

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Drug-eluting Ballons und Stents in der Behandlung femoropoplitealer arterieller Läsionen: Update aktueller Studienergebnisse

M. Lichtenberg

RUBRIKEN

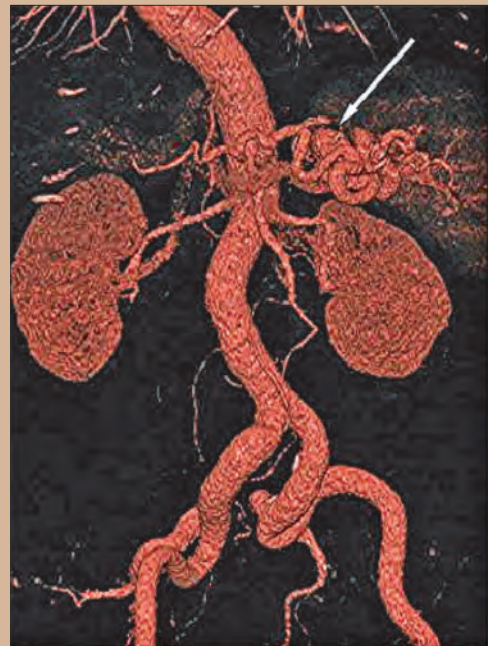
Fallberichte

**9. Sailersymposium, 12.–13. Juni 2014, Graz –
Akzeptierte Poster-Abstracts**

News-Screen

Medizintechnik

Pharma-News



Bestellen Sie Ihr Gratis-e-Abo
www.kup.at/gratis-abo

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

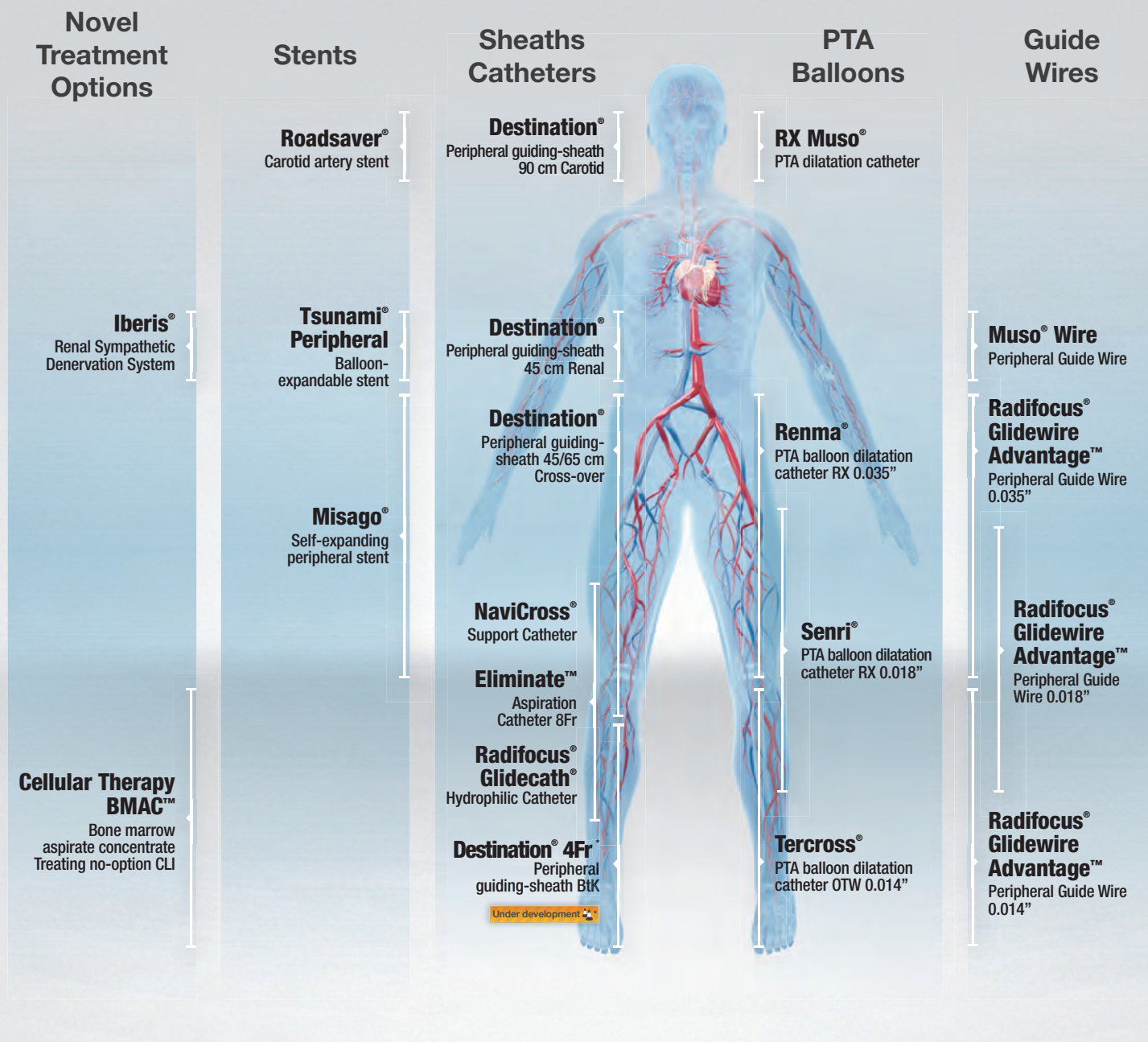
Member of the



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

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

Peripheral Vascular Solutions



Peripheral Vascular Solutions

* This medical device is not CE marked and cannot be marketed or put into service until it has obtained CE mark in conformity with the European Directives on medical devices

4Fr = 1.33mm; 0.035" = 0.89mm; 0.018" = 0.46mm; 0.014" = 0.36mm
8Fr = 2.67mm

Inhalt

Brief der Herausgeber	5
M. Brodmann, T. Gary	
Drug-eluting Ballons und Stents in der Behandlung femoropoplitealer arterieller Läsionen: Update aktueller Studienergebnisse	6
M. Lichtenberg	
RUBRIKEN	
Fallberichte	
Ultraschallgestützte Lysetherapie der Lungenarterienembolie	14
S. Werth, J. Beyer-Westendorf	
Das Milzarterienaneurysma: Klinik, Diagnostik und Therapie – Eine Kasuistik und Übersicht	18
F.-P. Pfabe	
9. Sailersymposium, 12.–13. Juni 2014, Graz – Akzeptierte Poster-Abstracts	23
News-Screen	26
Medizintechnik	29
Pharma-News	30

Titelbild: Kontrastmittelverstärkte CT (3D-Rekonstruktion) mit sacciformem Aneurysma (32 × 26 × 26 mm) der Milzarterie (Pfeil). Aus: Pfabe: Das Milzarterienaneurysma: Klinik, Diagnostik und Therapie – Eine Kasuistik und Überblick, S. 19, Abb. 3a.

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.

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 22

AstraZeneca 

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




CRESTOR®
Rosuvastatin

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

In den vergangenen Jahren haben sich Drug-eluting Devices im Bereich der koronaren Intervention etabliert. Eine geringere Rate an Reobstruktionen konnte durch spezielle medikamentenbeschichtete Stents und Ballonkatheter erreicht werden. Diese Technologie findet nun immer mehr auch an den peripheren Gefäßen Verwendung. Speziell im femoropoplitealen Gefäßsegment, wo die Reobstruktionsraten relativ hoch sind, gibt es bereits interessante Studiendaten, die uns in dieser Ausgabe der „Zeitschrift für Gefäßmedizin“ von **Dr. med. Dipl. oec. med. Michael Lichtenberg, FESC**, von der Klinik für Angiologie des Klinikums Arnsberg präsentiert werden.

In der Rubrik „Fallberichte“ nimmt **PD Dr. Jan Beyer-Westendorf**, vom Universitäts-Gefäß-Centrum Dresden, zur aktuellen Datenlage der ultraschallgestützten Lysetherapie der Lungenarterienembolie Stellung. Dieses Therapieverfahren kann in einzelnen Fällen an erfahrenen Zentren eine Alternative zur systemischen Lysetherapie bei Patienten mit Lungenarterienembolie darstellen.

Anschließend werden von **Dr. med. Frank-Peter Pfabe**, vom Asklepios Klinikum Uckermark, Klinik, Diagnostik und Therapie der Milzarterienaneurysmata diskutiert. Viszeralarterienaneurysmata sind lange asymptomatisch, können jedoch bei Komplikationen – speziell bei Schwangeren – lebensbedrohliche Blutungen verursachen.

Im Anschluss werden die akzeptierten Abstracts des heurigen **9. Sailersymposiums** vom 12. und 13. Juni 2014 in Graz publiziert.

Wir wünschen Ihnen wie immer viel Vergnügen beim Lesen dieser Artikel!

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

Drug-eluting Ballons und Stents in der Behandlung femoropoplitealer arterieller Läsionen: Update aktueller Studienergebnisse

M. Lichtenberg

Kurzfassung: Aktuell positive Studienergebnisse für Drug-eluting Stents (DES) und Ballons (DEB) haben in den vergangenen Jahren zu einer zunehmenden Anwendung dieser Devices in der endovaskulären Therapie von infrainguinalen arteriellen Läsionen geführt. Der generelle Nachteil der DES-Anwendung im femoropoplitealen Segment ist die Implantation von Nitinol, wodurch Nachteile insbesondere in Bewegungssegmenten entstehen können und möglicherweise Bypasslandezonen unbrauchbar werden. Auch kann die antiproliferative Substanz bedingt durch die Struktur der Stents nicht homogen in die Arterienwand transportiert werden. Inzwischen spricht man bei den DEBs von einer Erst-, Zweit- und möglicherweise sogar schon von einer Drittgeneration. DEBs bieten im Rahmen der „To leave nothing behind“-Strategie die Möglichkeit, Interventionen in „No stent“-Regionen

durchzuführen. Inzwischen liegen evidenzfähige Studienergebnisse vor, längst sind aber nicht alle Fragen zu den DEBs geklärt. Diese Übersicht fasst die evidenzbeeinflussenden Studien und Register zusammen und diskutiert die Vor- und Nachteile für die Anwendung im femoropoplitealen Segment.

Schlüsselwörter: Drug-eluting Ballon, Drug-eluting Stent, PAVK, endovaskuläre Therapie

Abstract: Drug-eluting Balloons and Stents for Treatment of Femoropopliteal Lesions: Update of Current Evidence. Recently published study results of randomized controlled trials and registries have led to a widespread use of drug eluting devices in femoropopliteal artery obstructions. After discouraging data of

first generation drug eluting stents (DES) the Zilver PTX trials showed promising long term efficacy even in longer femoropopliteal lesions. Following the “to leave nothing behind” policy drug eluting balloons (DEB) have the potency of delivering antiproliferative agents homogenously in the vessel wall without leaving behind metal scaffolding. The current generation of drug-eluting balloons differs in the formulation the usually used paclitaxel, the coating and the elution excipients. This overview article focus on the present study situation of DES and DEB in femoropopliteal lesions and aims to analyze advantages and disadvantages of either drug eluting therapy option. **Z Gefäßmed 2014; 11 (2): 6–12.**

Key words: drug-eluting balloons, drug-eluting stents, femoropopliteal intervention, endovascular therapy

Verwendete Abkürzungen:

DEB	Drug-eluting Ballon	Bail out stenting	Notwendigkeit einer zusätzlichen Stent-implantation
DES	Drug-eluting Stent	Patency rate	Kein Nachweis einer Restenose > 50 % nach Intervention, angiographisch oder duplexsonographisch gemessen
BMS	Bare-metal Stent	SFA	A. femoralis superficialis
RCT	Randomized controlled trial	BTK	Unterhalb des Knies
TLR	Target lesion revascularization	LLL	Late lumen loss
POBA	Plain old balloon angioplasty		
PTA	Percutaneous transluminal angioplasty		

■ Einleitung

Die endovaskuläre Rekanalisation arterieller femoropoplitealer Läsionen ist seit vielen Jahren eine anerkannte und effektive Therapieoption [1, 2]. Jedoch wird durch den induzierten Proliferationsreiz durch die einfache Ballonangioplastie mit oder ohne Nitinolstentimplantation ein komplexer Restenoseprozess, bestehend aus einer neointimalen Hyperplasie und einem Remodelling, initiiert, der verantwortlich für Reinterventionen oder gefäßchirurgische Verlaufseingriffe sein kann. Moderne Stents der 2. und 3. Generation können im Vergleich zur alleinigen POBA die Restenoserate zwar signifikant reduzieren, jedoch liegt auch in den kürzlich publizierten Stentstudien die Wahrscheinlichkeit für eine Reintervention nach 12 Monaten weiterhin meist deutlich über 20 % [3–7]. Die Läsionslänge korreliert dabei bekanntermaßen negativ mit der primären Offenheitsrate.

