

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Oberflächliche Venenthrombose – Aktuelle Therapieempfehlungen

W. Sturm

Lumeneröffnende Therapien der venösen Thrombose und Thromboembolie

H. Wallner

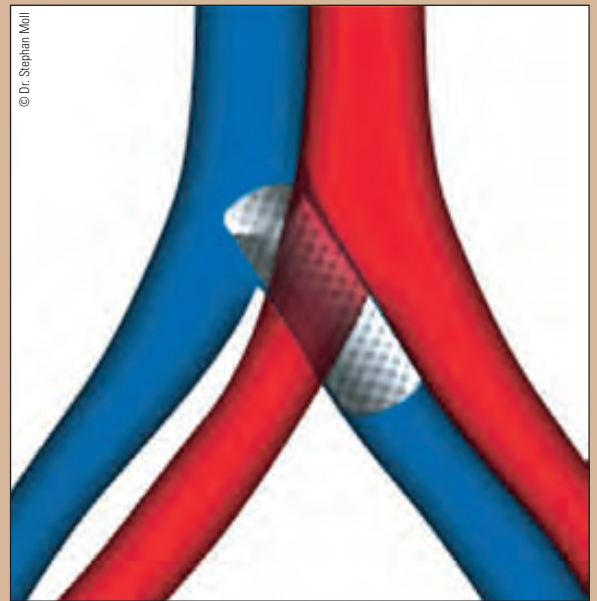
RUBRIKEN

Fallbericht

News-Screen

Arzt und Recht

Pharma-News



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/GEOTitles/SCOPUS

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

Das Powerstatin

ID 111119; 02/2014

CRESTOR®:
starke Wirkung¹

- Starke Wirkung auf das gesamte Lipidprofil¹
- Gutes Verträglichkeitsprofil²
- Einfach zu verordnen (RE2 – hellgelbe Box):³
CRESTOR® 10 mg ist OP II verschreibbar³

Bei mangelnder Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit eines Statins aus der grünen Box
Fachkurzinformation siehe Seite 8

AstraZeneca 

¹ VOYAGER, Nicholls S. et al., Am J Cardiol 2010;105:69-76 ² Austria Codex Fachinformation ³ lt. EKO




CRESTOR®
Rosuvastatin

Inhalt

Brief der Herausgeber	5
M. Brodmann, T. Gary	
Oberflächliche Venenthrombose – Aktuelle Therapieempfehlungen	6
W. Sturm	
Lumeneröffnende Therapien der venösen Thrombose und Thromboembolie	9
H. Wallner	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Massive Akkumulation von Dabigatran bei akutem Nierenversagen – Hämofiltration hilft bei schwerer Blutungskomplikation	13
B. Dieplinger	
News-Screen	16
Arzt und Recht	
Wer entscheidet, ob lebensbeendende Maßnahmen vorgenommen werden sollen, wenn keine verbindliche Patientenverfügung besteht?	19
M. Krumpeschmid, M. Ploier	
Kongresskalender	18
Pharma-News	22

Titelbild: Stent bei May-Thurner-Syndrom. Aus: Wallner: Lumeneröffnende Therapien der venösen Thrombose und Thromboembolie. S. 10, Abb. 3. Zur Verfügung gestellt von Dr. Stephan Moll ©, www.clotconnect.org.

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 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

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

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

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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 benutzt werden dürfen.

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

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

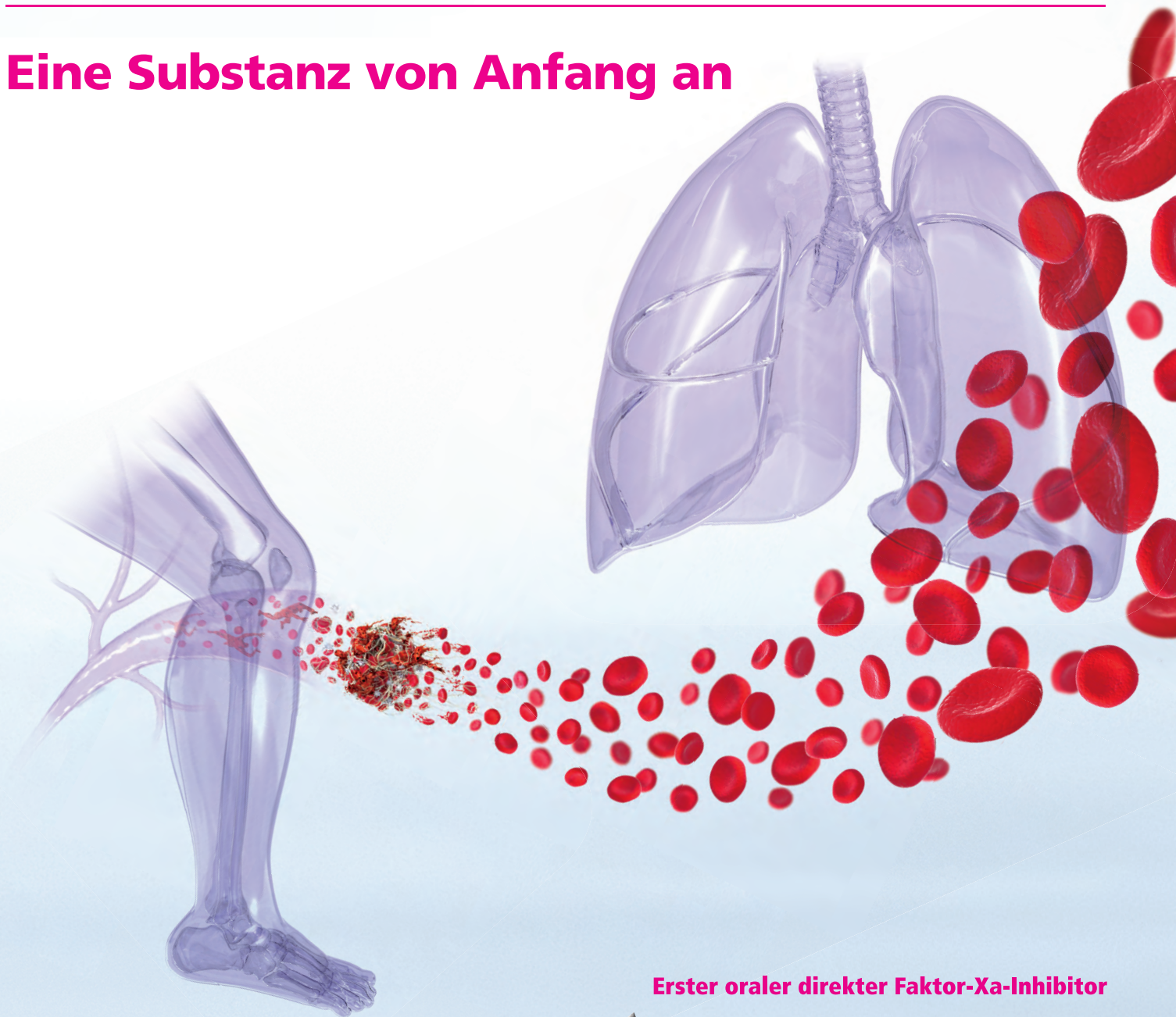
Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personen bezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



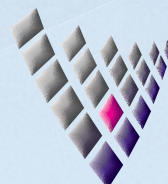
Science For A Better Life

Tiefe Venenthrombose und Pulmonalembolie

Eine Substanz von Anfang an



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

Fachkurzinformation siehe Seite 12

Dosierung siehe Fachinformation 15 mg und 20 mg Tabletten

1312.0367.L.GM.Xarelto

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die Venöse Thromboembolie (VTE) bleibt nach wie vor ein spannendes Erscheinungsbild.

Die neuen oralen Substanzen zur Antikoagulation sind für uns schon nicht mehr so neu, aber trotzdem gibt es Weiter-/Neuentwicklungen auf dem therapeutischen Sektor der VTE. Interventionelle Verfahren haben auch hier Einzug gehalten. **OA Dr. Hubert Wallner**, Leiter des Angiographielabors an der Abteilung Innere Medizin, KH Schwarzach, stellt sinnhafte Indikationen zur interventionellen Therapie der VTE dar. Diese Therapieform wird gerade sehr kontroversiell und teilweise auch emotional diskutiert, aber in enger Indikationsstellung ist sie sicher eine Bereicherung der Therapie der VTE. Einig sind sich alle Experten auf diesem Gebiet dahingehend, dass die Therapie wirklich in den Händen von erfahrenen Spezialisten in Zentren durchgeführt werden sollte.

Simpel ist sie nicht, die OVT (oberflächliche Venenthrombose), wie die uns gut bekannte Thrombophlebitis nun heißt. **OA Wolfgang Sturm**, Abteilung für Kardiologie und Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, widmet sich der Therapie und Diagnostik dieser häufigen, aber doch sehr unterschiedlichen Entität. In einer prägnanten FACT-Box erhalten wir das, wovon wir im täglichen Alltag profitieren.

PD Dr. Benjamin Dieplinger, B&S Zentrallabor, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder und Schwestern, Linz, stellt uns aus seinem Alltag eine sehr interessante Patientin vor und zeigt, dass auch bei den neuen Substanzen, die ja kein Antidot haben, selbst bei schwerer Akkumulation eine adäquate Therapiemöglichkeit gegeben ist.

Wie immer wünschen wir Ihnen die Freude, die wir bei der Lektüre dieser Artikel haben!

a. o. Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann

Univ.-Ass. PD Dr. Thomas Gary



a. o. Univ.-Prof. Dr. M. Brodmann



Univ.-Ass. PD Dr. Th. 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

Oberflächliche Venenthrombose – Aktuelle Therapieempfehlungen

W. Sturm

Kurzfassung: Die oberflächliche Venenthrombose (OVT), die sich klinisch als tastbarer, geröteter und schmerzhafter Strang präsentiert, ist durchaus mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen verbunden, sofern die großen, oberflächlichen Venenstämme der unteren Extremität betroffen sind. Die alleinige klinische Einschätzung reicht für Diagnose und Therapie nicht aus, da bei Propagation nach proximal auch das tiefe Venensystem betroffen sein kann. Neben symptomatischen lokalen Maßnahmen (z. B. Heparin-Gel) und systemischer Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sollten Patienten mit einer OVT > 5 cm mit Fondaparinux oder niedermolekularem Heparin behandelt werden.

Bei Progression einer oberflächlichen Venenthrombose in das tiefe Venensystem ist die Behandlung ident mit der einer tiefen Venenthrombose.

Schlüsselwörter: oberflächliche Venenthrombose, Thrombophlebitis, Antikoagulation

Abstract: Ischemic Stroke. Superficial Vein Thrombosis – Current Recommendations for Therapy. Superficial vein thrombosis (SVT) is based on the clinical findings of palpable, painful induration along the course of superficial vein. SVT is associated with a substantial thromboembolic risk if the great saphenous vein or the

small saphenous vein are affected. Clinical diagnosis based merely on clinical findings may be insufficient, since SVT may extend into the deep venous system. Treatment is based on symptomatic measures like topical heparin gel or systemic therapy with NSARs, antithrombotic treatment should be performed with Fondaparinux or low molecular weight heparin in patients with a SVT > 5 cm. If SVT extends into the deep venous system, affected patients are treated according to standard protocols for treatment of deep vein thrombosis. **Z Gefäßmed 2014; 11 (1): 6–8.**

Key words: superficial vein thrombosis, thrombophlebitis, anticoagulation

Definition und Epidemiologie

Unter einer Thrombophlebitis versteht man eine Thrombose einer epifaszialen oder oberflächlichen Vene, die häufig bei der klinischen Untersuchung als tastbarer, schmerzhafter, geröteter Strang im Verlauf einer oberflächlichen Vene gefunden wird [1]. Die oberflächliche Thrombophlebitis einer epifaszialen Vene muss von einer Thrombose der V. femoralis superficialis, die ja die tiefe Leitvene des Oberschenkels darstellt und begleitend zur Arteria femoralis superficialis verläuft, unterschieden werden. Es ist daher zu empfehlen, die korrekte Nomenklatur „V. femoralis“ anstatt „V. femoralis superficialis“ zu verwenden, um hier irreführende und möglicherweise gefährliche Verwechslungen von unterschiedlichen klinischen Entitäten mit differenten Behandlungsansätzen zu vermeiden [2].

