“

Dr. Marc Bosiers, Chefarzt der Abteilung für Gefäßchirurgie an der Klinik AZ Sint-Blasius in Dendermonde, Belgien, stellte die Ergebnisse der 4EVER-Studie im Rahmen eines Satellitensymposiums von BIOTRONIK auf dem CIRSE-Kongress 2013 vor. Er wurde von **Professor Dr. Günther Wittenberg** begleitet, Chefarzt des Instituts für Radiologie, Neuroradiologie und Kinderradiologie am Evangelischen Krankenhaus Bielefeld, der die aktuellsten Ergebnisse der Registerstudie PEACE vorstellte.

„Die Ergebnisse dieser beiden Studien haben deutlich die Wirksamkeit der Behandlung einer symptomatischen Läsion in der Oberschenkelarterie belegt“, erläutert Professor Wittenberg. „Beide Studien – 4EVER nach 24 Monaten und PEACE nach 12 Monaten – erbringen den Nachweis, dass die Pulsar-Stents mit ihrer optimalen Radialkraft in Kombination mit ihrer hohen Flexibilität anderen Stents vorzuziehen sind, die sich bei der Behandlung der Oberschenkelarterie hauptsächlich auf ihre große Radialkraft verlassen.“

„Die neuen 12-Monats-Daten der Registerstudie PEACE bestätigen die 4EVER-Ergebnisse, was auf das hervor-

ragende Design des Pulsar-Stents zurückzuführen ist“, erklärt Dr. Alexander Uhl, Vice President Marketing, Vascular Intervention bei BIOTRONIK. „Die Pulsar-Stents verfügen über ein innovatives, hochflexibles Design und eine PROBIO-Beschichtung – eine Siliziumkarbidschicht zur Verbesserung der Hämokompatibilität und der Biokompatibilität des Stents. Wir haben intensiv in klinische Studien investiert, die Daten zu den Pulsar-Stents in unterschiedlichen klinischen Situationen liefern und freuen uns, dass Pulsar-18 im Vergleich zu anderen auf dem Markt erhältlichen Stents seine Überlegenheit gezeigt hat.“

Über BIOTRONIK

Als einer der weltweit führenden Hersteller kardio- und endovaskulärer Medizintechnik mit Hauptsitz in Berlin ist BIOTRONIK mit mehr als 5600 Mitarbeitern in über 100 Ländern präsent. Millionen implantierte BIOTRONIK-Produkte – Implantate zur Herzrhythmustherapie und Produkte zur koronaren und peripheren vaskulären Intervention – tragen dazu bei, die Lebensqualität von Patienten zu verbessern und Leben zu retten. Seit der Entwicklung des ersten deutschen Herzschrittmachers im Jahr 1963 hat BIOTRONIK zahlreiche Innovationen auf den Markt gebracht, darunter die telemedizinische Fernnachsorge mit BIOTRONIK Home Monitoring®, den weltweit ersten 4-F-kompatiblen peripheren Stent mit 200 mm Länge, den ersten Medikament-freisetzenden Hybrid-Stent Orsiro und die weltweit ersten implantierbaren Defibrillatoren und Implantate zur Herzinsuffizienztherapie mit ProMRI® Technologie. 2013 feiert BIOTRONIK sein 50-jähriges Firmenjubiläum.

Quelle:

CIRSE 2013, 14.–18.09.2013, Barcelona, Spanien

Weitere Informationen:

BIOTRONIK
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
Mag. Christian Hebar
EURO PLAZA Gebäude G
A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2
E-Mail: christian.hebar@biotronik.com

Entgeltliche Einschaltung



150 Years
Science For A Better Life

1x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

1301.0011.L.GM.Xarelto

* Details siehe FKI

Fachkurzinformation siehe Seite 31