In den vergangenen Jahren ist immer mehr der Trend zu erkennen, soweit wie möglich auf metallische Scaffolds zu verzichten und einer „Leave nothing behind“-Therapie zu folgen. Insbesondere in gelenkübergreifenden Segmenten und möglichen Bypasslandezonen der femoropoplitealen Strombahn ist dies sehr gut nachvollziehbar. Die alternative Therapieoption, mittels DEB entsprechende Interventionen durchzuführen, hat spätestens nach der Thunder-Studie [8] aus 2008 auch in der peripheren endovaskulären Therapie einen herausragenden Stellenwert.

Bedingt durch die komplexe Pathophysiologie der arteriosklerotisch erkrankten femoropoplitealen Strombahn mit multisegmentaler Kalzifizierung, exzentrischer Plaquebildung und einer sehr dicken Media ist jedoch auch das Konzept von Drug-eluting Stents sehr verständlich. Erfahrungen aus der interventionellen Koronarintervention zeigten die Überlegenheit dieses Therapieansatzes gegenüber einfachen Metallstents. Initiale Erfahrungen mit femoropoplitealen DES-Interventionen

Eingelangt am 20. Februar 2014, angenommen am 21. Februar 2014

Aus dem Klinikum Arnsberg

Korrespondenzadresse: Dr. med. Dipl. oec. med. Michael Lichtenberg, FESC, Klinik für Angiologie, Klinikum Arnsberg, D-59759 Arnsberg, Stolte Ley 5; E-Mail: m.lichtenberg@klinikum-arnsberg.de

Tabelle 1: Aktuell kommerziell verfügbare Drug-eluting Ballons. Der Cotovance DEB wird nach Aussage der Firma Medrad/Bayer zukünftig nicht weiter produziert. Medtronic hat den In.PACT Amphirion™ für den Unterschenkel aufgrund ungünstiger Studienergebnisse der In.PACT Deep-RCT-Studie aktuell vom Markt genommen.

Firma	Biotronik	Cook Medical	Eurocor	Medrad	C.R.Bard	Medtronic	Cardionovum	Aachen Resonance
Ballonname	Paseo-18 LUX	Advance PTX	Freeway	Cotavance	Lutonix	In.PACT	Legflow	Elutax
CE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Kathetertyp	OTW	OTW	OTW	OTW	OTW	OTW	OTW	RX
Substanz	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel
Konzentration	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	2 µg/mm ²	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	2 µg/mm ²
Träger	BTHC	Keine	Bioshell Aleuritic und shelloic acid	Iopromide	Polysorbate und Sorbitol	FreePac, Urea	?	Keine – 3 layer PTX
Katheter-plattform (0,0")	35	L	20–150 mm	20–150 mm	40, 60, 100 mm	40, 60, 80, 120 mm	20–150 mm	
		ø	4–8 mm	4–7 mm	4–6 mm	4–7 mm	4–10 mm	
	18	L	40, 80, 120 mm	40, 80, 100 mm	40, 60, 80, 120 mm			
		ø	3–7 mm	3–7 mm	4–7 mm			
	14	L	40, 80, 120, 150 mm	20–150 mm	40, 60, 100 mm	40, 80, 120 mm	20–200 mm	10–250 mm
		ø	2–4 mm	1,5–3,5 mm	2–3,5 mm	2–4 mm	2–4 mm	1,5–6 mm

nen waren jedoch sehr ernüchternd [9, 10]. Verantwortlich hierfür wurde im Nachgang vor allem eine veraltete Stentkonfiguration und eine ungünstige Stentimplantationstechnik gemacht, wodurch sich eine erhöhte Stentfrakturrate mit konsekutiv hoher Restenoserate erklärte. Erst mit Veröffentlichung der positiven Zilver-PTX-Studiendaten 2011 [11, 12] erlebte diese Therapieoption eine Renaissance.

Ein limitierender Faktor des DES im Vergleich zum DEB ist eine inkomplette Suppression der neointimalen Hyperplasie zwischen den Stentstreben und an den Enden des Stents (inhomogene antiproliferative Wirkung). Die hohe Konzentration des antiproliferativen Medikaments im Stentstruttbereich führt zu einer deutlich verzögerten Endothelbesiedelung des Stents, wodurch sich, bedingt durch die prothrombogene Metalloberfläche, eine verlängerte duale antithrombozytäre Therapie erklärt. Der Vorteil des DEB scheint in diesem Punkt nachvollziehbar, da eine prothrombogene verbleibende Oberfläche nicht vorhanden ist. Die Hauptdeterminante für die Effektivität eines DEB ist jedoch die ausreichende lokale Abgabe des antiproliferativen Medikaments am Interventionsort. Viel Ehrgeiz und finanzielle Mittel sind von den unterschiedlichen Industrie-Anbietern in die Entwicklung der „Coating“-Technologie gesteckt worden, um eine maximale Abgabe der Substanz an der Zielläsion zu erreichen und insbesondere Embolisierungen, bestehend aus der antiproliferativen Substanz und der Trägermittel, zu verhindern.

■ Drug-eluting Ballons (DEB)

Die derzeit kommerziell erhältlichen DEBs mit CE-Marker sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Weitere Neuerungen sind in

Entwicklung bzw. stehen kurz vor der Zulassung (z. B. Boston Scientific, Ranger™).

Prinzipiell ist der Aufbau eines DEB einheitlich, bestehend aus:

1. einem „Semicompliant“- oder „Compliant“-Ballon, meist aus dem bestehendem POBA-Portefeuille der verschiedenen Anbieter,
2. der antiproliferativen Substanz: Für die DEB-Technologie hat sich weitgehend Paclitaxel durchgesetzt. Als stark lipophile Substanz (ca. 10–20× mehr lipophil als z. B. ein niedermolekulares Heparin), die in einem meist hydrophilen Träger transportiert wird, zeigte Paclitaxel in präklinischen Studien einen effektiven antiproliferativen Effekt [13, 14]. Paclitaxel stoppt irreversibel den Zellteilungszyklus zwischen der Metaphase und Anaphase, indem es an die Betauntereinheit des Tubulins bindet und somit die Funktion des Mikrotubulus inhibiert. Konsekutiv wird das Zellwachstum inhibiert. In Abgrenzung dazu weist Sirolimus (Rapamycin) nur eine zytostatische Therapieeigenschaft mit temporärem Effekt auf, indem es in der G1/S die Zelle in einen statischen Zustand verwandelt. Hieraus erklären sich der funktionelle Unterschied und der Vorteil von Paclitaxel gegenüber Sirolimus, da nach Abbau von Sirolimus die Zelle wieder in den Zellteilungszyklus eintreten kann. Somit kann nur eine permanente Abgabe von Sirolimus (durch z. B. einen DES wie dem Cypher-Stent) einen dauerhaften antiproliferativen Effekt gewährleisten. Als effektive und sichere Dosierung für einen DEB hat sich für Paclitaxel 3 µg/mm² herausgestellt [14]. Bis auf den Lutonix-Ballon der Bard Peripheral Vascular, Inc., Tempe, USA, mit einer Dosierung von 2 µg/mm² sind derzeit nur CE-zertifizierte DEBs mit einer 3-µg/mm²-Dosierung auf dem Markt. In

Tabelle 2: Bereits veröffentlichte DEB-Studien und Register mit Effektivitätsangabe sowie derzeit noch laufende Studien.

Studie	Status	Drug-eluting Ballon	Studiendesign	Patienten	Länge Läsion	Effektivitätseindpunkte (TLR, Primäre Patency)
THUNDER [8] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2008	Paccocath (Medrad)	DEB vs. POBA vs. Paclitaxel in SFA- Läsionen	54 DEB 48 DEB	7,4 cm	22,9 % DEB (5 Jahre) 55,6 % PTA (5 Jahre)
LEVANT-I [19] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2010	MOXY (Lutonix)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	39 DEB 35 PTA	8,1 cm	30 % DEB (24 Monate) 38 % PTA (24 Monate)
Biolux P I [21] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2010	Passeo-18 Lux (Biotronik)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	26 DEB 26 PTA	6,1 cm	15,4 % DEB (12 Monate) 41,7 % PTA (12 Monate)
PACIFIER [18] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2012	IN.PACT Pacific (Medtronic)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	44 DEB 47 PTA	7,0 cm	15,3 % DEB (24 Monate) 31,3 % PTA (24 Monate)
FemPac [20] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2008	Paccocath (Medrad)	DEB vs. POBA in SFA/APOP-Läsio- nen	42 POBA 45 DCB	6,0 cm	20 % DEB (24 Monate) 48 % PTA (24 Monate)
DEBELLUM Multilevel [16] (Singlecenter RCT)	Veröffentlicht 2012	IN.PACT Admiral Amphirion (Medtronic)	DEB vs. POBA in SFA und BTK- Läsionen	27 DEB 27 PTA	7,5 cm	15 % DEB (12 Monate) 47 % PTA (12 Monate) DEB + Stent Primäre Patency: 90 %
IN.PACT SFA Italian Registry (Register)	Veröffentlicht 2011	IN.PACT Admiral (Medtronic)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	105	7,6 cm	Patency-Rate 12 Monate: 83,7 % Patency-Rate 24 Monate: 72,4 %
DEBATE SFA [17] (Singlecenter RCT)	Veröffentlicht 2012	IN.PACT Admiral (Medtronic)	DEB vs. POBA + Stent in SFA-Läsio- nen	110	11,4 cm	17 % DEB + Stent 32,7 % POBA + Stent
Leipzig Real World DEB Registry (Singlecenter Register)	Veröffentlicht 2013	IN.PACT (Medtronic)	DEB in langen SFA- Läsionen	288 (Extre- mitäten)	24 cm	Patency-Rate 12 Monate: 77,6 % overall Instant-Restenose: TLR 12 Monate: 15 %
Advance PTX	Veröffentlicht LINC 2013 (6-Monats-Daten)	Advance 18PT (Cook)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	75 DEB 75 PTA	10,5 cm	Late lumen loss (mm) POBA: $1,3 \pm 1,2$ DEB: $0,9 \pm 1,1$
LEVANT-II (Multicenter RCT)	Laufend	Lutonix (Bard/Lutonix)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	700 geplant		
LEVANT Global SFA Registry (Multicenter Register)	Laufend	Lutonix (Bard/Lutonix)	DEB in SFA- Läsionen	1000 geplant		
INPACT SFA II (Multicenter RCT)	Laufend	IN.PACT (Medtronic)		450 geplant		

entsprechenden In-vitro- und In-vivo-Studien zeigte sich, dass eine einmalige Anwendung von Paclitaxel zu einer mehrfachen Nachweisbarkeit in der Zelle führt.

- dem „Exipient“ oder „Carrier“: In diesem Punkt unterscheiden sich hauptsächlich die verschiedenen DEBs (siehe Tab. 1). Das Transportmedium charakterisiert sich durch seine hydrophilen Eigenschaften, wodurch das hydrophobe/lipophile Paclitaxel ohne viel Verlust beim Einführen durch die Schleuse und dem Vorführen durch den Blutstrom bis zur Zielläsion transportiert werden kann. Paclitaxel kann prinzipiell in den Fältelungen des Ballons oder auf einer modifizierten Oberfläche des Ballons vorgehalten werden. Sichtbar ist die Paclitaxelbeschichtung durch eine weißliche Verfärbung. Diese weißliche Beschichtung kann durch eine übermäßige Manipulation beim Einführen in die Schleuse abgewischt werden. Um dieses zu verhindern, sind mitgelieferte Einführungsprotektoren zu verwenden. Als Novum stellte die Cardionovum GmbH, Bonn, den Legflowballon™ vor, bei dem sich Paclitaxel ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$)

einerseits unterhalb der Ballonoberfläche befindet, andererseits in einer Matrix auf der Ballonoberfläche. Durch diese Technik soll ein akzidentielles Abwischen des Paclitaxel minimiert werden. Zudem soll die benötigte Inflationszeit aufgrund einer schnelleren Abgabe von Paclitaxel deutlich verkürzt sein [15] (Tab. 2).

■ Drug-eluting Stent (DES)

Im Bereich der perkutanen koronaren Intervention stellt die DES-Anwendung bereits seit vielen Jahren ein Routineverfahren mit sehr niedrigen Reinterventions- und Thrombose-raten dar. Eine ausreichende Evidenzsituation durch randomisierte kontrollierte Studien liegt vor. Für die Anwendung eines DES im Bereich der infrainguinalen arteriellen Gefäße müssen allerdings andere Anforderungen an einen solchen Stent gestellt werden. Bedingt durch die extreme physikalische Beanspruchung der femoropoplitealen Strombahn sollten Nitinolstents für den infrainguinalen Einsatz hohe Flexi-

Tabelle 3: Drug-eluting-Stent-Studien mit Effektivitätsangaben.