Man unterscheidet die oberflächliche Thrombophlebitis der oberen Extremität, die meist als Folge eines liegenden Venenverweilkatheters zu sehen ist und eine oft harmlose Erkrankung darstellt, von der oberflächlichen Thrombophlebitis der unteren Extremität, die häufiger (ca. 90 %) spontan in varikös veränderten Venen entsteht. Da Inflammation und Infektion bei einer Thrombophlebitis der unteren Extremität meist nicht die primären Pathomechanismen darstellen, sollte man besser von einer oberflächlichen (oder epifaszialen) Venenthrombose (OVT) der unteren Extremität sprechen [3]. Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung einer oberflächlichen Venenthrombose sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die OVT ist eine relativ häufige Erkrankung, man geht davon aus, dass sie deutlich häufiger als eine tiefe Venenthrombose (TVT, Inzidenz 1,6/1000/a) auftritt; gute, kontrollierte Studien mit Angaben einer exakten Inzidenz fehlen jedoch. Die V. saphena magna ist häufiger als die V. saphena parva betroffen. Die ober-

flächliche Venenthrombose der unteren Extremität ist in 6–44 % mit einer TVT assoziiert, in 20–33 % mit einer asymptomatischen Pulmonalembolie (PE) und immerhin in 2–13 % mit einer symptomatischen PE. Die symptomatische Ausdehnung einer oberflächlichen Venenthrombose bis in den Mündungsbereich der V. saphena magna in die V. femoralis (3,6 % in einer placebokontrollierten Studie) und das symptomatische Rezidiv in einer oberflächlichen Vene werden als Komplikation gesehen [4–6]. Risikofaktoren für Komplikationen nach 3 Monaten (PE, TVT, Progression oder Rezidiv einer oberflächlichen Venenthrombose) sind männliches Geschlecht, eine vorangegangene TVT oder PE, eine Tumorerkrankung, der Befall des Mündungsbereiches der V. saphena magna („Krosse“) und eine oberflächliche Thrombose in einer nicht varikös veränderten Vene [6, 7]. Entgegen der noch bis vor wenigen Jahren bestehenden Meinung belegen diese Zahlen klar, dass es sich um eine ernstzunehmende klinische Entität mit relevanten Folgeerkrankungen handelt.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer OVT. Mod. nach [4].

Stase

- Varikosität
- Immobilisation (Trauma, OP, schwere internistische Erkrankung)

Endothelschaden

- Intravenöse Injektion oder Venenverweilkanüle
- Trauma
- Chirurgische oder endoluminale Therapie bei Varikosität

Hyperkoagulabilität

- Thrombophilie
- Krebserkrankung
- Schwangerschaft
- Orale Kontrazeptiva

Sonstige

- Alter
- Adipositas
- Chronisch inflammatorische Erkrankungen (M. Bürger, M. Behçet, M. Mondor)

Eingelangt am 19. Dezember 2013, angenommen am 7. Jänner 2014.

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Wolfgang Sturm, Universitätsklinik für Innere Medizin I, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wolfgang.sturm@uki.at

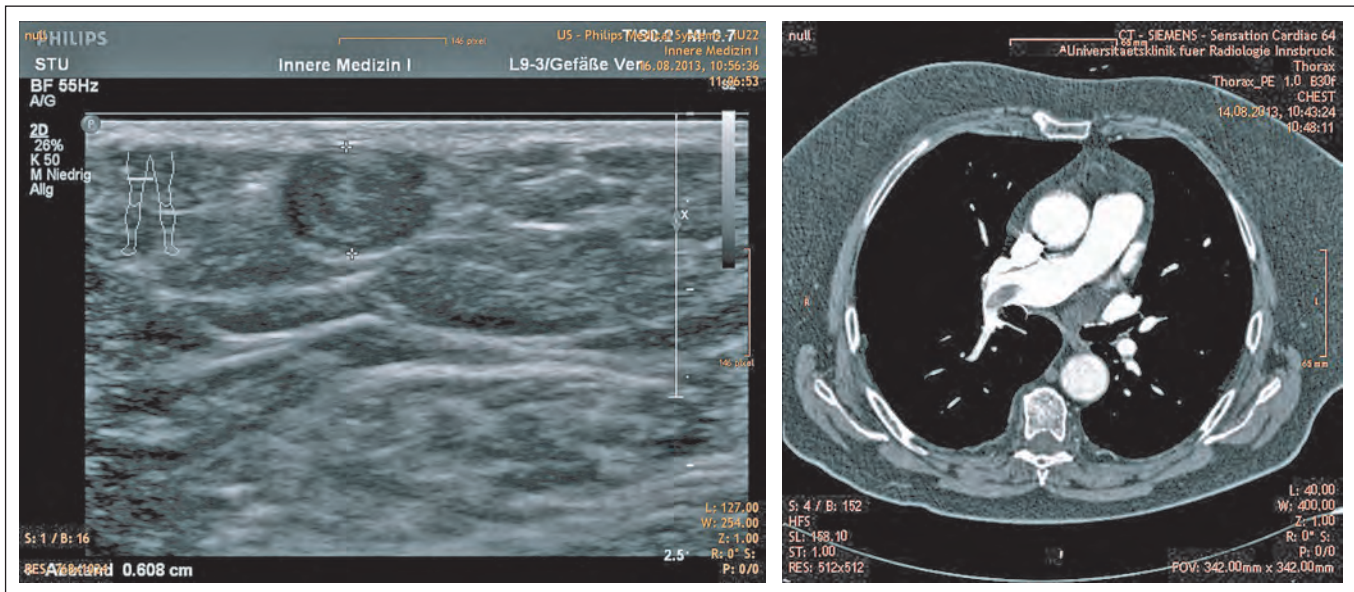


Abbildung 1: (links): Ultraschallbild einer SVT der V. saphena magna (++) am rechten Oberschenkel; **(rechts):** Die Patientin hatte auch eine zentrale Pulmonalembolie rechts.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Typische klinische Zeichen einer oberflächlichen Venenthrombose sind die schmerzhafte Rötung entlang des Verlaufs einer oberflächlichen Vene (Abb. 1), die betroffene Vene ist als überwärmter schmerzhafter Strang tastbar. Die Erkrankung kann von einer flächenhaften Rötung, Überwärmung und Schwellung begleitet sein. Diese typische Symptomatik kann begleitet sein von Zeichen einer systemischen Inflammation wie z. B. Fieber oder laborchemischen Entzündungszeichen [1, 4]. Die klinische Untersuchung reicht nicht aus, da die Ausdehnung der oberflächlichen Venenthrombose nach proximal und die ev. vorliegende Beteiligung der tiefen Venen im Sinne einer aufsteigenden Thrombose nicht alleine aufgrund der physikalischen Untersuchung objektiviert werden kann. Eine Ultraschalluntersuchung des oberflächlichen und tiefen Venensystems des betroffenen und des kontralateralen Beines wird empfohlen, um die Ausdehnung der oberflächlichen Venenthrombose genau zu erfassen und eine ev. gleichzeitig vorliegende asymptomatische tiefe Venenthrombose zu erfassen. Bei klinischer Verschlechterung, Verdacht auf ein Rezidiv oder Progression in das tiefe Venensystem sollte eine sonographische Verlaufskontrolle erfolgen [4, 8, 9]. Von einer Phlebographie ist abzuraten, da die Untersuchung selbst eine oberflächliche Thrombose verursachen kann. Darüber hinaus sollte der Patient spezifisch nach PE-Symptomen befragt werden, bei klinischem Verdacht auf eine PE sollte umgehend die entsprechende weiterführende Diagnostik eingeleitet werden [1, 4, 8, 9].

■ Therapie

Die primären Therapieziele der Behandlung einer oberflächlichen Venenthrombose sind die Symptomverbesserung und die Prävention einer venösen Thromboembolie (VTE) und der Propagation einer oberflächlichen Venenthrombose in das tiefe Venensystem. Die Patienten sollen mobil gehalten werden, der positive Nutzen einer Kompressionstherapie steht außer

Zweifel. Die Kompressionstherapie sollte mit Kurzzugbandagen oder Kompressionsstrümpfen durchgeführt werden, die Bandagen oder Strümpfe sollten das proximale Ende der oberflächlichen Thrombose um ca. 10 cm überragen [4]. Die Bandagen sollten z. B. mit einer Schaumstoff oder Silikonbandage gepolstert werden. Direkt auf das betroffene Venensegment kann ein heparinhaltiges oder anti-inflammatorisches Gel (z. B. mit Diclofenac) appliziert werden. Der Nutzen dieser letzteren Maßnahmen stützt sich nicht auf gute wissenschaftliche Evidenz [4], die guten Erfolge in der täglichen klinischen Routine rechtfertigen jedoch diese nebenwirkungsarme, lokale und zudem kostengünstige Maßnahme durchaus.

Als weiteres und für den Patienten ganz wesentliches Therapieziel ist die Prävention einer venösen Thromboembolie zu nennen. Die antithrombotische Therapie sollte bei Thrombosen einer großen oberflächlichen Vene der unteren Extremität erfolgen, die Thrombose des betroffenen Venensegments sollte länger als 5 cm sein. Eine Thrombophlebitis der oberen Extremität als Folge einer Infusion oder Venenpunktion sollte nicht primär antithrombotisch behandelt werden, hier sollte sich die Therapie auf Diclofenac- oder Heparin-Gel, oder aber auch auf eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) beschränken. Die größte Studie zur antithrombotischen Therapie bei oberflächlichen Thrombosen der unteren Extremität ist die doppelblinde, randomisierte CALISTO-Studie, bei der 3002 Patienten zu 2,5 mg Fondaparinux oder zu Placebo für 45 Tage randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt (Tod, VTE, Progression der OVT bis zur Mündung in die V. femoralis oder Rezidiv einer oberflächlichen Thrombose) wurde unter Fondaparinux in 0,9 % (13/1502 Patienten) und in 5,9 % (88/1500 Patienten) in der Placebogruppe (RRR mit Fondaparinux, 85 %; 95 %-CI: 74–92; $p < 0,001$) erreicht. Bei großen Blutungen oder schweren unerwünschten Ereignissen wurde kein Unterschied festgestellt [5]. Basierend auf diesen Daten wird Fondaparinux als valide Alternative zu niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosis (z. B. Enoxaparin 1×40 mg) oder in einer „mittleren Dosis“ (z. B. Enoxaparin 1×60 mg, welches über

mindestens 4 Wochen gegeben werden sollte), gesehen. Bei Progression einer oberflächlichen Venenthrombose in das tiefe Venensystem sollte die Therapie entsprechend den Richtlinien der Behandlung der TVT erfolgen [1, 4, 10]. Die in den Guidelines des American College of Chest Physicians (ACCP 2012) für oberflächliche Thrombosen angeführten weiteren Therapieoptionen mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und unfractioniertem Heparin (UFH) [10] werden im deutschen Sprachraum aufgrund wesentlicher Nachteile kaum verwendet. Thrombozytenfunktionshemmer (z. B. Aspirin) sollten in dieser Indikation aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises nicht gegeben werden, auch neue, direkte Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban) können aufgrund fehlender Daten in dieser Indikation nicht empfohlen werden [1, 4, 10]. Eine systemische antibiotische Therapie sollte bei septischer oder abszedierender Thrombophlebitis der oberen oder unteren Extremität verordnet werden [4].

Eine chirurgische Therapie (Ligatur der V. saphena magna oder Venenexzision) wird in den ACCP-Guidelines nicht empfohlen und scheint im Vergleich zur konservativen antithrombotischen Therapie keine wesentlichen Vorteile zu haben [11]. Nachdem die Entzündung abgeklungen ist, wird die chirurgische Therapie für manche Patienten mit rezidivierenden oberflächlichen Thrombosen dennoch als weitere Therapieoption

gesehen, bei einer bestehenden Kontraindikation zur Antikoagulation stellt die Ligatur der V. saphena magna eine sehr sinnvolle Alternative dar [10, 11].