Studie	SIROCCO I (RCT) [9]	SIROCCO II (RCT) [10]	STRIDES (Register) [22]	Zilver PTX RCT Trial [11]	Zilver PTX Single Arm Trial (Register) [12]
Status	Veröffentlicht 2002	Veröffentlicht 2006	Veröffentlicht 2011	Veröffentlicht 2011 Aktuell follow-up bis 48 Monate	Veröffentlicht 2011
Drug-eluting Stent	SMART (Sirolimus)	SMART (Sirolimus)	Dynalink Absolute Stent Plattform (Everolimus)	Zilver PTX (Paclitaxel)	Zilver PTX (Paclitaxel)
Studiendesign	SMART DES vs. POBA in SFA Läsionen	SMART DES vs. POBA in SFA Läsionen	DES in SFA Läsionen	Zilver PTX vs. BMS Zilver vs. POBA in SFA Läsionen	Zilver PTX in SFA Läsionen
Patienten	36	57	104	479	787
Länge Läsion	8,5 ± 5,7 cm	8,2 ± 4,1 cm	9,0 ± 4,3 cm	6,6 ± 3,8 cm	9,9 ± 8,2 cm
Endpunkt Effektivität	In-stent mean percent diameter stenosis (6 Monate) 22,6 % SMART 30,9 % PTA (p > 0,294)	TLR: 6 % SMART (24 Monate) 13 % PTA (24 Monate) (nicht signifikant)	Prim. Patency: 94 % (6 Monate) Prim. Patency: 68 % (12 Monate)	TLR: 16 % Zilver PTX 29,8 % Optimal PTA + Bare Zilver (p < 0,01) (48 Monate)	TLR: 8,9 % (12 Monate) Prim. Patency: 86,2 % (12 Monate)
Endpunkt Sicherheit	Keine Angaben	Verbesserte ABI-Werte und Claudicatio in beiden Gruppen (ns)	Extremitätenerhalt: 89 % (12 Monate)	Event free survival 17,5 % Zilver PTX 23,3 % PTA	Event free survival 11 % Zilver PTX
Stentfrakturrate	31 % (12 Monate)	11 % (12 Monate)	0 % (12 Monate)	0,9 % (12 Monate) 2,1 % (36 Monate)	1,5 % (12 Monate)

bilitätseigenschaften (insbesondere axiale Flexibilität) mit einer ausreichenden Radialkraft und einer nachgewiesenen niedrigen Frakturrate aufweisen. Dies ist auch der Grund, warum Vorgänger-DES in älteren Studien (SIROCCO-Trials und STRIDES-Trial; Tab. 3) bedingt durch eine hohe Frakturrate schlechte Offenheitsraten zeigten. Die STRIDES-Studie mit Verwendung eines Everolimus-beschichteten Stents zeigte zwar eine tendenziell günstigere primäre Offenheitsrate nach 6 Monaten (94 %), jedoch sank diese nach 12 Monaten auf 68 %. Erst der Zilver-PTX®-Stent (Abb. 1) konnte in der

gleichnamigen, prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie nach 12 Monaten eine primäre Offenheitsrate von 83,1 % im Vergleich zu 32,8 % in der POBA-Vergleichsgruppe zeigen (p < 0,001). In einem zweiten Randomisierungsschritt wurde in dieser Studie ein direkter Vergleich zum „Bare-Zilver“ durchgeführt, wobei der DES ebenfalls eine signifikant (p = 0,01) bessere primäre Offenheitsrate aufwies (89,9 % vs. 73 %). Parallel zu der randomisierten Zilver-PTX®-Studie wurde zeitgleich ein multizentrisches Register durchgeführt.

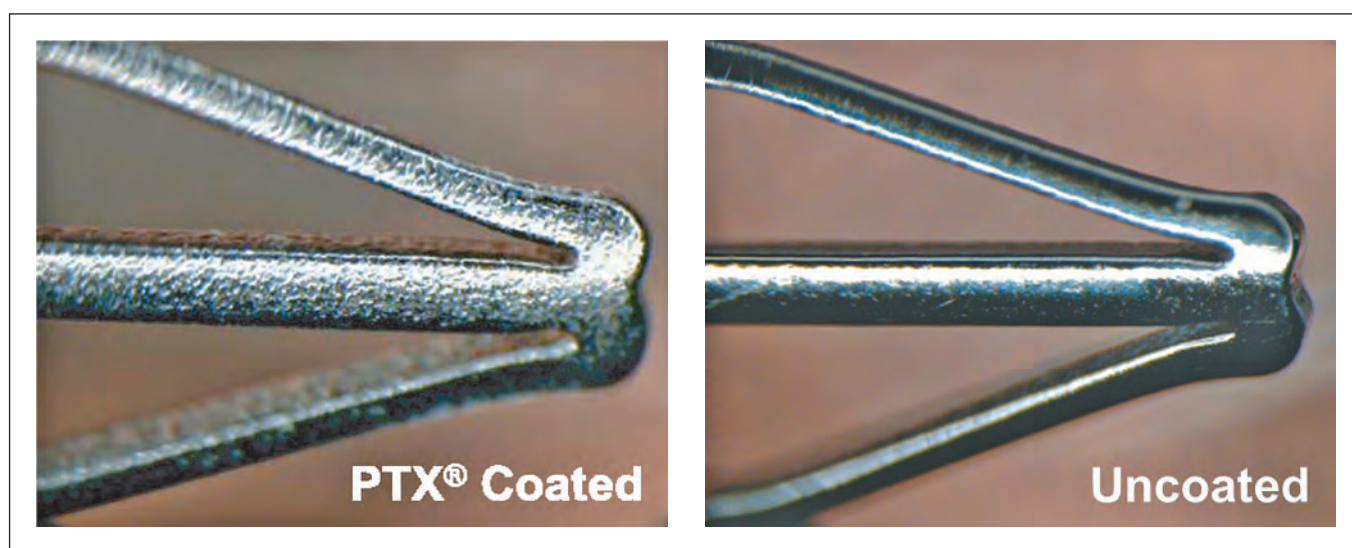


Abbildung 1: Das Zelldesign des Zilver PTX® ist charakterisiert durch die Open-cell-Technik sowie die polymerfreie Paclitaxelbeschichtung. Das Paclitaxel wird innerhalb von 72 Stunden freigesetzt und verbleibt nach tiermedizinischen Untersuchungen für 56 Tage in der Arterienwand. In den Vergrößerungsaufnahmen ist der Zilver-Stent mit und ohne Paclitaxelbeschichtung dargestellt. Die Dosis des Paclitaxel liegt bei 3 mg/mm². Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Cook Medical Incorporated, Bloomington, Indiana, USA.

Tabelle 4: Primäre Offenheitsanalyse des Zilver PTX® über 4 Jahre im Vergleich zur Standardtherapie (optimale PTA + BMS). Erstellt nach M. Dake, LINC 2014.

Effektivitätsanalyse	Zilver PTX®
4 Jahre primäre Offenheit (Gesamtkollektiv)	67,6 % (Standardtherapie: 45,5 %)
4 Jahre primäre Offenheit (Läsionen > 7 cm)	61,7 % (Standardtherapie: 38,3 %)
4 Jahre primäre Offenheit (Läsionen < 7 cm)	70 % (Standardtherapie: 48,4 %)
4 Jahre primäre Offenheit (Nicht-Diabetiker)	69,3 %
4 Jahre primäre Offenheit (Diabetiker)	65,9 %
4 Jahre primäre Offenheit (Läsionen > 10 cm)	67,7 % (Standardtherapie: 36,4 %)

Auf dem kürzlich stattgefundenen Leipzig Interventional Course (LINC) 2014 wurden 4-Jahres-Follow-up-Daten der Zilver-PTX®-Studie präsentiert, die einen anhaltend positiven Trend zugunsten des Zilver-PTX®-Stents demonstrieren (Tab. 4).

■ Diskussion

Die routinemäßige Anwendung des DEB im femoropoplitealen Stromgebiet stützt sich auf eine aussagekräftige Evidenzsituation mit nunmehr 5 multizentrischen RCT-Studien aus den vergangenen Jahren. Die aktuelle DES-Anwendung kann sich zwar nur auf eine signifikant positive RCT- und Registerstudie berufen, jedoch liegen für die Zilver-PTX®-Studie nun Langzeitdaten über immerhin 48 Monate (vorgestellt von M. Dake auf dem VIVA-Kongress 2013 und dem LINC 2014) mit persistierend signifikant besserer Offenheitsrate als in der BMS-Gruppe vor. Zudem liegen für den Zilver PTX® insbesondere im Registerarm auch Daten für lange Läsionen über 150 mm mit einer primären Offenheitsrate nach 12 Monaten von 77 % für Nicht-Diabetiker und 73 % für Diabetiker vor. Dies schränkt die derzeitige Aussagekraft im Gegensatz dazu für den DEB ein, da in den oben genannten großen RCT-Studien die mittlere Läsionslänge teilweise deutlich < 10 cm liegt, sodass nach aktueller Studienlage noch keine sicheren Daten für lange femoropopliteale Läsionsinterventionen vorliegen. Die aus Leipzig vorgestellte Registerstudie [Schmidt, LINC 2013] mit einer mittleren Läsionslänge von 24 cm stellt sicherlich den richtigen Ansatz für einen „Real world“-Einsatz dar, es bedarf aber einer weiteren Überprüfung in entsprechenden multizentrischen prospektiven Randomisierungsstudien. In diesem Zusammenhang muss auch die Notwendigkeit einer möglichen Bail-out-Stentrate bei flusslimitierenden Dissektionen oder hämodynamisch relevanten Recoilsituationen mit analysiert werden. In den primären POBA- vs. DEB-Studien (Thunder, Levant I, Biolux P I, PACIFIER, FemPac) lag die Bail-out-Stentrate teilweise deutlich < 20 % bei einer allerdings kurzen Gesamtläsion (< 10 cm) und erhöhte sich im Leipzig-Real-World-Register bis zu 23 % für das Spotstenting und 5,9 % für ein Stenting der gesamten Läsionslänge (Tab. 5).

Eine kürzlich veröffentlichte Nachuntersuchung der Thunder-Studie [23] zur Dissektionsanalyse nach DEB- und POBA-Anwendung zeigte, dass bei der DEB-Gruppe signifikant ($p = 0,009$) seltener ein Bail-out-Stenting vorgenommen wur-

Tabelle 5: Auffällig niedrigere Bail-out-Stentrate in den DEB-Gruppen

Studie	Ballon	Länge (cm)	Stentrate (%)
Thunder	DEB	7,5	4
	POBA	7,4	22
FEMPAC	DEB	6,1	9
	POBA	5,7	14
LEVANT I	DEB	8,1	24
	POBA	8,0	33
PACIFIER	DEB	7	21
	POBA	6,6	34

de als in der POBA-Gruppe. Lediglich flusslimitierende Dissektionen bedurften in dieser Subanalyse einer Stentimplantation. Eine Reintervention war trotz initialer (nicht-flusslimitierender) Dissektion bei keinem der DEB-Patienten notwendig. Ökonomisch scheint dies auch sinnvoll, da wir aktuell nicht valide einschätzen können, inwiefern eine zusätzliche Stentimplantation nach DEB-Anwendung die Kosteneffektivität beeinflusst. Hierzu gibt es bis dato keine Analysen. Die Bedeutung einer notwendigen Stentimplantation (meist Spotstenting) wurde bislang im Zusammenhang mit der DEB-Anwendung noch zu wenig analysiert. Die DEBATE-SFA-Studie [17] randomisierte 104 Patienten in eine entsprechende DEB + Bare-metal Stent- vs. PTA + Bare-metal Stent-Gruppe und fand nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten eine grenzwertig signifikant ($p = 0,07$) niedrigere TLR-Rate in der DEB + Bare-metal Stent-Gruppe. Die mittlere Läsionslänge von 94 mm ist dabei als durchaus „alltagstauglich“ anzusehen. Es wurde in dieser Studie die Schlussfolgerung gezogen, dass eine Kombinationstherapie DEB plus BMS in komplexen und auch subintimalen Rekanalisationsbereichen eine effektivere Therapie darstellt als die Standardtherapie PTA plus BMS. Zur Kosteneffizienz wurde keine Stellung bezogen. Ein primär anzustrebender metallfreier Ansatz ist meinungsübergreifend erstrebenswert, korreliert aber sicherlich auch mit der Erfahrung des Interventionalisten. Nicht zuletzt wird aus diesem Grund auf den entsprechenden Interventionskongressen und von den DEB-Anbietern auf eine adäquate Läsionspräparation hingewiesen bzw. empfohlen, den DEB mehr als Transportmedium zu betrachten. Letztendlich soll eine entsprechende Läsionspräparation mit Fragmentation und Zerstörung biologischer Kalkplaquegrenzen die effektive homogene Aufnahme der antiproliferativen Substanz gewährleisten. Geklärt ist bis dato aber nicht ausreichend, welche Technik hierfür am effektivsten ist.

Neben der klassischen POBA mit Einsatz eines Standard- oder Hochdruckballons kommt die Cuttingballon-Angioplastie als auch die mechanische Debulkingtherapie unter Verwendung von Atherektomiekatetern als Option für eine Läsionspräparation in Frage. Insbesondere für die Atherektomie liegen durch eine Single-center-Studie von Cioppa [24] vielversprechende Studienergebnisse vor. Bei einem Studienkollektiv von 30 Patienten unter Verwendung des Turbocath-Systems (Covidien) plus DEB lag die TLR-Rate bei lediglich 10 % (mittlere Läsionslänge 115 mm). Gespannt dürfen wir in diesem Zusammenhang auch Ergebnisse nach 12 Monaten der multizentrischen (10 europäische Zentren), prospektiven DEFINITE-AR-Studie erwarten, die in einem wesentlich grö-

ßeren Ansatz die Kombinationstherapie Atherektomie (Silver-Hawk und TurboHawk) plus DEB gegen die alleinige Anwendung eines DEB evaluiert. Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale Stenose nach 12 Monaten gewählt. Aufgrund des Studiendesigns hat diese Studie – ausreichend statistische Power vorausgesetzt – das Potenzial, einen Therapiestandard bei kalzifizierten femoropoplitealen Läsionen zu definieren.

Nicht geklärt ist bis dato die ideale Dauer der Einnahme der dualen antithrombozytären Therapie nach DEB-Anwendung. In den meisten Studien wurde eine Kombinationstherapie von 30 Tagen (einige Studien bis 60 Tage), bestehend aus Acetylsalicylsäure 100 mg und Clopidogrel 75 mg durchgeführt. Im Alltag wird die Kombinationstherapie heutzutage in der Regel für 30 Tage empfohlen. Es bleibt aktuell spekulativ, ob eine wesentlich kürzere Gabe im Sinne einer Blutungskomplikationsverhinderung ebenfalls ausreichend wäre. In diesem Punkt zeigt sich ein Vorteil der DEB-Therapie gegenüber der DES-Therapie, da nach Implantation eines DES bis zur vollständigen Endothelausbildung auf den Stentstruts eine Kombinationstherapie von 120 Tagen oder länger notwendig ist. Von der Herstellerfirma wird aufgrund der Zilver-PTX®-Studie eine duale antithrombozytäre Therapie für 60 Tage empfohlen. Eine DES-Implantation muss somit in Berücksichtigung des patientenindividuellen Blutungsrisikos erfolgen.

Es bleibt derzeit offen, welcher Patient bzw. welche Läsion effektiver mit einem DEB oder einem DES interveniert wird. In Beantwortung dieser offenen Fragen bleiben Ergebnisse der kürzlich initiierten Real-PTX-Studie abzuwarten. Diese Studie soll in einer randomisierten „Head-to-head“-Analyse die Anwendung des DEB und DES bei femoropoplitealen Läsionen miteinander vergleichen. Geplant ist, 150 Patienten in diese Studie aufzunehmen, Ende 2013 waren bereits 110 Patienten in die Studie eingeschlossen [Zeller, LINC 2014]. Falls diese Studie zeigen sollte, dass ein DES im Vergleich zum DEB im femoropoplitealen Einsatz keinen Vorteil bringt, dürfte dies für den DES bedeuten, nur noch sekundär (z. B. bei Instent-Restenosen) zum Einsatz zu kommen.

Für die Anwendung des DEB oder DES in der Indikation Instent-Restenose gibt es für beide Devices positive Registerdaten. Der Zilver-PTX® konnte in einer Subgruppenanalyse des Registerarms für diese Indikation eine TLR-Rate von 16 % nach 12 Monaten zeigen, bei einer primären Offenheit von 80 %. In der Konsequenz bedeutet dies allerdings eine Doppelschicht Metall im femoropoplitealen Stromgebiet, ohne aktuell Daten zum Langzeitverlauf zu haben. Sixt et al. [25] analysierten retrospektiv die Kombinationstherapie Atherektomie plus POBA vs. DEB bei Patienten mit femoropoplitealer Instent-Restenose sowie nativer Restenose und fanden eine signifikant ($p < 0,001$) bessere primäre Offenheitsrate und TLR-Rate nach 12 Monaten für die Atherektomie plus DEB-Anwendung. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da die alleinige Atherektomieanwendung für die Instent-Restenose in der Vergangenheit keine überzeugenden Ergebnisse zeigte. Auch die Arbeitsgruppe um Stabile et al. [26] konnte 2012 in einer kleinen Registerstudie mit 39 Patienten zeigen, dass die DEB-Intervention für die Indikation Instent-Restenose effektiv ist, mit einer primären Offenheitsrate von 92,1 % nach 12 Monaten. Gandini et al. [27] veröffentlichten kürzlich eine

Tabelle 6: Vor- und Nachteile des Drug-eluting Ballons

Potenzielle Vorteile des Drug-eluting Ballons

- Kein Fremdmaterial (z.B. Nitinolstent) bleibt zurück
- Kaum Reiz für eine neointimale Hyperplasie im intervenierten Gefäßareal
- Aktuelle Studienlage mit anhaltend guter Offenheitsrate über Jahre (siehe Thunder-Studie mit 5-Jahres-Follow-up-Ergebnissen)
- Kein Risiko einer Stentfraktur bei alleiniger DEB-Anwendung
- Homogene Applikation des Medikamentes im Vergleich zum Drug-eluting Stent
- Anwendung in „No stent“-Regionen wie A. femoralis com. und A. poplitea
- Einfache Anwendung
- Bypasslandezonen bleiben erhalten für mögliche Bail-out-Optionen
- Zukünftige Interventionsmöglichkeiten bleiben erhalten; wiederholbare Anwendung

Potenzielle Nachteile des Drug-eluting Ballons

- Recoil und Dissektion führen in 10–30 % der Fälle zur Stentimplantation
- Geringerer Lumengewinn als Stents
- Fehlende Größen zur Beckenarterienintervention
- Wenig Evidenz für TASC-C- und D-Läsionen
- Höhere Bail-out-Stentrate?
- Vermehrte Dissektionen?
- Verlängerte Insufflationszeit zur optimalen Translokation der Droge
- Atherektomie oder Cuttingballon-Angioplastie notwendig bei kalzifizierten Läsionen
- Erhöhte Kosten in der Anwendung – aktuell fehlender Beweis zur Kosteneffizienz
- Aktuell keine FDA-Zulassung
- Toxizitätsanalysen für Anwender und Patient aktuell nicht ausreichend untersucht
- Unzureichende Datenlage in der Behandlung von AV-Shunts und zentralen Venen

prospektiv randomisierte Studie, in der die Laseratherektomie plus DEB vs. DEB alleine bei Instent-Restenose analysiert wurde. Jeweils 24 Patienten wurden in beide Gruppen randomisiert. Die Kombinationstherapie Laseratherektomie plus DEB war für die Endpunkte primäre Offenheit und TLR nach 12 Monaten signifikant effektiver als die alleinige DEB-Therapie ($p = 0,01$ und $p = 0,003$). Dies erhärtet die Hypothese, dass eine biologische Barriere, wie in diesem Fall das proliferative neointimale Gewebe, vor DEB-Anwendung mit entsprechender Technik entfernt werden sollte, um eine Wirkung der antiproliferativen Substanz zu gewährleisten. Hierbei scheint die Atherektomie das effektivste Verfahren. Weitere Studienergebnisse für die Indikation Instent-Restenose können bald erwartet werden (FAIR, ISAR PEBIS, PACUBA I).

Die Kostenträger im Gesundheitssystem werden zukünftig aufgrund der erhöhten Reimbursement-Zahlungen für die Drug-eluting-Technik Kosteneffektivitätsdaten erwarten. Leider fehlen für diesen Aspekt noch ausreichend Daten. Eine kürzlich von Diehm und Schneider [28] publizierte Kosteneffektivitätsanalyse der DEB-Anwendung für die Schweiz auf Basis der Thunder-Studie erbrachte ein positives Ergebnis. Die erhöhten initialen Kosten durch Verwendung eines DEB bei der Indexprozedur wurden durch die signifikant niedrigere TLR-Rate nach einem Jahr mit einer letztendlichen Einspa-

zung von sFr 89.961 aufgefangen. Bedingt durch unterschiedliche Strukturen und Erstattungsmodelle sind die Ergebnisse sicherlich schwierig in der Übertragung auf andere Länder und andere Gesundheitssysteme, geben aber durchaus Hinweise, dass diese Technik auch den richtigen ökonomischen Weg weist. Weitere globale ökonomische Daten bleiben abzuwarten.

■ Zusammenfassung und Fazit für die Praxis (Tab. 6)

Die DEB- und DES-Technologie haben unser endovaskuläres Vorgehen bei Patienten mit femoropoplitealen Läsionen aufgrund signifikant besserer Offenheitsraten im Vergleich zu Standardballonangioplastie deutlich beeinflusst. Dabei ist die Technologie aus Entwicklungssicht sicherlich noch lange nicht abgeschlossen. Eine neue Generation der DEBs, charakterisiert durch eine noch effektivere Abgabe der antiproliferativen Substanz, befindet sich gerade in der Evaluierungsphase. Auch ein bioresorbierbarer Drug-eluting Stent ist in der Entwicklung und könnte die Lücke zwischen der Notwendigkeit einer passageren mechanischen Stabilisierung und einer „Leave nothing behind“-Strategie ausfüllen. Antworten für den direkten DES- vs. DEB-Vergleich werden wir möglicherweise durch die REAL-PTX-Studie erwarten können. Letztendlich müssen wir durch die derzeit noch laufenden Studien erreichen, einen „Standard of care“ für femoropopliteale Läsionen zu definieren und eine „First-line“-Therapie etablieren, um für unsere Patienten einen anhaltenden Revaskularisationserfolg zu erreichen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Dr. Michael Lichtenberg ist als Referent für die Firmen Medtronic, Biotronik, CR Bard und Cook Medical tätig und erhielt Beraterhonorare von diesen Firmen.

Literatur:

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; (33 Suppl 1): S1–S75.
2. European Stroke Organisation. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on
3. Schulte KL, Kralj I, Gissler HM, et al. MISAGO 2: One year outcome after implantation of the Misago self-expanding nitinol stent in the superficial femoral and popliteal arteries of 744 patients. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 774–84.
4. Scheinert D, Grummt L, Piorkowski M, Sax J, et al. A novel self-expanding interwoven nitinol stent for complex femoropopliteal le-

- sions: 24-month results of the SUPERA SFA registry. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 745–52.
5. Matsamura JS, Yamanouchi D, Goldstein JA, et al. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By using the Protégé EverFlex Nitinol Stent System II (DURABILITY II). *J Vasc Surg* 2013; 58: 73–83.
6. Lichtenberg M, Stahlhoff W, Boese D. Superficial femoral TASC D Registry: Twelve-month effectiveness analysis of the Pulsar-18 SE nitinol stent in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg* 2013; 54: 433–9.
7. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, et al. 4-French-compatible endovascular material is safe and effective in the treatment of femoropopliteal occlusive disease: results of the 4-EVER Trial. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 746–56.
8. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008; 358: 689–99.
9. Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 2002; 106: 1505–9.
10. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 701–10.
11. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, et al. on behalf of the Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: 12-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Intervent* 2011; 4: 495–504.
12. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, et al. on behalf of the Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 613–23.
13. Posa A, Nyloczas N, Hemetsberger R, et al. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 395–403.
14. Radke PW, Joner M, Joost, et al. Vascular effects of paclitaxel following drug-eluting balloon angioplasty in a porcine coronary model: the importance of excipients. *EuroIntervention* 2001; 7: 730–7.
15. Briguori C, Virmani R, Kolodgie F, et al. From bench to bedside: initial experience with the PRIMUS drug-coated balloon catheter. *Minerva Cardioangiol* 2012; 60: 507–15.
16. Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 571–80.
17. Liistro F, Grotti S, Porto I, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA Randomized Trial (Drug Eluting Balloon in Peripheral Intervention for the Superficial Femoral Artery). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1295–302.
18. Werk M, Albrecht T, Meyer D, et al. Paclitaxel – coated balloons reduce restenosis after femoropopliteal angioplasty. Evidence from the randomized PACIFIER Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 831–40.
19. Scheinert D. LEVANT I Trial 6 months results. A comparison of the Moxy Drug coated balloon catheter vs standard PTA for femoropopliteal disease. TCT Congress 2010, Washington, DC, USA. www.tctmd.com (Zuletzt gesehen 19.3.2014).
20. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008; 118: 1358–65.
21. Scheinert D. BIOLUX P-I First In Man Study. Clinical and angiographic results. TCT Congress 2010, Washington, DC, USA. www.tctmd.com (Zuletzt gesehen 19.3.2014).
22. Lammer J, Bosiers M, Zeller T, et al. First clinical trial of nitinol selfexpanding everolimus eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 394–401.
23. Tepe G, Zeller T, Schnorr B, et al. High grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty: an additional analysis from the THUNDER study. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 792–800.
24. Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, et al. Combined treatment of heavy calcified femoropopliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: one-year single centre clinical results. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13: 219–23.
25. Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2013; 58: 682–6.
26. Stabile E, Virga V, Salemme L, et al. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1739–42.
27. Gandini R, Del Giudice C, Merolla S, et al. Treatment of chronic SFA in-stent occlusion with combined laser atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia. A single center, prospective, randomized study. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 805–814.
28. Diehm N, Schneider H. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel-coated balloons for endovascular therapy of femoropopliteal arterial obstructions. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 819–25.