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

- Eine oberflächliche Venenthrombose sollte nicht mit einer Thrombose der V. femoralis superficialis verwechselt werden, die eine Vene des tiefen Venensystems ist.
- Oberflächliche Venenthrombosen der großen oberflächlichen Venenstämme (V. saphena magna, V. saphena parva) der unteren Extremität können mit thromboembolischen Komplikationen (TVT, PE) assoziiert sein.
- Neben symptomatischen Maßnahmen mit Diclofenac- oder Heparin-Gel und systemischer Gabe von NSAR erhalten betroffene Patienten eine antithrombotische Therapie mit parenteralen Antikoagulantien in einer prophylaktischen (z. B. Fondaparinux 2,5 mg s. c. 1× tgl. oder Enoxaparin 40 mg s.c. 1× tgl.) oder „mittleren“ (z. B. Enoxaparin 60 mg s.c. 1× tgl.) Dosis für mindestens 4 Wochen

Literatur:

1. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71–80.
2. Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, et al. The superficial femoral vein. A potentially lethal misnomer. *JAMA* 1995; 274: 1296–8.
3. Bauersachs RM, Kuhlencordt PJ. [Recent advances in the treatment of superficial vein thrombosis and extracranial carotid artery stenosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 168–71.
4. Kalodiki E, Sturtinova V, Allegra C, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol* 2012; 31: 203–16.
5. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *New Engl J Med* 2010; 363: 1222–32.
6. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 218–24.
7. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1004–11.
8. Quere I, Leizorovicz A, Galanaud JP, et al. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1032–8.
9. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e351S–e418S.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S–e494S.
11. Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003; 37: 415–20.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

CRESTOR 5 mg-Filmtabletten; CRESTOR 10 mg-Filmtabletten; CRESTOR 20 mg-Filmtabletten; CRESTOR 40 mg-Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. ATC-Code: C10A A07. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 5 mg; Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 94,88 mg Lactose-Monohydrat; 10 mg; Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 91,3 mg Lactose-Monohydrat; 20 mg; Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 182,6 mg Lactose-Monohydrat; 40 mg; Jede Tablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 168,32 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Tricalciumphosphat, Crospovidon, Magnesiumstearat. **Tablettenhülle:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171); Eisenoxid gelb (E172) (5 mg-Filmtabletten); Eisenoxid rot (E172) (10 mg-, 20 mg- und 40 mg-Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie: Erwachsene, Jugendliche oder Kinder ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. **Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis, in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Crestor ist kontraindiziert: – bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile; – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN); – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 30 ml/min); – bei Patienten mit Myopathie; – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten; – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg-Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min); – Hypothyreose; – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese; – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität; – Alkoholmissbrauch; – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können; – asiatische Patienten; – gleichzeitige Anwendung von Fibraten. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien; E-Mail: info.at@astrazeneca.com **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand:** 12/2012. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**

Lumeneröffnende Therapien der venösen Thrombose und Thromboembolie

H. Wallner

Kurzfassung: Pharmakoinvasive Therapieverfahren dominieren zunehmend die Behandlung venös thrombotischer Verschlüsse und haben eine hohe Primärerfolgsrate. Auch chronische Verschlüsse großer Venen können aufgrund speziell entwickelter Stents mit nachhaltiger Offenheitsrate behandelt werden. Die Ergebnisse laufender Studien werden in dieser Indikation mit Spannung erwartet.

Schlüsselwörter: pharmakoinvasive Therapie, venös thrombotischer Verschluss

Abstract: Lumen-opening Treatment of Venous Thrombosis and Thromboembolism. Pharmacoinvasive therapeutic procedures are increasingly dominating the treatment of venous

thrombotic closures and have a high primary success rate. Chronic closures of large veins can be treated due to specially developed stents with sustainable patency rate. The results of ongoing studies are expected in this indication with voltage. **Z Gefäßmed 2014; 11 (1): 9–12.**

Key words: pharmacoinvasive therapy, venous thrombotic closure

■ Systemische Lyse der tiefen Beinvenenthrombose

Eine systemische Lyse einer TVT hat auch bei Mehretagen-thrombosen ohne Pulmonalarterienembolie nur mehr historischen Charakter.

Typische Indikationen stellten Mehretagenthrombosen bei < 65-jährigen Patienten ohne Kontraindikationen dar. Die besten Ergebnisse können bei einem Thrombusalter von < 7 Tagen erwartet werden [1].

■ Kathetergesteuerte Thrombolyse

Nachdem im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation die systemische Fibrinolyse mit einem erheblichen Komplikationsrisiko behaftet ist (schwere Blutungen 15 %, intrakranielle Blutungen 1,5 %), ist eine kathetergesteuerte Lyse die zu bevorzugende Therapieoption.

Bei der perkutanen kathetergesteuerten Thrombolyse („percutaneous catheter directed thrombolysis“, PCDT) wird der Thrombus über einen Perfusionskatheter, mit dem Vorteil einer höheren lokalen Konzentration des Lysemedikaments, niedrigeren systemischen Konzentration und konsekutiver Minderung des Blutungsrisikos, direkt lysiert. Weitere Vorteile liegen in der Möglichkeit der phlebographischen Darstellung der Thrombose über den Katheter wie auch in der Ausweitung der Therapie mit mechanischer Thrombektomie.

Die Erfahrungen bezüglich der kathetergesteuerten Therapie zur Behandlung der tiefen Venenthrombose stammen aus Fallserien und der prospektiv-randomisierten CaVenT-Studie (Catheter-directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thrombosis) [2], die eine signifikante Überlegenheit gegenüber der konservativen Therapie nachweisen konnte. Ein-

geschlossen wurden Patienten mit einer Symptombdauer von maximal 21 Tagen mit tiefer Venenthrombose der Femoralvene und/oder Iliakalvene mit dem primären Studien-Outcome der Gefäßöffnungsrate nach 6 Monaten und des Auftretens von klinischen Zeichen eines postthrombotischen Syndroms nach 2 Jahren.

Die lokale Thrombolyse erfolgte mit rt-PA (Alteplase, 0,01 mg/kg/h + Heparin mit einer max. Dosis von 20 mg/24 h und einer Therapiedauer bis 96 h) im Vergleich zur konventionellen Therapie mit niedermolekularem Heparin und Vitamin-K-Antagonisten. Nach 6 Monaten fand sich duplexsonographisch bei 58 von 90 (66 %) der lysierten Patienten eine offene iliofemorale Venenstrombahn, während dies bei der konventionell behandelten Gruppe bei 45 von 99 (47 %) der Patienten zu beobachten war ($p = 0,012$). In der vorliegenden Auswertung wurde das PTS 24 Monate nach tiefer Venenthrombose in der Kontrollgruppe in 55,6 % gegenüber 41,1 % nach katheterbasierter Thrombolyse beobachtet ($p = 0,047$) [3].

Es muss allerdings auch betont werden, dass diese Studie einige gravierende methodische Schwächen aufweist.

■ Pharmakomechanische Thrombektomie

Kombinationstherapien mit kathetergesteuerter mechanischer Thrombusentfernung und lokoregionärer Lyse sind bei Patienten mit akuter TVT in spezialisierten Zentren mit dem wesentlichen Vorteil, die Eingriffszeiten und die notwendige Monitoring der Patienten drastisch zu reduzieren, eine zunehmend akzeptierte Methode.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser Kombinationstherapien (mechanische Thrombusentfernung und topische Lyse) liegen Fallstudien vor, die hohe Offenheitsraten gegenüber der alleinigen Lyse zeigen [4–6]. Die im Oktober 2008 begonnene ATTRACT-Studie (Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal With Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis) [7] wird voraussichtlich im Mai 2016 Auskunft über die kumulative Inzidenz des postthrombotischen Syndroms im Vergleich zu einer konventionellen Behandlungsgruppe geben. Als lokales Lytikum wird in dieser Studie Alteplase angewandt und mit mechanischer Thrombektomie kombiniert.

Eingelangt am 22. Jänner 2014, angenommen am 23. Jänner 2014

Aus dem Angiographielabor, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Hubert Wallner MBA, Leiter Angiographielabor, Innere Medizin, KH Schwarzach, A-5620 Schwarzach, Kardinal-Schwarzenberg-Straße 2–6; E-Mail: hubert.wallner@kh-schwarzach.at

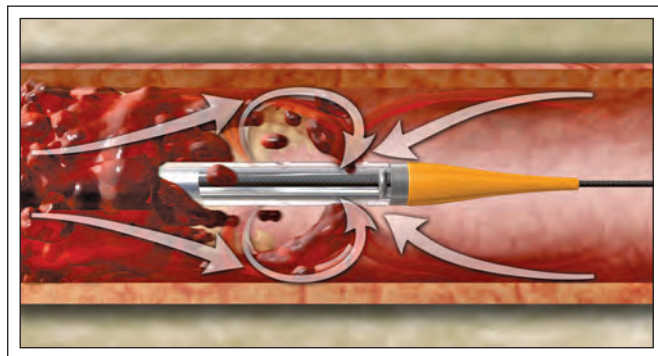


Abbildung 1: AngioJet® Powerpulse Spray. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Bayer HealthCare Medical Care.

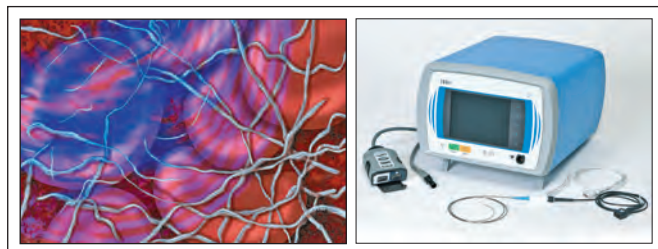


Abbildung 2: Fragmentierung der Fibrinfäden durch Ultraschallwellen, Steuerkonsole EKOS™. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von EKOS Corp.

Thrombektomiekatheter in Kombination mit einer Lyse

Hierbei wird zusätzlich zur lokalen Lyse eine mechanische Thrombusentfernung ermöglicht.

Beim AngioJet® (Bayer, Warrendale, PA) existiert ein hydrodynamisches Kombinationssystem, das den Thrombus durch einen Flüssigkeitsstrahl (mit Lytikum) zerkleinert (Abb. 1) und in den Katheter absaugt.

Trellis™ (Covidien, Mansfield, MA) ist ein Doppelballonkatheter mit der Möglichkeit einer – zwischen den Ballons – segmentalen Infusion eines Lytikums in hoher Konzentration und einer – nach ca. 15–20 Minuten – anschließenden Thrombusentfernung mittels einer rotierenden Drahtspirale (1500 rpm).

Ultraschallkatheter in Kombination mit einer Lyse

Der Vorgang wurde mittels lokaler, ultraschallgestützter, kathetergesteuerter Thrombolyse mit EKOS™ (EKOS Corporation, Bothell, WA) durchgeführt. Der Lysekatheter wird hierbei im Thrombus platziert, durch Freisetzung von Ultraschallwellen werden Fibrinfäden fragmentiert (Abb. 2), somit wird eine Verbesserung der Wirkung des Lytikums erzielt. Der Katheter wird mindestens 12 Stunden belassen.

Die interventionelle Behandlung scheint aufgrund der klinischen Erfahrung von Experten bei der akuten, proximalen tiefen Beinvenenthrombose gerechtfertigt. Dies spiegelt sich auch in den ACCP-Richtlinien (American College of Chest Physicians) wider, wobei bereits in den Richtlinien von 2008 [8] eine IIb-Empfehlung für ausgewählte Fälle abgegeben wird. Entscheidend ist auch, dass die periinterventionellen Risiken akzeptabel sind.

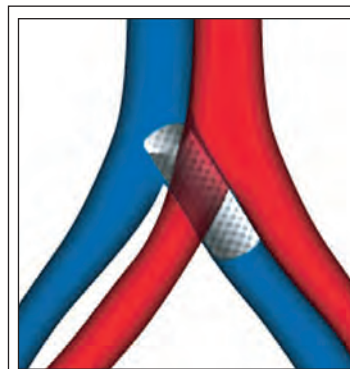


Abbildung 3: Stent bei May-Thurner-Syndrom. Abbildung zur Verfügung gestellt von Dr. Stephan Moll ©, www.clotconnect.org

■ Stentangioplastie

Vorteile der endovaskulären Therapieverfahren bestehen sowohl in der Möglichkeit der angiographischen Darstellung der Thrombose über den Katheter als auch in der Ausweitung der Therapie und der venösen Stentangioplastie. Indikationen für einen Stent ergeben sich, wenn Residualstenosen mit >50%iger Lumenobstruktion aufgrund chronischer Thrombosen oder venöser Kompressionsstörungen und somit ein Ausflusshindernis mit konsekutiver venöser Hypertonie bzw. venösen Reflux bedingen [9]. Besonders gute Ergebnisse werden in der Behandlung eines „Beckenvenensporn“ (May-Thurner-Syndrom, Abb. 3) erzielt, bedingt durch die auf der linken Vena iliaca communis aufsitzende rechte Arteria iliaca communis [10].

Venöse Stents können in der Vena cava inferior (Durchmesser 18–22 mm), den Iliakalvenen (14–16 mm) und in der Vena femoralis communis verwendet werden. Speziell für die venöse Strombahn wurde der Zilver Vena™-Stent (Cook Medical, Bloomington, IN) entwickelt, der durch ein lineares Zelldesign mit dem Vorteil einer genauen Platzierung und hohen Radialkräften charakterisiert ist. Die Einführung der Stents erfolgt in der Regel über eine 10 French große Schleuse transpopliteal. Die endovaskuläre Behandlung hat in Studien eine höhere Durchgängigkeit gegenüber offenen thrombusentfernenden operativen Verfahren erkennen lassen, auch wenn keine klaren Einflussfaktoren für die Stentoffenheitsrate bekannt sind (Abb. 4).