LUTONIX® 035

Medikamentenbeschichteter PTA-Ballon

LUTONIX® 014

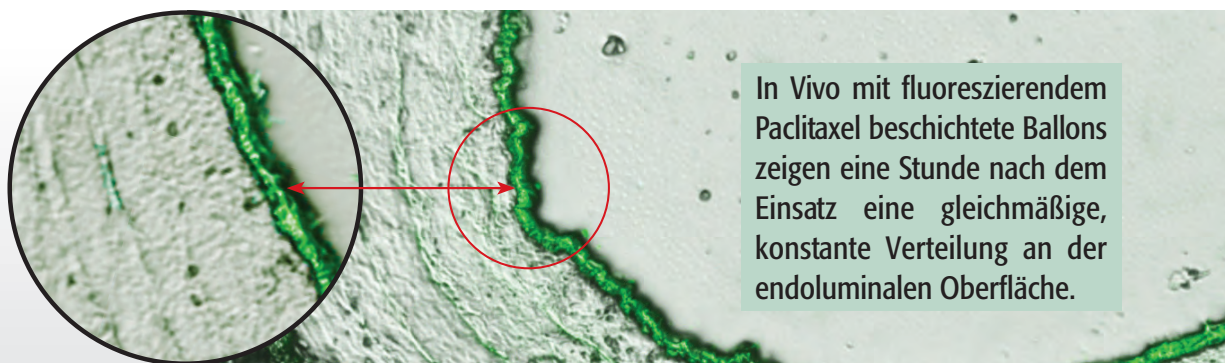
Medikamentenbeschichteter PTA-Ballon

Science Behind Outcomes™

getestete Adhäsionsintegrität



konstante Medikamentenabgabe



In Vivo mit fluoreszierendem Paclitaxel beschichtete Ballons zeigen eine Stunde nach dem Einsatz eine gleichmäßige, konstante Verteilung an der endoluminalen Oberfläche.

umfangreiches Größenangebot

LUTONIX® 014 Ballon-Längen bis zu 120 mm

LUTONIX® 035 Ballon-Längen bis zu 150 mm

Nicht für den Verkauf in den USA bestimmt. Daten vorhanden.

Bitte lesen Sie die Packungsbeilage für weitere ausführliche Sicherheits- und Anwendungshinweise.

C. R. Bard GmbH

Wachhausstraße 6 • D-76227 Karlsruhe
Tel: +49 721 9445-124 • Fax: +49 721 9445-100
www.bard.de

Bard, Lutonix und „Science Behind Outcomes“ sind Marken und/oder eingetragene Marken der C. R. Bard, Inc.; Copyright © 2013 C. R. Bard, Inc. Alle Rechte vorbehalten.
A31-BPV-D-D1 (09/2013) DACH

BARD | PERIPHERAL VASCULAR

Fallbericht: Ultraschallgestützte Lysetherapie der Lungenarterienembolie

S. Werth, J. Beyer-Westendorf

Aus dem Universitäts GefäßCentrum, Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ Dresden, Deutschland

■ Einleitung

Bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Lungenarterienembolie (LAE), die einen Blutdruckabfall ($RR_{\text{syst}} < 90$ mmHg oder $RR_{\text{syst}} > \text{Herzfrequenz}$) zeigen, ist die systemische Lysetherapie mit intravenös verabreichten Fibrinolytika unbestritten indiziert und wird daher auch durch die aktuellen Leitlinien empfohlen (ESC) [1]. Das Grundprinzip der Lysetherapie besteht darin, durch eine Rekanalisation der pulmonalen Strombahn eine Reduktion der Rechtsherzbelastung mit Steigerung des Herzindex und damit Stabilisation der kardiovaskulären und respiratorischen Gesamtsituation innerhalb weniger Stunden und damit in deutlich kürzerer Zeitspanne als unter einer alleinigen Antikoagulation zu erreichen. Unter alleiniger Heparinisierung kann in etwa eine vergleichbare Rekanalisation der Lungenstrombahn erwartet werden, allerdings erst nach 1–2 Wochen. Die systemische Lysetherapie ist demnach vor allem eine Akuttherapie für Patienten mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko in den ersten Stunden bzw. Tagen nach Diagnosestellung der LAE.

Hauptrisiko (und damit Kontraindikation für viele Patienten) ist das mit der systemischen Lysetherapie verbundene relevante Blutungsrisiko, welches in der Literatur mit etwa 18 % (für schwere Blutungen) und 1,8 % (für intrakranielle oder fatale Blutungen) beziffert wird.

Kompliziert wird die Abwägung immer dann, wenn Patienten mit schwerer LAE (in den Leitlinien als „Hochrisiko“ bezeichnet) gleichzeitig ein hohes Blutungsrisiko aufweisen (bspw. kürzlich erfolgte größere Operation, Unfall, stattgehabte schwere Blutung, Z. n. Apoplex). Darüber hinaus gibt es auch noch Patienten mit mittelschwerer LAE („mittleres Risiko“), welche zwar keine Hypotonie, jedoch Zeichen einer erheblichen Rechtsherzbelastung, laborchemische Zeichen einer Myokardschädigung (Troponin) oder eine schwere Hypoxämie aufweisen. Da diese Patienten einen etwas geringeren Nutzen durch die systemische Lysetherapie haben (da niedrigere Sterblichkeit als bei Hochrisiko-LAE), aber ein vergleichbares Blutungsrisiko, spricht die Risiko-Nutzen-Abwägung auch hier oft gegen eine systemische Lyse mit der Folge einer rein konservativen Antikoagulationstherapie.

Das Konzept der systemischen Fibrinolyse bei LAE-Patienten im „mittleren Risiko“ wurde kürzlich durch die PEITHO-Studie [2] getestet, welche an 1005 Patienten den Vergleich zwischen „Antikoagulation und systemische Fibrinolyse“ vs. „alleinige Antikoagulation“ überprüfte. Hierbei konnte durch die Thrombolyse die Mortalität innerhalb von 7 Tagen um 33 % gesenkt werden (!) (1,2 % vs. 1,8 % im Vergleichsarm), dies jedoch unter Inkaufnahme einer 4-fachen Rate an schweren Blutungen (6,3 % vs. 1,5 %) und einer 10-fachen Rate

an intrakraniellen hämorrhagischen Schlaganfällen (1,9 % vs. 0,2 %). Der Nutzen einer systemischen Fibrinolysetherapie bei LAE im „mittleren Risiko“ scheint daher nur für Patienten mit niedrigem Risiko (bspw. Patienten < 75 Jahre) zu bestehen.

Vor dem Hintergrund des Blutungsrisikos der systemischen Lysetherapie sind Ende des 20. Jahrhunderts Studien mit einer selektiven Lyse über Pulmonalkatheter durchgeführt worden, welche allerdings keinen durchschlagenden Erfolg hatten. Seit Kurzem gibt es jedoch ein neues Konzept der Katheterlyse, bei welchem die Kombination einer mechanischen Komponente (Ultraschallwellen aus dem Katheter lockern das Gerinnsel auf) mit einer medikamentösen Komponente (niedrig dosierte Fibrinolytika lösen das aufgelockerte Gerinnsel auf) erste vielversprechende Ergebnisse liefert: das EKOS-Kathetersystem.

■ Fallbericht

Wir berichten von einer 38-jährigen Patientin, welche aufgrund einer Synkope in unserer internistischen Notaufnahme durch den Rettungsdienst vorgestellt wurde. Im Rahmen der Synkope war die Patientin mit dem Kopf gegen eine Tischkante geschlagen, wodurch in der klinischen Untersuchung durch den Notarzt ein großes Hämatom an der Stirn sichtbar und in der Folge ein Schädel-Hirn-Trauma I° diagnostiziert wurde. Bei Eintreffen in der Notaufnahme war die Patientin sauer-



Abbildung 1: CT-Angiographie mit bipulmonaler zentraler Lungenarterienembolie, als Kontrastmittel-Aussparung unter Betonung des Hauptstammes der linken Pulmonalarterie (Pfeile)

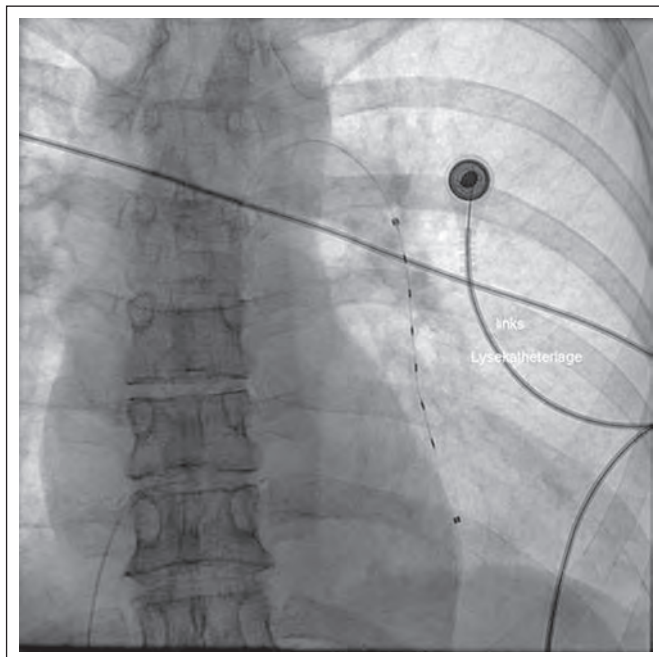


Abbildung 2: Platzierung des EKOS-Lysekatheters in die Pulmonalarterie im linken Unterlappen.

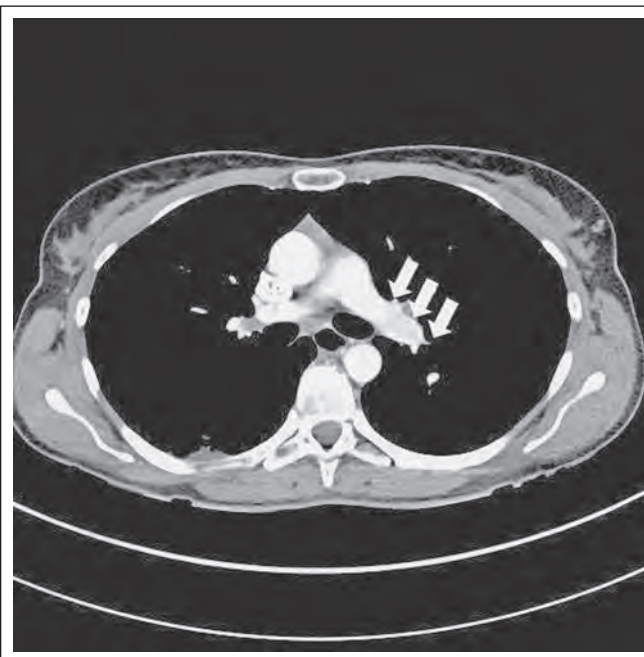


Abbildung 3: CT-Verlaufskontrolle nach 6 Monaten mit nun freier zentraler pulmonal-arterieller Strombahn (Pfeile).