■ Lumeneröffnende Therapien bei akuter Pulmonalarterienembolie (PE)

Risikostratifizierung

Eine entscheidende Frage in der PE-Behandlung ist, Hochrisikopatienten zu erkennen. Für die Prognose relevant sind die Rechtsventrikelgröße und -funktion. So reicht für die Akuteinschätzung die Größenrelation in der Computertomographie des rechten (RV) zum linken Ventrikel (LV) und zeigt eine Dysfunktion bei einer Ratio > 1 [11]. Darüber hinaus erlaubt die Echokardiographie detaillierte Informationen wie Wandbewegungsstörungen und gestörtes Füllungsverhalten des linken Ventrikels durch das Interventrikularseptum. Erhöhte Biomarker (pro-BNP, kardiales Troponin) im Rahmen einer PE steigern die Kurzzeit-Mortalität bis auf das Fünffache [12].

Massive PE

Bei hämodynamischer Instabilität und Fehlen absoluter Kontraindikationen wird die systemische Thrombolyse ange-

wandt, obwohl keine Studie eine statistisch signifikante Verringerung der Sterblichkeit gegenüber der alleinigen Antikoagulation bewiesen hat.

Zahlreiche Thrombolytika wurden in randomisierten Studien ohne direkte Überlegenheit einer speziellen Substanz verglichen. Alteplase (rtPA), Streptokinase und Urokinase sind die am besten untersuchten Substanzen. Die Anwendung von Streptokinase ist kostengünstig, aber meist mit Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen und Hypotonie assoziiert, sodass Alteplase in Form von Kurzinfusionen (< 2 Stunden) mit rascher Thrombusauflösung und geringeren Blutungsraten der Vorzug gegeben wird [13].

Submassive PE

Eine Differentialtherapie zwischen systemischer Thrombolyse und lokaler Intervention oder Antikoagulation ist bei hämodynamisch stabilen Patienten mit abnormaler RV-Funktion und somit hohem Risiko einer Verschlechterung schwieriger.

Konstantinides et al. [13] zeigten, dass sich Patienten, die tPA erhielten, klinisch deutlich weniger verschlechtern als jene, die Placebo erhielten (11 % vs. 25 %). Ein Mortalitätsunterschied konnte jedoch bei einer allerdings hohen Rate an Rescue-Thrombolyse im Placebo-Arm nicht nachgewiesen werden.

Die schwerwiegendste Komplikation der Lyse ist die intrakranielle Blutung. Im ICOPER-Register traten bei 304 Patienten in 3 % Hirnblutungen im Rahmen der Lyse auf.

Evidenz für die Behandlung einer submassiven PE ist durch die Ergebnisse der PEITHO-Studie (Pulmonary Embolism International Thrombolysis Study) [14] gegeben. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war Tod oder Kreislaufkollaps nach 7 Tagen. Dieser wurde in der Tenekteplase-Gruppe – im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, die nur Heparin erhielt – um 56 % reduziert ($p = 0,015$). Damit konnte die Gabe von Tenekteplase eine hämodynamische Verschlechterung wirksam verhindern. Der Preis für diesen Vorteil war das vermehrte Auftreten von Blutungen unter Tenekteplase. Diese ereigneten sich überwiegend bei Patienten, die ≥ 75 Jahre alt waren.

Katheterbasierte Techniken

Moderne katheterbasierte Techniken umfassen mechanische Fragmentierung und/oder Aspiration von Embolien mit oder ohne topische thrombolytische Injektion und werden bei Kontraindikationen zur systemischen Lyse oder dem Ziel einer raschen Restitution der Kreislauftsituation eingesetzt. Obwohl verschiedene katheterbasierte Geräte vorhanden sind, gibt es nur spärlich evidenzbasierte Literatur. Gegenwärtig ist es aufgrund des Fehlens vergleichender randomisierter Daten nicht möglich, eine konkrete Empfehlung für eine bestimmte Technik zu geben. Es scheint aber sinnvoll, eines der zitierten Verfahren dann anzuwenden, wenn eine Thrombolyse versagt oder kontraindiziert ist. Bei hämodynamischer Instabilität sollte auch ein großzügiger Einsatz überlegt werden [7].

Die pharmakomechanischen Interventionen umfassen den in dieser Indikation zugelassenen Einsatz des AngioJet®, sowie

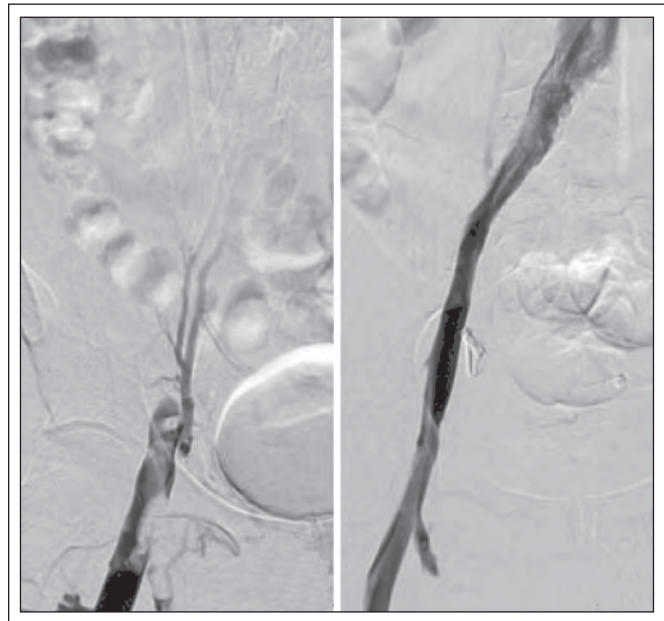


Abbildung 4: Venöse Thrombose der Vena femoralis communis und Vena iliaca dext. (links), nach Thrombektomie und Stent (rechts).

die ultraschallassistierte Thrombolyse mittels EKOS™. Die ultraschallassistierte Thrombolyse zeigte in einer Untersuchungsserie („ultrasound-assisted thrombolysis“; ULTIMA-Trial) in 24 Fällen unter Verwendung von rt-PA einen hochsignifikanten Rückgang des rechtsventrikulären Durchmessers.

Vena-cava-Filter

Absolute Indikationen bei rezidivierender venöser thromboembolischer Erkrankung trotz Antikoagulation oder bei Kontraindikation beziehungsweise Komplikation einer Antikoagulation.

Relative Indikationen beispielsweise bei tiefer Beinvenenthrombose mit proximaler Ausdehnung, massiver Lungenembolie behandelt durch Thrombolyse/Thrombektomie, eingeschränkter Patientencompliance bei der Einnahme der oralen Antikoagulation oder hohem Risiko für Komplikationen durch Antikoagulation.

Prophylaktische Indikationen betreffen keine venösen thromboembolischen Erkrankung, allerdings beispielsweise Traumatopatienten oder Patienten vor chirurgischen Eingriffen mit hohem Risiko für eine venöse thromboembolische Erkrankung [15].

Temporäre Vena-cava-Filter haben den Vorteil, dass sie wieder entfernbar sind oder bei Bedarf permanent in der Vena cava belassen werden können.

Während bei den prophylaktischen Indikationen generell eine etwas liberalere Einstellung zur temporären Filterverwendung denkbar wäre, sollte auch hier jeweils interdisziplinär der individuelle Nutzen einer Vena-cava-Filter-Platzierung diskutiert werden. Grundsätzlich muss auch bei optionaler Filterverwendung davon ausgegangen werden, dass der Filter unter Umständen nicht wieder entfernt werden kann und lebenslang in der Hohlvene des Patienten verbleiben muss. Eine Kontraindikation zur Filterplatzierung liegt vor, wenn kein venöser Zu-

gangsweg vorhanden ist beziehungsweise keine Möglichkeit in der Vena cava besteht, einen Filter zu platzieren.

■ Relevanz für die Praxis

Im vorliegenden Artikel werden folgende Themen praxisbezogen behandelt:

- tiefe Beinvenenthrombose
- kathetergesteuerte Thrombolyse
- pharmakomechanische Therapieverfahren
- AngioJet®
- Ekosonic-Ultraschall-Lyse
- Stentangioplastie
- May-Thurner-Syndrom
- Pulmonalembolie

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Trübestein P, Wilgalski M, et al. Die fibrinolytische Therapie mit Streptokinase und Uro-

kinase bei tiefer Venenthrombose. Med Klin 1986; 81: 79–84.

2. Enden T, Sandvik L, Klow NE, et al. Catheter-directed Venous Thrombolysis in acute ilio-

femoral vein thrombosis, the CaVenT study: rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial (NCT00251771). Am Heart J 2007; 154: 808–14.

3. Enden T, Haig Y, Klow N, et al. Long-term outcomes after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31–8.

4. Watson LI, Arman MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2004 (4): CD002783.

5. Plate G, Eklof B, Norgren L, et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis: 10 years results of a prospective randomised study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 367–74.

6. Kim HS, Patra A, Paxton BE, et al. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1099–104.

7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e419S–e494S.

8. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 1105–25.

9. Titus JM, Moise MA, Bena J, et al. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. J Vasc Surg 2011; 53: 706–12.

10. Jaff MR. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1788–830.

11. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26: 2166–72.

12. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. Am J Med 2012; 125: 465–70.

13. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998; 82: 966–70.

14. PEITHO Pulmonary Embolism Thrombolysis Study. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00639743> (Zuletzt gesehen: 24.1.2014).

15. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 449–59.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten). 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. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT 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; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban (siehe Abschnitt 4.2) 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. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** 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. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; **10 mg:** Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben; **15 mg/20 mg:** bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; **10 mg:** bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; **15 mg/20 mg:** es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; 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. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** November 2013.

Fallbericht: Massive Akkumulation von Dabigatran bei akutem Nierenversagen – Hämofiltration hilft bei schwerer Blutungskomplikation

B. Dieplinger

Aus dem B&S Zentrallabor, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder und Schwestern, Linz

■ Einleitung

Seit Kurzem stehen neue Gerinnungshemmstoffe, die unter dem Begriff „neue direkte orale Antikoagulantien“ (DOAKs) zusammengefasst werden, zur Verfügung. DOAKs werden in zwei Substanzklassen unterteilt: Zur Klasse der Faktor-Xa-Inhibitoren gehören Rivaroxaban (Xarelto®), Abixaban (Eliquis®) sowie Edoxaban (Lixiana®), zur Klasse der Thrombin-(Faktor-IIa-) Inhibitoren gehört Dabigatran (Pradaxa®). Ergebnisse von großen klinischen Studien zeigen, dass die DOAKs sicher und effektiv in der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen sind, und haben zur Zulassung dieser Substanzen für eine Vielzahl von Indikationen geführt [1]. DOAKs können oral verabreicht werden, haben einen raschen Wirkungseintritt, eine kurze Halbwertszeit (ca. 12 h bei normaler Nierenfunktion) und werden in fixer Dosierung ohne routinemäßige Gerinnungskontrollen und Dosisanpassung verabreicht [1]. Die Faktor-Xa-Inhibitoren werden etwa zu einem Drittel renal eliminiert, der Thrombin-Inhibitor Dabigatran hingegen zu ca. 80 %. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es daher zu einer klinisch relevanten Akkumulation von Dabigatran im Blut kommen [1].

■ Fallbericht

Wir berichten von einer 63-jährigen Frau (Größe 156 cm, Gewicht 74 kg), welche aufgrund einer hohen Hüftluxation rechts zur geplanten Hüfttotalendoprothesen- (HTEP-) Implantation rechts stationär aufgenommen wurde. An Voroperationen bzw. Erkrankungen waren bei der Patientin ein Z. n. HTEP links, Z. n. Cholezystektomie und Appendektomie sowie eine behandelte arterielle Hypertonie und Hypothyreose bekannt.

Die Blutungsanamnese und der präoperative Gerinnungsstatus [PTZ (Quick %) = 94 % (Normwert 70–130 %), aPTT = 29,4 sec (Normwert 22,0–33,0 sec)] war unauffällig. Die präoperative Nierenfunktion [Kreatinin = 0,90 mg/dl (Normwert 0,51–0,95 mg/dl), errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der MDRD-Formel = 67 ml/min/1,73 m² und nach der Cockcroft-Gault-Formel = 74 ml/min/1,73m²] war leicht eingeschränkt.

Am Tag der Operation wurde nach problemloser HTEP-Implantation rechts und komplikationslosem postoperativem Verlauf 4 h nach der Operation mit einer routinemäßigen Thromboseprophylaxe von 110 mg Dabigatran begonnen, danach 220 mg Dabigatran 1× tägl.

Am dritten postoperativen Tag nach der HTEP-Implantation rechts berichtete die Patientin über diffuse Bauchschmerzen und gegen Abend entwickelte sie plötzlich eine Dyspnoe, eine

Tabelle 1: Laborbefund der 63-jährigen Patientin bei Z. n. HTEP mit akuter ischämischer Kolitis, Sepsis und akutem Nierenversagen (ca. 2,5 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran).

Analyse	Wert	Einheit	Normwert
Entzündung			
CRP	9,0	mg/dl	(bis 1,0)
Procalcitonin/Serum	15,48	ng/ml	(bis 0,50)
Blutbild			
Leukozyten	17,82	10 ⁹ /l	(4,00–10,00)
Erythrozyten	2,84	10 ¹² /l	(4,00–5,30)
Hämoglobin	8,1	g/dl	(12,5–15,5)
Hämatokrit	25	%	(37–47)
Thrombozyten	347	10 ⁹ /l	(150–370)
Gerinnung			
PTZ (Quick %)	9	%	(70–130)
INR	7,2		
aPTT	> 180,0	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Fibrinogen-Clauss	183	mg/dl	(150–350)
Antithrombin	156	%	(78–126)
D-Dimer-Innovance	8,87	mg/l	(bis 0,50)
Dabigatran (Haemoclot®)	2600	ng/ml	
Niere/Elektrolyte			
Kreatinin	1,35	mg/dl	(0,51–0,95)
eGFR (MDRD)	42	ml/min/1,73 m ²	

Hypotonie, eine Tachykardie und einen deutlichen Hämoglobinabfall. Als Ursache für dieses klinische Zustandsbild fand man eine akute nekrotisierende Kolitis mit Hämatochezie sowie eine Sepsis und ein akutes Nierenversagen mit Anurie. Im aktuellen Laborbefund zeigten sich erhöhte Entzündungswerte, eine Leukozytose sowie ein erniedrigtes Hämoglobin. Deutlich verändert war die Gerinnung mit einer verringerten PTZ (Quick%), einem erhöhten INR und einer nicht messbaren aPTT und Thrombinzeit. Die Dabigatran-Plasmakonzentration wurde mittels einer standardisierten und verdünnten Thrombinzeit dem Haemoclot®-Test (Hyphen BioMed) bestimmt [2] und ergab eine massive Akkumulation von Dabigatran mit 2600 ng/ml (ca. 2,5 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran; insgesamt wurden der Patientin bis zu diesem Zeitpunkt 1 × 110 mg und 3 × 220 mg Dabigatran verabreicht) (siehe Tab. 1).

Aufgrund der lebensbedrohlichen Situation bei ischämischer Nekrose des linksseitigen Kolons wurde trotz der massiven Akkumulation von Dabigatran eine Laparotomie mit Hemikolektomie links durchgeführt (im Hemikolektomiepräparat zeigte sich eine phlegmonöse eitrige Entzündung). Perioperativ kam es zu einer Massivtransfusion von 31 Erythro-

Tabelle 2: Gerinnungsbefunde der 63-jährigen Patientin (bei Z. n. HTEP mit akuter ischämischer Kolitis, Sepsis und akutem Nierenversagen) im zeitlichen Verlauf unter kontinuierlicher Hämofiltration über 5 Tage.

Analyse	Wert	Einheit	Normwert
Vor Beginn der Hämofiltration (ca. 12 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick%)	14	%	(70–130)
INR	4,8		
aPTT	112,9	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Dabigatran (Haemoclot®)	1800	ng/ml	
Tag 1 der Hämofiltration (ca. 17 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick%)	16	%	(70–130)
INR	4,2		
aPTT	111,0	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Dabigatran (Haemoclot®)	1400	ng/ml	
Tag 2 der Hämofiltration (ca. 36 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick%)	52	%	(70–130)
INR	1,5		
aPTT	94,8	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Tag 3 der Hämofiltration (ca. 60 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick%)	70	%	(70–130)
INR	1,2		
aPTT	35,8	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Tag 4 der Hämofiltration (ca. 84 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick%)	74	%	(70–130)
INR	1,2		
aPTT	33,0	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	147	sec	(14–22)
Tag 5 der Hämofiltration (ca. 108 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick%)	79	%	(70–130)
INR	1,1		
aPTT	31,1	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	82	sec	(14–22)
Dabigatran (Haemoclot®)	46	ng/ml	

zytenkonzentraten, 36 Octaplas®, 1 Thrombozytenkonzentrat, 15600 IE Prothrombinkomplex Total® (4-Faktoren-Konzentrat), 18 g Fibrinogen und 14 mg Novoseven® (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa). Weder die hochdosierte Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat noch Novoseven® konnte die Blutung stoppen. Um das akkumulierte Dabigatran aus der Zirkulation zu entfernen, wurde unmittelbar postoperativ mit einer Hämofiltration (mit einem durchschnittlichen Blutfluss von 120 ml/min und einem Dialysatfluss von 1500 ml/h unter Zitrat-Antikoagulation) begonnen.

Am ersten postoperativen Tag nach der akuten Hemikolektomie war die weitere Gabe von 11 Erythrozytenkonzentraten, 10 Octaplas®, 2 Thrombozytenkonzentraten, 4800 IE Prothrombinkomplex Total® und 12 g Fibrinogen erforderlich. Unter kontinuierlicher Hämofiltration über insgesamt 5 Tage

kam es zu einem Sistieren der Blutung. Die Gerinnungsparameter im zeitlichen Verlauf von vor Beginn bis zum Tag 5 der Hämofiltration sind in Tabelle 2 dargestellt.

Eine Woche nach der akuten Hemikolektomie links und Stabilisierung der Gerinnungssituation wurde eine Revision mit Hämatomausräumung im Bereich des kleinen Beckens durchgeführt, welches durch Kompression des Plexus lumbosacralis zu einer Parese der rechten unteren Extremität geführt hatte.

■ Diskussion

Der Krankheitsverlauf dieser Patientin zeigt eindrucksvoll auf, wie schnell es aufgrund eines akuten Nierenversagens mit Anurie (ausgelöst durch eine akute phlegmonöse und eitrige Kolitis mit Sepsis) zu einer massiven Akkumulation von Dabigatran im Blut kommen kam, da Dabigatran fast ausschließlich (ca. 80 %) über die Niere eliminiert wird [1].

Weiters ist dieser Fall ein gutes klinisches Beispiel für die nicht ausreichende Antagonisierbarkeit von Dabigatran, durch die hochdosierte Gabe eines 4-Faktoren-Prothrombinkomplexkonzentrats bzw. dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIIa (Novoseven®), wenn es im Rahmen einer massiven Akkumulation von Dabigatran zu einer lebensbedrohlichen Blutungssituation kommt.

Durch eine kontinuierliche Hämofiltration konnte bei dieser Patientin das akkumulierte Dabigatran aus der Zirkulation entfernt und damit auch eine Stabilisierung der Blutungssituation erreicht werden. Aufgrund der geringen Plasmaeiweißbindung (ca. 35 %) kann Dabigatran mit Hämofiltration bzw. Hämodialyse effektiv aus dem Kreislaufsystem entfernt werden [1, 3, 4].

Dieser Fallbericht bestätigt die Daten einer Phase-I-Studie in der beschrieben wurde, dass man in Hämodialyse-Patienten, die mit Dabigatran antikoaguliert wurden (mit medianen Dabigatran-Plasmakonzentrationen vor Beginn der Hämodialyse von ca. 140 ng/ml), mittels optimierter Hämodialyse über 4 h (mit einem durchschnittlichen Blutfluss von 200 ml/min) ca. 50 % des Dabigatrans aus dem Blutkreislauf entfernen kann [5]. Zusätzlich erweitert dieser Fallbericht die erfolgreiche Anwendbarkeit der Hämofiltration auch auf Patienten mit einer massiven Akkumulation von Dabigatran (Dabigatran-Plasmakonzentration vor Beginn der Hämofiltration lag bei 1800 ng/ml) und einer schweren Blutungskomplikation. Ein ähnlicher Fallbericht eines Patienten aus der RE-LY-Studie mit einer massiven Dabigatran-assoziierten Blutungskomplikation nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Dabigatran berichtete ebenfalls über eine erfolgreiche Behandlung mittels Hämodialyse [6].

Um die Sicherheit von Dabigatran insbesondere in kritischen Situationen (z. B. Überdosierung, Blutung, Notfalloperation etc.), weiter zu verbessern, wäre ein spezifisches Antidot für den klinischen Alltag wünschenswert. Mittlerweile wurde ein spezifischer Fab-Antikörper gegen Dabigatran entwickelt, welcher die Thrombin-inhibitorische Wirkung von Dabigatran rasch und selektiv aufhebt [7]. Dieses spezifische Antidot

zeigte ein sehr gute Wirksamkeit im Tiermodell [7]. Auch bei gesunden Probanden, die mit Dabigatran antikoaguliert wurden, wurde kürzlich über gute Verträglichkeit und eine schnelle und anhaltende Antagonisierung dieses spezifischen Antidots berichtet [8]. Eine groß angelegte multinationale Studie zur Anwendung dieses spezifischen Antidots bei Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen bzw. vor Notfalloperationen unter Antikoagulation mit Dabigatran ist derzeit in Planung, sodass man für die Zukunft auch auf die Anwendung dieses spezifischen Antidots in der klinischen Routine hoffen darf.

Zusammenfassend kann man sagen, dass schwere Dabigatran-assoziierte Blutungen selten sind. Kommt es jedoch aufgrund eines akuten Nierenversagens zu einer massiven Akkumulation von Dabigatran und einer schweren Blutungskomplikation, kann man Dabigatran mittels Hämofiltration bzw. Hämodialyse effektiv aus der Blutzirkulation entfernen

■ Interessenkonflikt

B. Dieplinger erhielt Vortragshonorare von Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim und Bristol-Myers Squibb.

Literatur:

- Schulman S. New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Hemost* 2014; doi:10.1160/TH13-09-0803 (Epub ahead of print).
- Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 138–43.
- Fries D, Giurea A, Gütl M, Halbmayer WM, Kozek-Langenecker S, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 721–9.
- Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, Gawaz M, Gerlach H, et al. Dabigatran therapy-perioperative management and interpretation of coagulation tests. *Hamostaseologie* 2012; 32: 294–305.
- Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 596–605.
- Warkentin TE, Margets P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012; 119: 2172–4.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554–62.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, De Smet M, Gansser D, et al. A Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Healthy Male Volunteers. *Circulation* 2013; 128 (Suppl 22): Abstract 17765.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Benjamin Dieplinger

B&S Zentrallabor

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder und Schwestern, Linz
A-4010 Linz, Seilerstätte 4

E-Mail: benjamin.dieplinger@bs-lab.at

Rückerstattet (RE1)
seit 1. August 2013



Eliquis®
Apixaban

zur Schlaganfallprävention
bei nicht-valvulärem
Vorhofflimmern¹



Bristol-Myers Squibb



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.

1) Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis® 5 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC Code: 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), Croscarmellose Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III) hydroxid oxid x 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 nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) 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, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 09/2013 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. ELI-072-13/1/7.10.2013, erstellt 10/2013; 432AT13PR09451-01

www.eliquis.at

News-Screen

S. Steiner

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

■ Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis

Cooper CJ, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.

Abstract

Background: Atherosclerotic renal-artery stenosis is a common problem in the elderly. Despite two randomized trials that did not show a benefit of renal-artery stenting with respect to kidney function, the usefulness of stenting for the prevention of major adverse renal and cardiovascular events is uncertain.

Methods: We randomly assigned 947 participants who had atherosclerotic renal-artery stenosis and either systolic hypertension while taking two or more antihypertensive drugs or chronic kidney disease to medical therapy plus renal-artery stenting or medical therapy alone. Participants were followed for the occurrence of adverse cardiovascular and renal events (a composite end point of death from cardiovascular or renal causes, myocardial infarction, stroke, hospitalization for congestive heart failure, progressive renal insufficiency, or the need for renal-replacement therapy).

Results: Over a median follow-up period of 43 months (interquartile range, 31 to 55), the rate of the primary composite end point did not differ significantly between participants who underwent stenting in addition to receiving medical therapy and those who received medical therapy alone (35.1% and 35.8%, respectively; hazard ratio with stenting, 0.94; 95% confidence interval [CI], 0.76 to 1.17; $p = 0.58$). There were also no significant differences between the treatment groups in the rates of the individual components of the primary end point or in all-cause mortality. During follow-up, there was a consistent modest difference in systolic blood pressure favoring the stent group (-2.3 mmHg; 95% CI, -4.4 to -0.2 ; $p = 0.03$).

Conclusions: Renal-artery stenting did not confer a significant benefit with respect to the prevention of clinical events when added to comprehensive, multifactorial medical therapy in people with atherosclerotic renal-artery stenosis and hypertension or chronic kidney disease. (Funded by the National Heart, Lung and Blood Institute and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00081731.)

Kommentar

Nach den früheren Studien ASTRAL und STAR wurde in der CORAL-Studie neuerlich die Rolle einer endovaskulären interventionellen Therapie für hochgradige atherosklerotische Nierenarterienstenosen (NASt) untersucht. Eingeschlossen wurden 947 Patienten mit hochgradiger NASt (definiert als angiographisch verifizierte Stenose zwischen 80 und 99 % bzw. 60–79 % bei einem systolischen Druckgradienten von mind. 20 mmHg) und arterieller Hypertonie mit zumindest

zweifacher antihypertensiver Therapie oder mit chronischer Niereninsuffizienz ($GFR < 60$ ml/min).