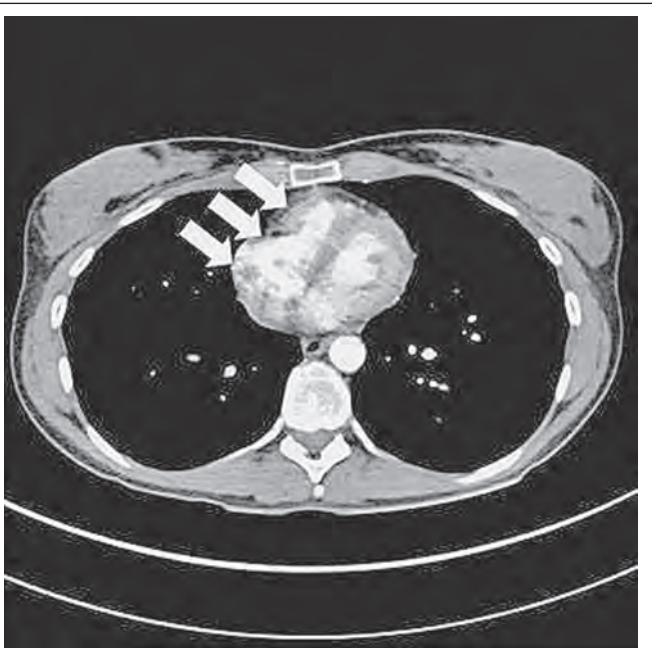
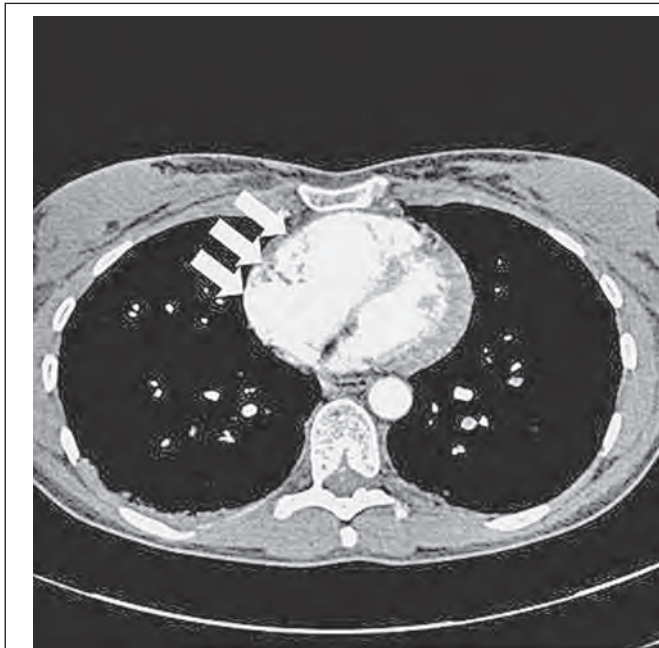


Abbildung 4: Rechtsherzbelastung mit massiver rechtsventrikulärer Dilatation auf 40 mm in der Akutphase (**linkes Bild**; Pfeile) und CT-Verlaufskontrolle nach 6 Monaten mit nun wieder normal großem (28 mm) und tailliertem rechten Ventrikel (**rechtes Bild**; Pfeile)

stoffpflichtig aufgrund von ausgeprägter Dyspnoe und zeigte eine arterielle Hypotonie bei gleichzeitig bestehender Tachykardie. Sowohl elektrokardiographisch (SI-QIII-Typ, T-Negativierungen V1–V4) als auch laborchemisch (Troponin 110 ng/l; Norm: bis 14 ng/l) zeigten sich Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung. Echokardiographisch konnte die Rechtsherzbelastung mit einer global eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion (RV-EF 25%) und einem erhöhten Druckgradienten über der Trikuspidalklappe (RVESP 60 mmHg) bestätigt werden. Bei Verdacht Lungenarterienembolie wurde CT-angiographisch eine beidseitige ausgedehnte LAE der Pulmonalarterien zentral nachgewiesen unter nahezu Kompletter Verlegung des linken Hauptstammes (Abb. 1). Bei deutlicher

Prellmarke mit Schädel-Hirn-Trauma bestand eine klare Kontraindikation gegen eine systemische Fibrinolysetherapie. Es erfolgte zunächst der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels kranialer Computertomographie. Nachfolgend wurde aufgrund der schweren Rechtsherzbelastung bei gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko die Indikation zur lokalen Lysetherapie mittels ultraschallunterstützter Katheterlyse (EKOS-System) gestellt. Hierzu erfolgte die venöse Punktion in der linken Vena femoralis mit Platzierung des Katheters in der von der LAE zentral komplett okkludierten, hauptsächlich betroffenen, linksseitigen Pulmonalarterienstrombahn (Abb. 2). Es erfolgte die lokale Lyse mit rt-PA 1 mg/h für 5 h, nachfolgend Reduktion auf 0,5 mg/h. Gleichzeitig erfolgte über die Ultraschall-

Transmitter (schwarze Segmente des Katheters in Abb. 2) die Abgabe eines hochfrequenten, niedrig-energetischen Ultraschalls in den Thrombus.

Zusätzlich zur rt-PA-Lysetherapie erhielt die Patientin unfractioniertes Heparin via Perfusor mit einer Ziel-aPTT von 50–70 s. Unter der EKOS-Lyse kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen klinischen Zustandsverbesserung (Normofrequenz, Reduktion des Sauerstoffbedarfs) sowie deutlich rückläufigen Parametern der Rechtsherzbelastung (Trop 34, RVESP 25 mmHg). Die Patientin zeigte keinerlei Blutungskomplikationen der Lysetherapie. Bei umschriebener Infarktpneumonie erhielt die Patientin eine Antibiose mit Unacid, nach 8 Tagen konnte sie wieder in deutlich gebesserem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Nach 6 Monaten wurde durch den Hausarzt eine Kontroll-CT-Angiographie (Abb. 3, 4) durchgeführt, in der nur noch geringe Mengen von Restthromben in Segmentarterien rechts festgestellt wurden. In den Verlaufsechokardiographien nach 6 und 12 Monaten zeigten sich keine Hinweise für eine pulmonale Hypertonie.

Diskussion

Dieser Verlauf zeigt, dass mittels einer intravenösen katheterbasierten ultraschallunterstützten Lysetherapie eine schnelle Reduktion der Rechtsherzbelastung erreicht werden kann, ohne dass hierbei das Blutungsrisiko wesentlich erhöht wird. Unsere Erfahrungen hierbei werden auch durch die jüngst publizierten Daten der ULTIMA-Studie unterstützt, in welcher 49 Patienten mit einer zentralen Lungenarterienembolie und echokardiographischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung bei noch stabiler Hämodynamik in die beiden Studienarme „EKOS plus Antikoagulation“ vs. „alleinige Antikoagulation“ randomisiert wurden [3]. Die Interventionsgruppe erhielt eine lokale Fibrinolyse mittels Ultraschallunterstützung (EKOS-Katheter) mit 10–20 mg rt-PA über 15 h (zum Vergleich: bei der systemischen Lysetherapie mit rt-PA verabreicht man 100 mg über 2 h!). Hierdurch waren die echokardiographischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung binnen 24 h signifikant rückläufig, wohingegen in der Patientengruppe, die nur Heparin ohne Fibrinolyse erhielt, keine schnelle Verbesserung der RHB zu verzeichnen war. In den 25 Patienten mit EKOS-Katheterlyse traten keine schweren Blutungen auf.

Die Daten der ULTIMA-Studie und auch unsere bisherigen klinischen Erfahrungen zeigen, dass durch die unterstützende Wirkung des Ultraschalls ein starker Lyseeffekt bereits bei sehr niedrigen rt-PA-Dosierungen (in der Regel 10 mg/15 h) und damit ein sehr niedriges Blutungsrisiko erreicht werden kann.

Als Extrembeispiel haben wir vor Kurzem einen Patienten mit EKOS behandelt, welcher am ersten postoperativem Tag nach

Leberteilresektion eine schwere LAE mit Kreislaufschock, schwerer Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie, akuter respiratorischer Insuffizienz mit schwieriger Oxygenierung unter maschineller Beatmung und hochdosierten Katecholaminen erlitten hatte. Natürlich ist am Tag nach einem derartigen bauchchirurgischen Eingriff eine systemische Lysetherapie nicht zu verantworten gewesen. Gleichzeitig bestand eine LAE mit einer zu erwartenden Akutmortalität von ca. 50–60 %. Bereits Minuten nach Beginn der EKOS-Therapie stabilisierten sich Beatmungs- und Kreislaufsituation, sodass der Patient am Folgetag extubiert und nach 5 Tagen auf die Normalstation verlegt werden konnte. In den 24 h nach der EKOS-Lyse zeigte sich im Bereich der OP-Wunde eine Drainagemenge von lediglich 150 ml, was der nach Leberteilresektion zu erwartenden Drainagemenge entspricht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten im mittleren und hohen Risiko (Einteilung nach ESC) von einer Fibrinolysetherapie profitieren, wobei aber gleichzeitig ein erhöhtes Blutungsrisiko in Kauf genommen werden muss. Als Alternative kann in einem erfahrenen Katheterzentrum die Indikation für die interventionelle Lyse mit ultraschallunterstütztem Kathetersystem gestellt werden, da sich hier der Nutzen der Fibrinolyse mit einem geringeren Blutungsrisiko kombinieren lässt.

Hierdurch kann kurzfristig die vorhandene Rechtsherzbelastung deutlich reduziert werden, in der Hoffnung, hiermit auch langfristig die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie verhindern zu können.

Interessenkonflikt

Beide Autoren haben in Bezug auf diesen Artikel keinen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29: 2276–315.

2. Konstantinides S, Lankeit M. Pulmonary embolism hotline 2012. Recent and expected trials. Hamostaseologie 2013; 33: 43–50.

3. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation 2014; 129: 479–86.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Jan Beyer-Westendorf
Universitäts GefäßCentrum, Medizinische Klinik 3
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ Dresden
D-01307 Dresden, Fetscherstraße 74
E-Mail: jan.beyer@uniklinikum-dresden.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Venoruton 500 mg – Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 500 mg O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside (=Oxerutin). **Hilfsstoffe:** Macrogol 6000, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Venoruton wird angewendet bei Erwachsenen. Zur unterstützenden symptomatischen Therapie: – bei chronisch venöser Insuffizienz (insbesondere bei Ödemen, Schmerzen, Parästhesien und Krämpfen in den Beinen); – als Adjuvans bei Hämorrhoiden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Kapillarstabilisierende Mittel, Bioflavonoide, Rutoside; **ATC-Code:** C05CA01. **Abgabe:** Apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stk. **Kassenstatus:** Green-Box. **Zulassungsinhaber:** Novartis Consumer Health – Gebro GmbH. **Stand:** 02/2013. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



Seit 50 Jahren

- ▶ untersucht,
 - ▶ bewertet,
 - ▶ verordnet –
- und stets für gut befunden.



CVI
Chronisch
venöse
Insuffizienz

Venoruton® 
in veno veritas



Novartis Consumer Health – Gebro GmbH
6391 Fieberbrunn

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Für Fragen: (0 53 54) 56 33 50
novartis@gebro.com

Das Milzarterienaneurysma: Klinik, Diagnostik und Therapie – Eine Kasuistik und Übersicht

F.-P. Pfabe

Aus dem Asklepios Klinikum Uckermark, Schwedt, Deutschland

■ Einleitung

Das Aneurysma der A. lienalis stellt die häufigste Lokalisation viszeraler Aneurysmen dar, deren Ursache die Arteriosklerose, entzündliche-infektiöse Veränderungen und angeborene Bindegewebspfathologien sind. Der Verlauf ist überwiegend asymptomatisch, die gefürchtetste Komplikation ist die Ruptur, die mit einer hohen Letalität, insbesondere in der Schwangerschaft, einhergeht. Aneurysmagröße und -morphologie, natürlicher Verlauf, Ätiologie und bestehende Komorbiditäten bestimmen Zeitpunkt und Therapieform. Diagnostisch ist eine Angio-CT mit 3D-Rekonstruktion der Goldstandard. Neben operativen Strategien haben sich endovaskuläre/interventionelle Techniken etabliert.

■ Krankengeschichte

Anamnese

Nach röntgenologischer Beschreibung einer Kalkringfigur links paravertebral LWK 1 im November 2012 (Abb. 1) wurde im Oktober 2013 ambulant bei einem 72-jährigen Patienten mittels Duplexsonographie (Abb. 2) und kontrastmittelverstärkter Computertomographie ein Aneurysma der A. lienalis ($32 \times 26 \times 26$ mm) diagnostiziert (Abb. 3).

Das Risiko-Profil für eine Arteriosklerose war durch pathologische Fettstoffwechsel-Parameter charakterisiert. Der allgemeine Gefäßzustand wies einen elongierten und dilatativen Aspekt auf.

Stationäre Aufnahme und Befunde

Klinischer Status

Bei der Aufnahme sahen wir einen 72-jährigen Patienten in gutem AZ und leicht adipösem EZ. Die Körpergröße betrug 172 cm, das Gewicht 82 kg (BMI 27,1). Es wurde ein Blutdruck von 140/80 mmHg beidseits und eine regelmäßige Herzfrequenz von 80/min registriert. Cor, Pulmo und das Abdomen waren physikalisch unauffällig, der neurologische Befund und der Pulsstatus regelrecht.

Labor bei Aufnahme bzw. Erstwerte (Normwerte in Klammern)

Hb 7,9 mmol/l (8,7–10,9); Leuko 3,8 gpt/l (4,4–11,3); Ery 4,27 tpt/l (4,8–5,7); Baso 1,2 % (0,0–1,0), Mono 13,3 % (2–12); TG 2,0 mmol/l (0,35–1,8); HDL 0,80 mmol/l (1,0–4,0); LDL-HDL-Quotient 3,89 (0,0–3,5); im Normbereich Lipase 0,57 $\mu\text{mol/s}^*1$ (0,00–1,07); Amylase 1,31 $\mu\text{mol/s}^*1$ (0–1,67) und übrige Parameter.

■ Therapie und Verlauf

Im November 2013 erfolgte die stationäre Aufnahme zu einem geplanten interventionellen Therapieversuch. Aufgrund des äußerst geschlängelten Gefäßverlaufes war trotz Verwendung unterschiedlicher Materialien und Techniken eine sichere Sondierung der A. lienalis und die Implantation eines gecoverten Stents nicht möglich (Abb. 4). Ein Embolisationsverfahren wurde wegen des breitbasigen Aufsitzens und des schwer zu visualisierenden Halses des nach dorsal gelegenen Aneurysmas verworfen.