Patienten mit NASt aufgrund einer fibromuskulären Dysplasie, Kreatinin > 4 mg/dl, Nierengröße < 7 cm oder der Notwendigkeit von mehr als einer Stentimplantation waren ausgeschlossen. Die Patienten wurden zur Stent-Angioplastie der NASt plus optimaler medikamentöser Therapie (OMT) oder OMT alleine randomisiert. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 43 Monaten zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (Tod aus kardiovaskulären oder renalen Ursachen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, fortschreitende Niereninsuffizienz oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie). Wesentlich erscheint, dass auch in der OMT-Gruppe durch die optimierte, gratis zur Verfügung gestellte medikamentöse Therapie eine signifikante Blutdrucksenkung von im Schnitt 15 mmHg erreicht werden konnte, die vergleichbar mit der Blutdrucksenkung im Stent-Interventionsarm war. In beiden Gruppen stieg die Zahl der antihypertensiven Medikamente im Studienverlauf.

Die Studie war geprägt vom sehr langsamen Einschluss der Patienten und wurde daher auch vorzeitig terminiert.

Praxisrelevanz

Mit der CORAL-Studie konnte neuerlich keine Überlegenheit der Stent-Angioplastie bei atherosklerotischer Nierenarterienstenose gezeigt werden. Weiterhin muss daher gelten, dass eine optimale medikamentöse Blutdruck- und Risikofaktoren-Kontrolle Kernpunkt in der Behandlung dieser Patienten ist. Eine interventionelle Therapie könnte eine Rolle spielen, wenn eine medikamentöse Therapie alleine nicht zur Blutdruckkontrolle ausreicht. Allerdings gibt es hierfür derzeit und wohl auch in naher Zukunft keine ausreichende Datenlage.



■ Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Giugliano RP, et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.

Abstract

Background: Edoxaban is a direct oral factor Xa inhibitor with proven antithrombotic effects. The long-term efficacy and safety of edoxaban as compared with warfarin in patients with atrial fibrillation is not known.

Methods: We conducted a randomized, double-blind, double-dummy trial comparing two once-daily regimens of edoxaban with warfarin in 21,105 patients with moderate-to-high-risk atrial fibrillation (median follow-up, 2.8

years). The primary efficacy end point was stroke or systemic embolism. Each edoxaban regimen was tested for noninferiority to warfarin during the treatment period. The principal safety end point was major bleeding.

Results: The annualized rate of the primary end point during treatment was 1.50% with warfarin (median time in the therapeutic range, 68.4%), as compared with 1.18% with high-dose edoxaban (hazard ratio, 0.79; 97.5% confidence interval [CI], 0.63 to 0.99; $p < 0.001$ for noninferiority) and 1.61% with low-dose edoxaban (hazard ratio, 1.07; 97.5% CI, 0.87 to 1.31; $p = 0.005$ for noninferiority). In the intention-to-treat analysis, there was a trend favoring high-dose edoxaban versus warfarin (hazard ratio, 0.87; 97.5% CI, 0.73 to 1.04; $p = 0.08$) and an unfavorable trend with low-dose edoxaban versus warfarin (hazard ratio, 1.13; 97.5% CI, 0.96 to 1.34; $p = 0.10$). The annualized rate of major bleeding was 3.43% with warfarin versus 2.75% with high-dose edoxaban (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.71 to 0.91; $p < 0.001$) and 1.61% with low-dose edoxaban (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.41 to 0.55; $p < 0.001$). The corresponding annualized rates of death from cardiovascular causes were 3.17% versus 2.74% (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.77 to 0.97; $p = 0.01$), and 2.71% (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96; $p = 0.008$), and the corresponding rates of the key secondary end point (a composite of stroke, systemic embolism, or death from cardiovascular causes) were 4.43% versus 3.85% (hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.78 to 0.96; $p = 0.005$), and 4.23% (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.86 to 1.05; $p = 0.32$).

Conclusions: Both once-daily regimens of edoxaban were noninferior to warfarin with respect to the prevention of stroke or systemic embolism and were associated with significantly lower rates of bleeding and death from cardiovascular causes. (Funded by Daiichi Sankyo Pharma Development; ENGAGE AF-TIMI 48 ClinicalTrials.gov number, NCT00781391.)

Kommentar

Mit ENGAGE-AF wurde nun die vierte und bislang größte klinische Studie publiziert, in der ein neues orales Antikoagulan gegen Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht wurde. Ähnlich wie beim Design der Rocket-AF-Studie mit Rivaroxaban wurde auch hier eine einmal tägliche Einnahme von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin gewählt. In dieser doppelblinden, multinationalen Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren wurden über 21.000 Patienten zu hoher (60 mg) oder niedriger (30 mg) Edoxaban-Dosis oder Warfarin (INR-gesteuert) randomisiert. In Bezug auf den primären Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und systemischen Embolien waren beide Dosierungen gegenüber Warfarin nicht unterlegen, während die Rate an schweren Blutungen durch Edoxaban signifikant reduziert werden konnte. In beiden Edoxaban-Armen wurde bei Patienten mit Faktoren, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (Niereninsuffizienz, niedriges Körpergewicht, Komedikation mit P-Glykoprotein-Inhibitoren), die verabreichte Dosierung halbiert. Die Ergebnisse in diesem Kollektiv entsprachen den Gesamtstudienresultaten sowohl in Bezug auf Sicherheit als auch Wirksamkeit.

Praxisrelevanz

In naher Zukunft werden wahrscheinlich 4 Substanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern, aber auch zur Behandlung venöser Thromboembolien zur Verfügung stehen. Allerdings ist es noch unklar, wie weit Unterschiede in Bezug auf Studiendesign und -ergebnisse eine Rolle im klinischen Alltag spielen werden oder ob alle Substanzen gleichwertig eingesetzt werden können.



■ Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis.

Savarese G, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2090–9.

Abstract

Objectives: The purpose of this paper was to assess whether statins reduce all-cause mortality and cardiovascular (CV) events in elderly people without established CV disease.

Background: Because of population aging, prevention of CV disease in the elderly is relevant. In elderly patients with previous CV events, the use of statins is recommended by guidelines, whereas the benefits of these drugs in elderly subjects without previous CV events are still debated. **Methods:** Randomized trials comparing statins versus placebo and reporting all-cause and CV mortality, myocardial infarction (MI), stroke, and new cancer onset in elderly subjects (age ≥ 65 years) without established CV disease were included.

Results: Eight trials enrolling 24,674 subjects (42.7% females; mean age 73.0 ± 2.9 years; mean follow up 3.5 ± 1.5 years) were included in analyses. Statins, compared with placebo, significantly reduced the risk of MI by 39.4% (relative risk [RR]: 0.606 [95% confidence interval (CI): 0.434 to 0.847]; $p = 0.003$) and the risk of stroke by 23.8% (RR: 0.762 [95% CI: 0.626 to 0.926]; $p = 0.006$). In contrast, the risk of all-cause death (RR: 0.941 [95% CI: 0.856 to 1.035]; $p = 0.210$) and of CV death (RR: 0.907 [95% CI: 0.686 to 1.199]; $p = 0.493$) were not significantly reduced. New cancer onset did not differ between statin- and placebo-treated subjects (RR: 0.989 [95% CI: 0.851 to 1.151]; $p = 0.890$).

Conclusions: In elderly subjects at high CV risk without established CV disease, statins significantly reduce the incidence of MI and stroke, but do not significantly prolong survival in the short-term.

Kommentar

Der Nutzen einer Statintherapie ist auch in älteren Patienten nach kardiovaskulären Ereignissen klar dokumentiert. Der Benefit einer Primärprävention mit Statinen bei Personen ab 65 Jahren ohne bisheriges kardiovaskuläres Ereignis ist allerdings deutlich schlechter untersucht. Dieser Frage ist diese rezent publizierte Meta-Analyse nachgegangen, in die insgesamt 8 große Studien mit beinahe 25.000 Teilnehmern einge-

geschlossen wurden. Es konnte eine klare Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall durch die Statintherapie gezeigt werden, allerdings fand sich kein Überlebensvorteil. Neben der eher kurzen Nachbeobachtungszeit in den meisten Studien mag dies auch dadurch bedingt sein, dass für die verschiedenen Endpunkte je nach Verfügbarkeit der Daten unterschiedliche Studien inkludiert wurden. So stammen für den Endpunkt Gesamtmortalität die Hälfte der Daten aus der ALLHAT-Studie, in der Pravastatin keinen Benefit zeigte. Für die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde diese Studie aber nicht inkludiert, da entsprechende Daten nicht verfügbar sind. In Bezug auf Sicherheit gab es kein Signal für eine erhöhte Malignomrate unter Statintherapie bei – wie bereits erwähnt – kurzem Follow-up.

Praxisrelevanz

Diese Meta-Analyse unterstreicht den Nutzen einer Statintherapie auch bei Personen ab 65 Jahren ohne frühere kardiovaskuläre Ereignisse.

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

Kongresse, Veranstaltungen

36th Charing Cross International Symposium

05.–08.04.2014, London, UK
www.cxvvascular.com

9. Sailersymposium – Gerinnungssymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

12.–13.06.2014, Graz
www.gefaesse.at

26th World Congress of the IUA

10.08–14.08.2014, Sydney, AUST
www.iua2014.org

ESC-Congress 2014

30.08.–03.09.2014, Barcelona, SP
www.escardio.org

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2014

13.09–17.09.2014, Washington D.C., USA
www.tctconference.com

45. Jahrestagung Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin

25.09–27.09.2014, Salzburg
www.oegim.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Pridax 20 Mikrogramm/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 1 ml enthält 20 µg Alprostadil. **Hilfsstoffe:** 788 mg/ml wasserfreies Ethanol. **Anwendungsgebiete:** Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadien III und IV nach Fontaine, wenn eine lumen-erweiternde 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.**

Wer entscheidet, ob lebensbeendende Maßnahmen vorgenommen werden sollen, wenn keine verbindliche Patientenverfügung besteht?

M. Krumpschmid, M. Ploier

■ Einleitung

Aus einer höchstgerichtlichen Entscheidung ergibt sich, dass bei Vorliegen einer „beachtlichen Patientenverfügung“ weder dem bestellten Sachwalter noch dem behandelnden Arzt die alleinige Entscheidungsbefugnis zukommt, ob lebenserhaltende Maßnahmen beendet werden oder nicht. Vielmehr haben diese Personen eine konsensuale Lösung zu finden. Erfolgt eine solche nicht, so soll nach der Entscheidung des OGH der Lebenserhaltung der Vorrang gegeben werden. Keine Möglichkeit sieht das Höchstgericht jedoch, dass im Fall des Vorliegens einer beachtlichen Patientenverfügung das Gericht selbst eine Entscheidung trifft, ob bestimmte medizinische Maßnahmen fortzusetzen oder zu beenden sind.

■ Sachverhalt

Eine Patientin verfasste am 10.02.2004 (somit vor Inkrafttreten des Patientenverfügungsgesetzes vom 01.06.2006) eine Patientenverfügung, die notariell beglaubigt wurde. Nach Inkrafttreten des Patientenverfügungsgesetzes verfasste die Patientin am 17.01.2007 eine weitere, von ihr teilweise eigenhändig geschriebene, jedoch nicht unterschriebene Patientenverfügung (PatV). Inhalt beider PatVs war, dass sie, wenn im Extremfall keine Aussicht auf Heilung bzw. die Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen, schweren geistigen oder schweren körperlichen Behinderung besteht, unter keinen Umständen lebenserhaltenden Maßnahmen unterzogen werden möchte und unter anderem auch künstliche Ernährung ablehnt. In der im Jahr 2007 verfassten PatV gab es Vermerke der aufklärenden Ärztin sowie die Erklärung eines Notars, dass die Patientin über das Wesen einer verbindlichen Patientenverfügung und die jederzeitige Widerrufsmöglichkeit aufgeklärt wurde.