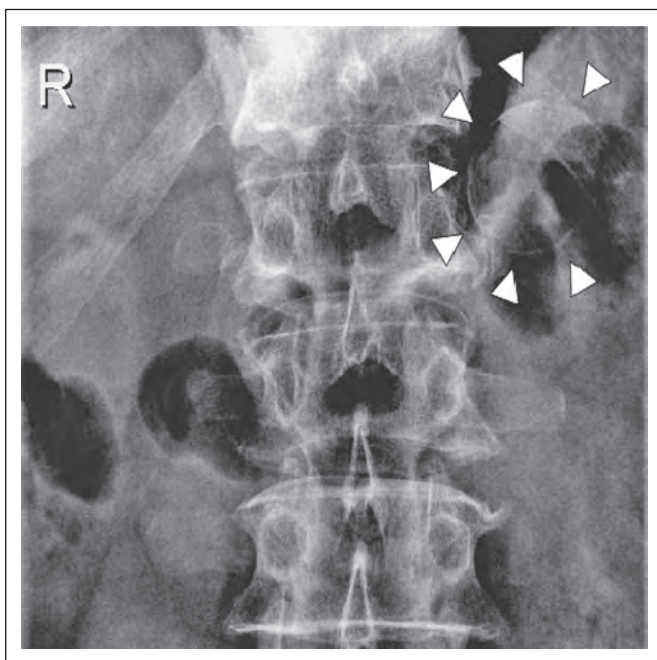


Abbildung 1: Kalkschatten (Pfeile) links paravertebral

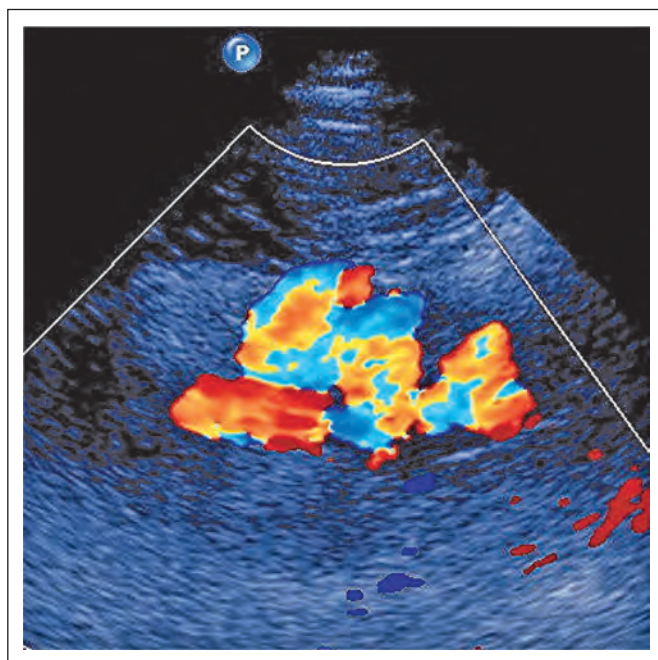


Abbildung 2: Duplexsonographische Darstellung des Aneurysmas der A. lienalis

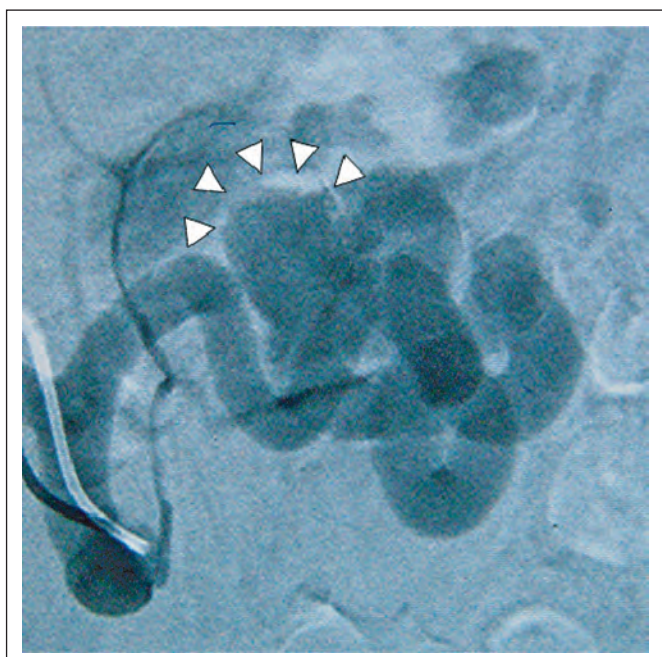
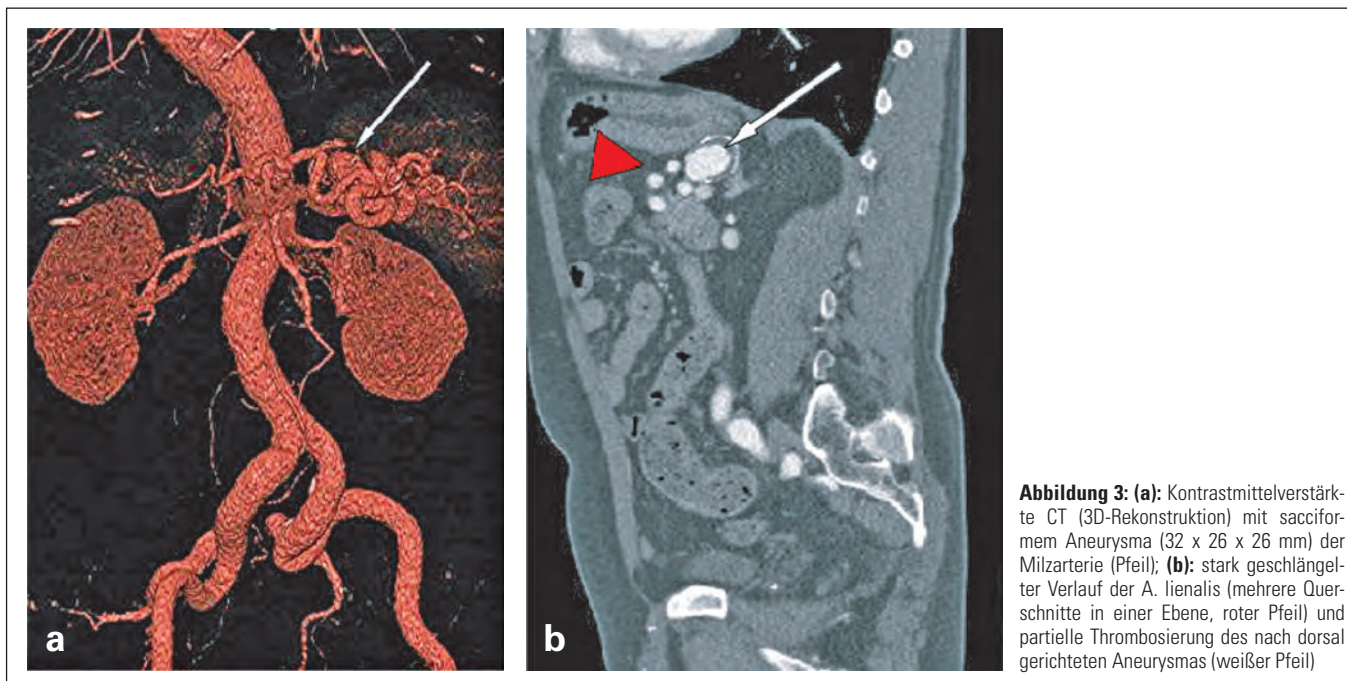
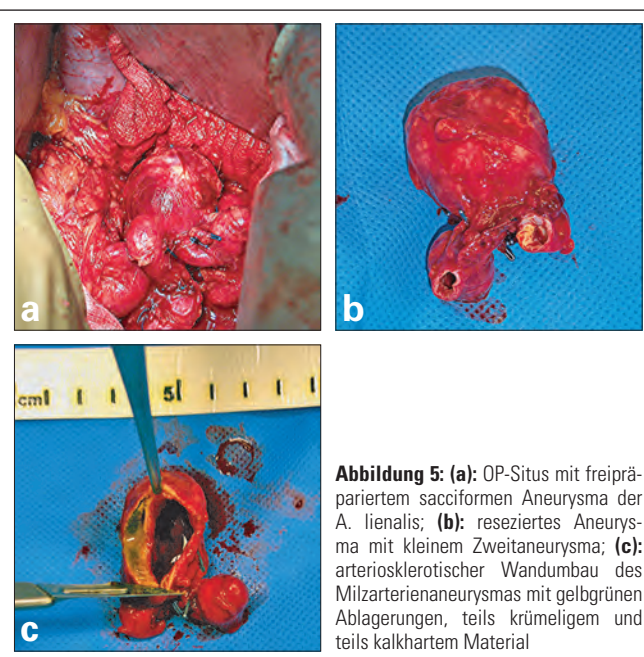


Abbildung 4: Angiographische Darstellung des sacciformen Aneurysmas (Pfeile) und des stark geschlängelten Verlaufs der A. lienalis

Die chirurgische Resektion des Aneurysmas (Kontinuitätsresektion) erfolgte im Intervall von 4 Wochen unter Anlage einer spannungsfreien End-zu-End-Anastomose in fortlaufender Nahttechnik (5 × 0 Surgipronaht) im mittleren Drittel der A. lienalis. Das Operationspräparat wies makroskopisch ein 3,2 × 3,0 × 2,8 cm großes Aneurysma mit kalzifizierender und atheromatöser Wandveränderung auf. Ein Gefäßstück von 2,3 cm Länge und 9 mm Durchmesser war intimal durch gelbliche, teils kalkharte Veränderungen charakterisiert. Eine ektatische Aufweitung von 1,3 × 1,3 × 1,3 cm Größe, die präoperativ nicht beschrieben wurde, fand sich in unmittelbarer Nähe des Aneurysmas (Abb. 5 a–c).

Postoperativ entwickelte sich eine transfusionspflichtige Anämie (Hb 5,7) aufgrund einer intraperitonealen Einblutung



(Bursa omentalis), die am 4. postoperativen Tag eine Revision des Cavum peritoneum mit Hämatomausräumung (8 × 6 × 10 cm großes Hämatom) erforderlich machte (Abb. 6).

Bei suffizienter Anastomose fanden sich diffuse kleine Blutungsquellen im Bereich der früheren Aneurysmalokalisation, die sorgfältig gestillt wurden.

Eine passagere, asymptotische Erhöhung der Pankreasenzyme (Amylase 4,55; Lipase 4,54) werteten wir im weiteren Verlauf bei sonomorphologisch und computertomographisch unauffälligem Pankreas als operationsbedingte Alteration. Nach Relaparatomie unkomplizierter Verlauf mit Normalisierung der Pankreasenzyme und Entzündungsparameter.

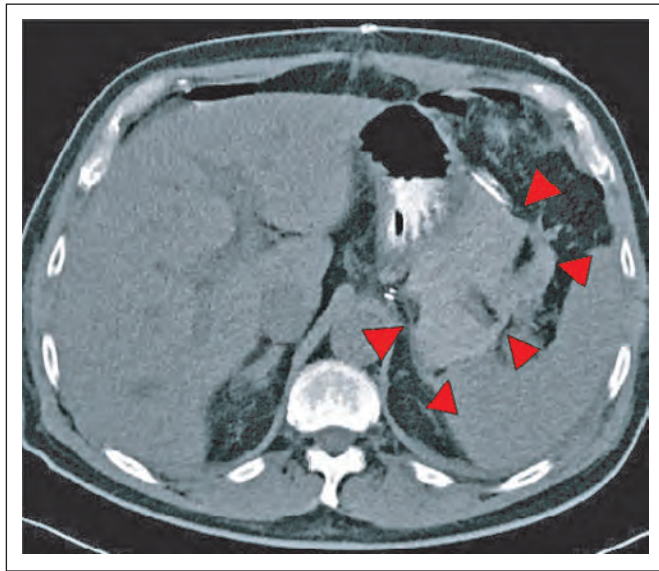


Abbildung 6: Postoperatives intraoperatives Hämatom (rote Pfeile) mit einer Ausdehnung von 8 × 6 × 10 cm; regelrechte Anastomosenverhältnisse nach Kontinuitätsresektion

■ Diskussion

Aneurysmatische Veränderungen viszeraler Arterien sind selten und betreffen lediglich 0,1–2,0 % der arteriellen Aneurysmen. Diese treten solitär auf oder imponieren bei systemischer Wandpathologie als Aneurysmose [1, 2].

Mit 80 % sind der Truncus coeliacus und seine Äste am häufigsten betroffen, wobei die A. lienalis in 60 % und die A. hepatica und ihre Äste in 20–30 % betroffen sind.

Als einziges viszerale Aneurysma weist das Aneurysma der A. lienalis einen geschlechtsspezifischen Unterschied zugunsten des weiblichen Geschlechts (4:1) auf [1, 2].

Das Aneurysma verum der A. lienalis ist überwiegend arteriosklerotischer Natur (60 %), seltener sind eine fibromuskuläre Dysplasie, kongenitale Bindegewebsdefekte, Traumen oder entzündliche und infektiöse Prozesse Ursachen der Gefäßwandpathologie. Schwangerschaftsassozierte hormonelle Veränderungen, ein alternierender Fluss in der Portalvene, eine portale Hypertonie sowie Flussveränderungen in der Milzarterie führen zu einer Schädigung der elastischen Fasern und begünstigen die Aneurysmaentstehung.