Mit rechtskräftigem Beschluss aus dem Jahr 2009 wurde der Ehemann der Patientin als Sachwalter bestellt. Aufgrund des Willens seiner Gattin und auf Grundlage der Patientenverfügungen brachte er einen Antrag auf Einholung eines ärztlichen Sachverständigengutachtens beim PflEGschaftsgericht ein, um eine Entscheidungsgrundlage dafür zu erhalten, ob die lebenserhaltenden Maßnahmen im Sinne des Willens seiner Ehefrau beendet oder fortgeführt werden sollten. Der Sachverständige sollte dabei insbesondere die Frage beantworten, ob bei der Patientin die Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen, schweren geistigen oder körperlichen Behinderung bestehe. Sollte der Sachverständige zu diesem Ergebnis kommen, so wollte der Sachwalter die Einstellung der künstlichen Ernährung beantragen. Das psychiatrisch-neurologische Gutachten hatte das Ergebnis, dass sich bei der Patientin ein apallisches Syndrom als Folge einer Subarachnoidalblutung mit Ventrikeleinbruch bei vorbestehenden, multiplen zerebralen Aneurysmen finde und bei ihr mit an Sicherheit grenzender Wahr-
scheinlichkeit eine lebenslange, schwere geistige Behinderung zu erwarten sei. Aufgrund der bestehenden Defizite im Rahmen des apallischen Syndroms (Verlust des Selbst- und Fremdbewusstseins, der Kommunikation und der Möglichkeit zur willkürlichen Bewegung) sei sie rundum auf Pflege und Versorgung durch fachkundige Personen angewiesen. Sowohl die kognitiven/geistigen als auch die körperlichen Defizite würden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft bestehen bleiben.

lichkeit eine lebenslange, schwere geistige Behinderung zu erwarten sei. Aufgrund der bestehenden Defizite im Rahmen des apallischen Syndroms (Verlust des Selbst- und Fremdbewusstseins, der Kommunikation und der Möglichkeit zur willkürlichen Bewegung) sei sie rundum auf Pflege und Versorgung durch fachkundige Personen angewiesen. Sowohl die kognitiven/geistigen als auch die körperlichen Defizite würden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft bestehen bleiben.

Ihr Ehemann beantragte daher die pflegschaftsgerichtliche Genehmigung, den Abbruch der künstlichen Ernährung zu veranlassen.

■ Rechtliche Beurteilung

Jeder medizinische Eingriff stellt einen Eingriff in die körperliche Integrität dar und darf daher nur dann vorgenommen werden, wenn der Patient nach ordnungsgemäßer Aufklärung in den Eingriff eingewilligt hat. Ein Patient kann nur dann rechtswirksam in eine medizinische Behandlung einwilligen, wenn er einsichts-, urteils- und äusserungsfähig ist.

Wie ist nun aber vorzugehen, wenn ein Patient nicht fähig ist, entweder die Tragweite der medizinischen Behandlung zu erkennen oder sich zu dieser Behandlung selbst zu äußern, wie dies beispielsweise bei Bewusstlosigkeit der Fall sein kann? Hier gilt, dass eine vom Patienten verfasste Patientenverfügung maßgeblich ist oder ein bestellter Vorsorgebevollmächtigter zu entscheiden hat, ob eine Behandlung vorgenommen werden soll oder nicht. Liegt Gefahr in Verzug vor, wird die Einwilligung vermutet. Das bedeutet, dass weder der Erhalt einer Patientenverfügung noch die Einwilligung eines Sachwalters oder Vorsorgebevollmächtigten abgewartet werden muss.

Seit dem Patientenverfügungsgesetz im Jahr 2006 haben Patienten die Möglichkeit, im Voraus Entscheidungen über die Zulässigkeit von medizinischen Maßnahmen für einen Zeitpunkt zu treffen, zu dem sie nicht mehr einsichts- und urteilsfähig sind. Voraussetzung für die Errichtung einer Patientenverfügung ist, dass der Patient zum Zeitpunkt der Errichtung einsichts-, urteils- und äusserungsfähig ist.

Je nach dem Grad des Selbstbestimmungswillens des Patienten wird zwischen einer beachtlichen und verbindlichen PatV unterschieden.

Eine verbindliche PatV ist an etliche Formvorschriften gebunden. Sie gilt nur dann als verbindlich und bindet somit den behandelnden Arzt und alle weiteren, möglicherweise eingebundenen Personen, wie beispielsweise einen Sachwalter, wenn

sie alle Formerfordernisse erfüllt: Die abgelehnten medizinischen Behandlungen müssen so konkret benannt werden, dass für die behandelnden Ärzte kein Zweifel darüber besteht, welche Behandlungen vom Patienten verweigert werden. Bezeichnungen wie „lebenserhaltende Maßnahmen“ sind dabei zu allgemein – vielmehr müssen sämtliche konkrete Maßnahmen, die vom Patienten mit diesem Begriff gemeint sind, ausdrücklich beschrieben werden. Weiters bedarf es einer ausführlichen medizinischen Aufklärung, die im Vorhinein stattgefunden haben muss und von dem aufklärenden Arzt auch in der PatV schriftlich bestätigt werden muss – ebenso wie die Einsichts- und Urteilsfähigkeit zum Zeitpunkt der Verfassung der PatV. Zwingend ist, dass eine verbindliche PatV schriftlich unter Einhaltung der genannten Formerfordernisse errichtet werden muss. Es reicht nicht, seinen Willen lediglich auf einem selbst geschriebenen Zettel zu formulieren – es bedarf eines Notars, eines Rechtsanwalts oder eines rechtskundigen Mitarbeiters der Patientenvertretung. Aufgabe dieser rechtskundigen Personen ist es, einerseits die PatV gemeinsam mit dem Patienten zu errichten und diesen andererseits über die Konsequenzen aufzuklären, die damit verbunden sind. Auch dies muss in der PatV schriftlich bestätigt werden. Erschwerend ist auch, dass eine verbindliche PatV nur 5 Jahre gilt, sofern der Patient innerhalb dieses Zeitraums nicht seine Einsichts- und Urteilsfähigkeit verliert. Bleibt der Patient einsichts- und urteilsfähig, so muss die verbindliche PatV nach 5 Jahren – wiederum unter Einhaltung der genannten Formerfordernisse – erneuert werden. Der Gesetzgeber hat dazu ausgeführt, dass diese strengen und formalisierten Errichtungsbestimmungen, durch die der Patient gezwungen ist, sich intensiv mit dieser Thematik zu befassen, es rechtfertigen, dass durch eine verbindliche PatV sämtliche in die Behandlung involvierten Personen (Ärzte, Angehörige, Sachwalter etc.) des nicht mehr einsichts- und urteilsfähigen Patienten an dessen Verfügung und Willen gebunden sind. Dementsprechend gilt, dass bei Vorliegen einer verbindlichen PatV grundsätzlich kein Sachwalter in dieser Angelegenheit mehr erforderlich ist.

Werden diese Formerfordernisse nicht erfüllt, so sind derartige PatVs als „beachtliche PatV“ im Sinne des PatientenverfügungsG zu werten. Sämtliche in die Behandlung involvierte Personen – somit der behandelnde Arzt bzw. ein Sachwalter oder Angehörige – haben auch die beachtliche PatV ihrer Entscheidung insofern zugrunde zu legen, als sich aus dieser der „mutmaßliche Patientenwille“ ergibt. Der Arzt muss für die Einschätzung der Relevanz der PatV einen Vergleich dieser beachtlichen mit einer verbindlichen Patientenverfügung vornehmen, wobei gilt, dass einer beachtlichen Verfügung umso mehr Aufmerksamkeit zu schenken ist, je eher sie einer verbindlichen Patientenverfügung gleicht und je eindeutiger die ausgeschlossenen medizinischen Maßnahmen beschrieben sind. Für die beachtliche Verfügung gibt es weder eine Pflicht zur Erneuerung noch ist eine Gültigkeitsdauer geregelt. Sie stellt lediglich eine Orientierungshilfe für die Behandlung des Patienten dar, kann aber eine verbindliche Patientenverfügung nicht ersetzen.

Ist ein behandelnder Arzt mit einer Patientenverfügung konfrontiert, hegt aber Zweifel dahingehend, ob sie verbindlich ist, so hat er die Bestellung eines Sachwalters zu veranlassen. Wird nun aus Mangel an einer verbindlichen Patientenverfügung

ein Sachwalter bestellt, hat sich dieser auch an der Verfügung zu orientieren.

Angewendet auf den konkreten, eingangs geschilderten Sachverhalt ist der OGH zu folgendem Ergebnis gekommen: Beide errichteten PatVs wurden als beachtliche PatVs qualifiziert, da nicht alle Kriterien einer verbindlichen PatV erfüllt waren und insbesondere die im Jahr 2007 errichtete PatV keine Unterschrift aufwies. Das Fehlen einer Unterschrift in einer Patientenverfügung lässt Zweifel daran aufkommen, ob der Verfügende seinen Willen tatsächlich abschließend gebildet hat, so dass nicht von Gewissheit gesprochen werden kann.

Eindeutig sprach der OGH aus, dass es sich bei der „künstlichen Ernährung“, die mittels PEG-Sonde erfolgen sollte, jedenfalls um eine medizinische, somit ärztliche Behandlung handelt und dementsprechend auch im Rahmen einer PatV – anders als reine Pflegemaßnahmen – ausgeschlossen werden kann. Der OGH sprach aus, dass aufgrund des Vorliegens von beachtlichen PatVs ein Sachwalter zu bestellen war. Ein Sachwalter hat den medizinischen Status eines Patienten immer mit einem Arzt abzuklären, wobei hervorzuheben ist, dass es in der Verantwortung des Arztes liegt, zu beurteilen, inwiefern eine medizinische Behandlung erforderlich ist und welche Konsequenzen aus ihr resultieren. Grundsätzlich gilt, dass ein bestellter Sachwalter in wichtigen, die Person des Pflegebefohlenen betreffenden Angelegenheiten die Genehmigung des Gerichts einzuholen hat. Holt er solch eine Genehmigung nicht ein, sind getroffene Maßnahmen oder Vertretungshandlungen unzulässig und nicht wirksam, außer es liegt Gefahr in Verzug vor. Dies gilt auch bezüglich der Einwilligung des Sachverständigen selbst. § 8 Abs 3 KAKuG legt ausdrücklich fest, dass bei einer Behandlung, die so dringend erforderlich ist, dass durch den Aufschub, der mit der Einholung der Einwilligung verbunden wäre, das Leben des Patienten gefährdet werden würde oder mit der Gefahr einer schweren Schädigung der Gesundheit verbunden wäre, die Einwilligung nicht erforderlich ist.

Der OGH hatte sich gegenständlich auch mit der Frage zu beschäftigen, ob ein Sachwalter die Entscheidung auf Abbruch der lebenserhaltenden medizinischen Maßnahmen unter Berücksichtigung einer vorliegenden (beachtlichen) PatV treffen kann oder dafür die pflegschaftsgerichtliche Genehmigung benötigt. Werden lebenserhaltende medizinische Maßnahmen abgebrochen, so handelt es sich um den intensivsten Eingriff in das Grundrecht auf Leben. Nach ständiger Rechtsprechung des Verfassungsgerichtshofs bedarf daher eine Regelung, aus der die staatliche Mitwirkung an einer auf die Lebensbeendigung eines Menschen gerichteten Maßnahme abgeleitet werden soll, besonders hohen und deutlichen gesetzlichen Ermächtigungen. Der OGH verneinte, dass eine solche gesetzliche Ermächtigung – die Entscheidung, ob lebenserhaltende Maßnahmen weitergeführt oder beendet werden sollen – in der österreichischen Rechtsordnung an ein Pflegschaftsgericht *ex lege* übertragen worden ist und daher eine solche Entscheidung nicht vom Pflegschaftsgericht getroffen werden kann.

Der OGH dazu wörtlich: „Dies führt zum Ergebnis, dass ein durch gerichtliche Verantwortung begleiteter, auf Beendigung des Lebens durch die Abschaltung der lebenserhaltenden Sys-

teme gerichteter Entscheidungsprozess im Rahmen des medizinischen Behandlungsvertrags weder durch die österreichische Rechtsordnung noch durch Rechtsanalogie zur Verfügung gestellt wird. Es bleibt daher bei den aus dem Behandlungsvertrag mangels gerichtlicher Entscheidungsbefugnis bestehenden, grundsätzlich auf Erhaltung des Lebens gerichteten ärztlichen Verpflichtungen.“ Sowie weiters: „Weder dem Sachwalter noch dem behandelnden Arzt kommt in diesem Fall die alleinige Entscheidungsbefugnis zu. Vielmehr haben sie unter Beachtung der beachtlichen Patientenverfügung über die weitere Vorgehensweise konsensual zu befinden. Ist nur einer von ihnen für die Lebenserhaltung, hat diese Vorrang. Eine Entscheidungsbefugnis des Gerichts besteht nicht.“

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass sowohl der Sachwalter als auch der behandelnde Arzt auf die Persönlichkeit

des Patienten Rücksicht zu nehmen haben. Das bedeutet somit auch, dass sie eine beachtliche Patientenverfügung in ihre Entscheidungen mit einzubeziehen haben.

Für die ärztliche Praxis bedeutet das somit, dass mehr denn je gefragt ist, sich mit dem „mutmaßlichen Patientenwillen“ bei Vorliegen einer beachtlichen PatV auseinanderzusetzen und mit den Angehörigen bzw. dem bestellten Sachwalter gemeinsam eine konsensuale Lösung zu finden.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier
Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH
A-1010 Wien
Gauermannsgasse 2
E-Mail: monika.ploier@cms-rrh.com

Technology meets Anatomy

DAS ELVES RADIAL 2ring™- VERFAHREN VON BIOLITEC®

Erleben Sie die Zukunft

Das ELVeS Radial 2ring™-Verfahren wird weltweit von führenden Venenspezialisten täglich eingesetzt und setzt einen Standard zur endoluminalen Therapie der Stammveneninsuffizienz.



Der neue LEONARDO®-Laser

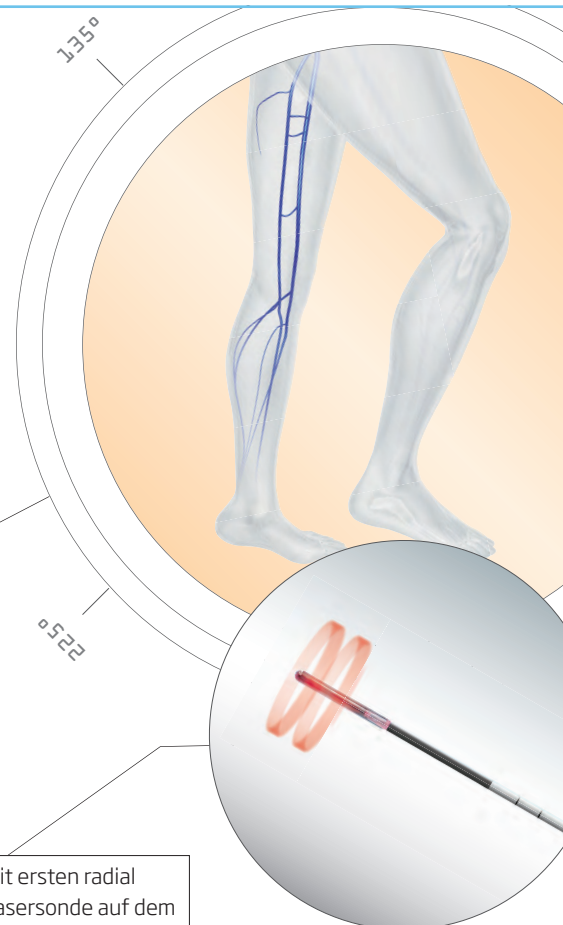
Die neuen ELVeS Radial™-Fasern:

ELVeS Radial 2ring™

Teilt die Laserenergie in zwei Phasen, wodurch bei gleicher Leistung eine geringere Energiedichte erzielt und die behandelte Vene noch homogener bestrahlt wird.

ELVeS Radial slim™

Entwickelt für die Therapie von Insuffizienzen der Perforanzvenen und Seitenäste sowie die Behandlung in komplizierten Anatomien.



Nach der weltweit ersten radial abstrahlenden Lasersonde auf dem Markt nun:

Die Radial 2ring™-Faser für höchste Ergebnisqualität in Ihrer täglichen Routine.

Brilique™ – Eine Säule der Therapie des akuten Koronarsyndroms

Brilique™ entwickelt sich immer mehr zu einer Säule der Therapie des akuten Koronarsyndroms. Brilique™ ist nun seit über einem Jahr für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris zugelassen. Dies unabhängig von der Behandlungsstrategie PCI, Bypass oder medikamentöse Behandlung in Kombination mit ASS über 12 Monate [1].

Für den interventionell tätigen Kardiologen stellt sich natürlich die Frage, inwieweit Brilique™ Vorteile bei invasiven Maßnahmen bietet. Die Datenlage hierzu ist eindeutig und hat Eingang in die wichtigsten Guidelines gefunden. Verglichen mit Clopidogrel bietet nur Brilique™ eine überlegene Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle bei ACS-Patienten mit invasivem Management [2, 3]. Brilique™ wird deshalb von den ESC-Guidelines, von den Joint-ESC-Guidelines und von den AHA/ACCF-Guidelines in unterschiedlichen invasiven Indikationen empfohlen.

Besonders interessant für Ärzte, die häufig Stents setzen: ACS-Patienten, die Brilique™ einnehmen, haben um ein Drittel weniger Stentthrombosen als Patienten unter Clopidogrel.

Auch Patienten mit CABG profitieren eindeutig: Brilique™ reduziert bei Patienten mit CABG das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse inklusive kardiovaskulärem Tod. Im Vergleich zu Clopidogrel wird dieses Risiko nach 12 Monaten um 48 % verringert [4].



Neben den vielen signifikanten Vorteilen bietet Brilique™ ein eben so gutes Sicherheitsprofil wie der bisherige Therapiestandard Clopidogrel. Im Auftreten von schwerwiegenden, tödlichen oder lebensbedrohlichen Blutungen fand sich bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten kein Unterschied in den Behandlungsergebnissen Brilique™ vs. Clopidogrel [3].

Als Fazit bleibt für den interventionell tätigen Kardiologen: Überlegene Wirksamkeit von Brilique™ vs. Clopidogrel bei einem schwerwiegenden Blutungen betreffenden, vergleichbaren Nebenwirkungsprofil.

Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation – 07/2013.
2. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375: 283–93.
3. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

4. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 672–84.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

AstraZeneca
AstraZeneca Österreich GmbH
Mag. Florentine Steininger
A-1037 Wien
Schwarzenbergplatz 7
E-Mail:
florentine.steinger@astrazeneca.com

Fachkurzinformation

Brilique 90 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin. ATC-Code: B01AC24. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Poly(Ocarboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypromellose (E463). Überzug: Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O (E172), Macrogol 400, Hypromellose (E464). **Anwendungsgebiete:** Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in sonstige Bestandteile genannten. – Aktive pathologische Blutung. – Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte. – Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen. – Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Schweden. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**

Stand: 10/2012.

Apixaban vs. ASS: Höherer Schutz vor Insult bei vergleichbarem Risiko für schwere Blutungen

Viele Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (VHF), bei denen eine orale Antikoagulation indiziert wäre, erhalten Acetylsalicylsäure (ASS) als vermeintlich sichere Therapieoption. Mit Apixaban (Eliquis®) steht ein orales Antikoagulans zur Verfügung, das VHF-Patienten weit effektiver vor Insult schützt als ASS, bei vergleichbarem Risiko für eine schwere Blutung.

Das erhöhte Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) dürfte eine der Hauptursachen dafür sein, dass nicht alle Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), bei denen zur Insultprophylaxe eine orale Antikoagulation (OAK) indiziert wäre, diese auch erhalten. In der täglichen Praxis wurde bzw. wird nicht selten auf die unter dem Aspekt des Blutungsrisikos vermeintlich sicherere Acetylsalicylsäure (ASS) ausgewichen [1]. Dies, obwohl die Datenlage für den insultpräventiven Effekt von ASS schwach ist [2].

Anlass zu einer Neubewertung des Blutungsrisikos von ASS und zum Überdenken der Strategie zur Insultprävention bei Patienten mit VHF gibt die AVERROES-Studie [3]. Denn dieser direkte Vergleich des oralen Antikoagulans Apixaban (Eliquis®) mit ASS ergab, dass das Blutungsrisiko unter ASS und unter Apixaban vergleichbar ist, dass die insultpräventive Wirkung von Apixaban jene von ASS aber wesentlich übertrifft.

55 % geringeres Insultrisiko unter Apixaban

In die doppelblinde AVERROES-Studie wurden 5599 Patienten mit VHF mit einem erhöhten Insultrisiko eingeschlossen, für die eine VKA-Therapie nicht geeignet war. Dies waren vielfach Patienten, bei denen keine kontinuierliche INR-Kontrolle etabliert werden konnte (43 %) oder die eine VKA-Therapie ablehnten (37–38 %).

Schwere Blutungen in den vorangegangenen 6 Monaten oder hohes Blutungsrisiko gehörten freilich zu den Ausschlusskriterien der AVERROES-Studie.

Die Patienten wurden entweder zu Apixaban (5 mg 2× täglich*) oder zu Aspirin (81–324 mg täglich; 64 % erhielten 81 mg/d) randomisiert. Die Studie wurde nach einem durchschnittlichen Follow-up von 1,1 Jahren aufgrund des klaren Vorteils von Apixaban vorzeitig beendet. Apixaban verringerte das Risiko für den primären Endpunkt aus Insult und systemischer Embolie gegenüber ASS um 55 %: 51 primären Outcome-Ereignissen in der Apixaban-Gruppe standen 113 Ereignisse im ASS-Arm gegenüber (1,6 % pro Jahr vs. 3,7 % pro Jahr; $p < 0,001$).

Vergleichbares Risiko für schwere Blutungen

Der therapeutische Vorteil von Apixaban wurde bei vergleichbarem Blutungsrisiko erzielt [3]. Schwere Blutungen waren unter Apixaban und unter ASS vergleichbar häufig (ITT-Analyse: 1,4 % vs. 1,2 % pro Jahr; $p = 0,57$; leichte Blutungen: 6,3 % vs. 5,0 % pro Jahr; $p = 0,05$). Elf Patienten der Apixaban-Gruppe und 13 Patienten der ASS-Gruppe entwickelten eine intrakranielle Blutung. Auch schwere gastrointestinale Blutungen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf (jeweils 0,4 % pro Jahr; $p = 0,71$).

Die Ergebnisse der Intention-to-treat (ITT-) Analyse hinsichtlich schwerer Blutungen sind im Einklang mit jenen der On-treatment-Analyse (Patienten unter Studienmedikation bis ≤ 2 Tage nach dem dauerhaften Absetzen): In der On-treatment-Population traten unter Apixaban bei 1,4 % der Patienten pro Jahr und unter ASS bei 0,9 % der Patienten pro Jahr schwere Blutungen auf ($p = 0,07$).

Ein ischämischer Insult in der Anamnese beeinflusste das Ergebnis nicht. Apixaban war bei Patienten mit und ohne stattgehabten Insult vergleichbar effektiv, wie eine prädefinierte Subgrup-

penanalyse zeigt [4]. Da ein Insult das Risiko für einen weiteren Insult erhöht, könnte der absolute Nutzen von Apixaban bei Patienten nach Insult noch größer sein als im Gesamtkollektiv.

Apixaban verringerte einer weiteren Subgruppenanalyse zufolge auch das Risiko für eine kardiovaskulär bedingte Spitalsaufnahme im Vergleich zu ASS. In der Apixaban-Gruppe lag diese Hospitalisierungsrate bei 12,3 % pro Jahr verglichen mit 15,4 % pro Jahr im ASS-Arm ($p = 0,002$), wobei zu beachten ist, dass hier durch Schlaganfälle bedingte Krankenhausaufnahmen mit eingerechnet waren. Nicht kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen waren unter Apixaban ebenfalls seltener als unter Aspirin (10,9 % vs. 12,9 %; $p = 0,03$); die Gesamt-Hospitalisierungsrate lag unter Apixaban bei 21,8 %/Jahr verglichen mit 27 %/Jahr unter Aspirin ($p < 0,01$) [5]. Davon profitieren die Patienten und durch den potenziellen Kostenvorteil möglicherweise auch das Gesundheitssystem.

Literatur:

1. Goren A, Liu X, Gupta S, et al. Warfarin and aspirin use for stroke prevention among patients with atrial fibrillation: The US National Health and Wellness Survey. *Am J Ther* 2013 [Epub ahead of print].
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
3. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432> [gesehen 24.01.2014].
4. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 225–31.
5. Hohnloser SH, Shestakova O, Eikelboom J, et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2752–9.

Fachkurzinformation siehe Inserat Seite 15.

Weitere Informationen:

Mag. (FH) Sabine Sauerstingl
Bristol-Myers Squibb Ges.m.b.H.
A-1200 Wien, Handelskai 92
E-Mail: sabine.sauerstingl@bms.com
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Dr. Patricia Tschabitscher
Floridotower
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: patricia.tschabitscher@pfizer.com

*Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAF) ist Eliquis® in der Dosis von 5 mg 2× täglich empfohlen. Bei Patienten mit ≥ 2 der folgenden Kriterien ist die empfohlene Dosis Eliquis® 2,5 mg 2× täglich: Alter ab 80 Jahre, Körpergewicht bis 60 kg oder Serum-Kreatinin ab 1,5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/Min.) sollen gemäß Fachinformation ebenfalls die reduzierte Dosierung von 2,5 mg 2× täglich erhalten.

Schritt für Schritt bei **PAVK**

GPB-PRI 131006

Fachkurzinformation siehe Seite 18

- Amputationen verhindern ¹
- Ulcer-Abheilung fördern ^{2,3}
- Gehstrecken zurückerobern ⁴
- Ruhschmerz ruhig stellen ^{3,4}
- Ins Stadium IIb zurückführen ^{4,5}

Die Chance geben!


Pridax®
Prostaglandin E1
bei PAVK

yellow box
kassenfrei
RE1

 Gebro Pharma