Pseudoaneurysmen beruhen dagegen auf Gefäßarrosionen, die im Rahmen einer akuten oder chronischen Pankreatitis oder als Komplikation endovaskulärer und kathetertechnischer Prozeduren im hepatobiliären System entstehen [2, 3].

Neben Pseudo- und wahren Aneurysmen können morphologisch das fusiforme und das sacciforme sowie topographisch organbezogen das intra- und extralienale Milzarterienaneurysma unterschieden werden [2].

Da sichere Angaben über die Wachstumstendenz des Viszeralarterienaneurysmas nicht existieren, ist der natürliche Verlauf des Milzarterienaneurysmas, wie bei allen Viszeralarterienaneurysmen, nicht sicher vorhersehbar und bei 75 % der Patienten durch eine langjährige asymptomatische Phase cha-

rakterisiert. Dagegen werden jedoch 95 % der jungen Frauen, die ein Milzarterienaneurysma haben, im 3. Trimenon symptomatisch [4, 5].

Komplikationsbedingte Symptome nehmen ab einem Aneurysmadurchmesser von 2 cm zu, wobei die Spontanruptur die gefürchtetste Komplikation darstellt.

Das Rupturrisiko wird bei einer Aneurysmagröße von > 2 cm mit 30–40 % beschrieben und ist mit einer Letalität von 46–75 % vergesellschaftet. Besonders prädisponieren Aneurysmen der A. lienalis bei Multipara in 25–45 % zu Rupturen. Bei Nicht-Schwangeren beträgt das Rupturrisiko 3–10 % bei einer Letalität von 10–25 %. Das mykotische Aneurysma ist ebenfalls durch ein hohes Rupturrisiko aufgrund der schnellen Progredienz charakterisiert [2, 4, 6, 7].

Die rupturassoziierte Einblutung kann retroperitoneal oder in die Bauchhöhle, in das Gallengangs- oder Pankreasgangsystem sowie in die Begleitvene (AV-Fistel) erfolgen. Ein klinisches Prodromalstadium mit linksseitigen Oberbauchbeschwerden geht der Ruptur eines Aneurysmas der A. lienalis oft voraus. Die fatalen Folgen einer Ruptur bedingen die hohe Letalität, die maternal mit 70–75 % und fetal bis zu 95 % beschrieben wird.

Gastrointestinale Schmerzen, ein Schockzustand mit Blutdruck- und Hb-Abfall sind bei Schwangeren richtungsweisend [4, 5, 8].

Neben der Ruptur sind als weitere Komplikationen die periphere Embolisierung, die thrombotische Okklusion (Ischämie, Milzinfarkt) und die Kompression benachbarter Strukturen (Passagebehinderung des Magen-Darm-Traktes, hepatobiliäre Stauung, Milzvenenverschluss) zu nennen [1].

Wie in der Kasuistik beschrieben, erfolgt die Diagnosestellung eines asymptomatischen Viszeralarterienaneurysmas in der Regel zufällig (Kalkschatten, pulsierender/perfundierter Tumor, Strömungsgeräusch) oder durch Abklärung unspezifischer gastrointestinaler Symptome bei Auftreten einer Komplikation. Methode der Wahl sind die Computertomographie und die Angio-CT mit 3D-Rekonstruktion, die eine sichere Beurteilung der Gefäßmorphologie sowie benachbarter Strukturen erlauben [1, 2, 4].

Abgesehen von Schwangeren ist eine intraarterielle Mesenterikographie unverzichtbar, die durch Darstellung der Kollateralkirkulation (Aa. gastricae breves) eine individuelle Behandlungsplanung wie auch eine endovaskuläre Therapie in gleicher Sitzung ermöglicht und abgelaufene periphere Thromboembolien demaskieren kann.

Die Therapie des Milzarterienaneurysmas wird durch Größe, Morphologie, Lokalisation und Symptomatik sowie Komorbiditäten und Patientenwunsch bestimmt. Eine Aneurysmagröße von > 2 cm ist das entscheidende Kriterium bei der Indikationsstellung, während kleinere Aneurysmen engmaschig kontrolliert werden sollten. Lediglich das mykotische und das Pseudoaneurysma stellen eine absolute Therapieindikation dar [1, 2, 6].

Einige Autoren empfehlen dagegen eine Aneurysmaausschaltung bei einer Größe, die das 3–4-Fache des originären Gefäßdurchmessers beträgt. Dies erscheint sinnvoll, da die A. lienalis einen variablen Diameter von 4–11 mm aufweisen kann [2, 4, 9].

Für Milzarterienaneurysmen gilt, wie für Viszeralarterienaneurysmen allgemein, dass Patienten mit einem hohen operativen Risiko, bei denen endovaskuläre Techniken nicht indiziert sind, engmaschig kontrolliert und ab einem Durchmesser von 5 cm operiert werden sollten [2].

Eine absolute Behandlungsindikation stellt das symptomatische Aneurysma der A. lienalis dar, wobei sowohl rupturbedingte Blutungen als auch Organischämien allgemein mit einer hohen Letalität vergesellschaftet sind.

Während die freie Ruptur mit hämodynamischer Instabilität eine Domäne des chirurgischen Vorgehens ist, kommen endovaskuläre Methoden bei gedeckter Ruptur oder zur passageren Blutstillung durch Katheterblockade des zuführenden Gefäßes zum Einsatz. Bei Schwangeren gilt das chirurgische Vorgehen (fehlende Strahlenbelastung) als Therapie der Wahl, ebenso bei inflammatorisch-mykotischen Aneurysmen, wobei hier das befallene Gefäßsegment und das umgebende Gewebe reseziert werden [8].

Das chirurgische Vorgehen beim Aneurysma der A. lienalis besteht in Abhängigkeit von der Lokalisation, der Größe und der Qualität der Kollateralzirkulation (Aa. gastricae breves), in der Ligatur, der Kontinuitätsresektion, der Rekonstruktion durch ein Interponat/Bypass oder einer Splenektomie bei hilusnaher Lokalisation oder Aneurysmose. Ein Pseudoaneurysma infolge einer Pankreatitis kann eine Pankreasschwanzresektion erfordern.

Mögliche Komplikationen sind Fisteln, Blutungen, Hämatoome, Hernien und Pankreatitiden, die auch in der vorliegenden Kasuistik den postoperativen Verlauf maßgeblich geprägt haben [5].

Aufgrund des operativen Zugangstraumas, der perioperativen Morbidität (7,1–12,0 %) und Letalität (0–5 %) werden bei Viszeralarterienaneurysmen zunehmend endovaskuläre Techniken favorisiert [2, 9, 10].

Mit den Embolisationsverfahren und den gecoverten Stents stehen 2 etablierte Verfahren zur Auswahl, deren Einsatz von der Morphologie der zu- und abführenden Gefäße (Diameter, Kinking, Kalzifikation) wesentlich beeinflusst wird. Ist für gecoverte Stents das Vorhandensein einer Landungszone erforderlich, so ist eine optimale, sicher zu sondierende Konfiguration des Aneurysmahalses Voraussetzung für die Anwendung eines Embolisationsverfahrens [2, 4, 6].

Bei Viszeralarterienaneurysmen liegt die primäre Erfolgsrate embolisierender Verfahren bei 72–98 %, während die Morbidität endovaskulärer Verfahren mit 14–25 % und die Mortalität mit 2,8–8,3 % beschrieben werden. Komplikationen und Risiken eines endovaskulären Vorgehens sind eine Infarzierung durch Gefäßverlegung (6–20 %), eine spätere Ruptur

des Aneurysmas bei ineffektivem Coilpacking (18–35 %) und eine Blutung (8 %) [2, 3, 4, 9–12].

Insbesondere die A. lienalis ist häufig durch einen stark elongierten und gekinkten Gefäßverlauf charakterisiert, an dem eine interventionelle Therapie scheitern kann, wie die vorliegende Kasuistik zeigt. Eine Embolisation war in unserem Fall auch aufgrund der Aneurysmamorphologie (breitbasig aufsitzend, unzureichende Visualisierung des nach dorsal abgehenden Aneurysmahalses) kontraindiziert. Letztendlich wurde das chirurgische Vorgehen im geschilderten Fall als Therapie der Wahl postoperativ durch die histopathologische Befundung des Resektionspräparates mit Nachweis eines kleinen Zweitaneurysmas bestätigt.

Allgemein gilt die chirurgische Ausschaltung eines solitären Viszeralarterienaneurysmas als Sanierung, wobei im Langzeitverlauf Nahtaneurysmen auftreten können. Die laparoskopische Ausschaltung eines Aneurysmas der Viszeralarterien ist nur in Ausnahmefällen, bei guter Zugänglichkeit des Gefäßes, möglich [2, 9, 10].

Im Gegensatz zum offen-chirurgischen Vorgehen sind nach interventioneller Behandlung bildgebende Kontrollen erforderlich und Zweiteingriffe im Verlauf nicht auszuschließen.

Fazit für die Praxis

Viszeralarterienaneurysmen sind eine seltene Entität arterieller Aneurysmen, die in 60 % die A. lienalis betreffen. Der natürliche Verlauf ist lange asymptomatisch, klinische Symptome sind Ausdruck einer Komplikation und häufig unspezifisch. Angio-CT und DSA-Angiographie sind wichtige diagnostische Methoden. Die Ruptur ist die gefährlichste Komplikation, die am häufigsten bei Schwangeren mit einer hohen Mortalität auftritt.

Die Rupturwahrscheinlichkeit nimmt ab einem Aneurysmadurchmesser > 2 cm deutlich zu. Mit chirurgischen und endovaskulären Techniken stehen alternative Techniken sowohl bei der Ruptur als auch elektiven Versorgung zur Verfügung.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn D. Hinc und Herrn D. Sud für die Überlassung der intraoperativen Bilddokumentation.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur:

1. Diagnostik und Therapie der Aneurysmen des Truncus coeliacus, der A. lienalis, hepatica und mesenterica. (DGG), www.gefaesschirurgie.de/.../LL_Viszeralarterienaneurysmen_2011.pdf (Zuletzt gesehen: 23.3.2014).
2. Meyer A, Lang W. Viszeralarterienaneurysmen. *Gefäßchirurgie* 2011; 16: 355–62.
3. Sessa C, Tinelli G, Porcu P, Aubert A, et al. Treatment of visceral artery aneurysms: description of a retrospective series of 42 aneurysms in 34 patients. *Ann Vasc Surg* 2004; 18: 695–703.
4. Croner RS, Anders K, Uder M, Lang W. Aneurysmen viszeraler Arterien. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A 1367–71.

5. Hanschke D, Eberhardt E. Riesenaneurysma der A. lienalis – eine Kasuistik. Gefäßchirurgie 2002; 7: 70–3.

6. Guillon R, Garcier JM, Abergel A, Mofid R. Management of splenic artery aneurysms and false aneurysms with endovascular treatment. Cardiovasc Intervent Radiol 2003; 26: 256–60.

7. Grottemeyer D, Gabitz K, Balzer K, Reinecke P, Poll L, Sandmann W. Das mykotische Viszeralarterienaneurysma. Chirurg 2004; 75: 533–40.

8. Lauschke H, Rudolph J, Textor J, Strunk H, Remig J. Das Viszeralarterienaneurysma. Zentralbl Chir 2002; 127: 538–42.

9. Carr SC, Mahvi DM, Hoch JR, Archer CW, et al. Visceral artery aneurysm rupture. J Vasc Surg 2001; 33: 806–11.

10. Chiesa R, Astore D, Guzzo G. Visceral artery aneurysms. Ann Vasc Surg 2005; 19: 42–8.

11. Gabelmann A, Gorich J, Merkle EM. Endovascular treatment of visceral artery aneurysms. J Endovasc Ther 2002; 9: 38–47.

12. Tulsyan N, Kashyap VS, Greenberg RK, et al. The endovascular management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. J Vasc Surg 2007; 45: 276–83.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Frank-Peter Pfabe
Asklepios Klinikum Uckermark GmbH
Klinik für Gefäßmedizin
D-16303 Schwedt
Auguststraße 23
E-Mail: f.pfabe@asklepios.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

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:** Tablettenkern: 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.**

9. Sailersymposium

„Gerinnungssymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin“

mit Workshops

der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren
des Landes Steiermark

in Zusammenarbeit mit:

Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie
Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark
Slowenische Gesellschaft für Angiologie

12.–13. Juni 2014, Graz

Akzeptierte Poster-Abstracts in alphabetischer Reihenfolge
(nach Erstautoren)

Kongressorganisation: PD Dr. Thomas Gary, Ass. Dr. Klara Belaj, Graz

Risk Score for Occurrence of Critical Limb Ischemia in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease

*K. Belaj, P. Stockmair, G. Hackl, P. Rief, E. Hafner, P. Eller, M. Brodmann, T. Gary
Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz*

Introduction There are several prediction scores that can be used to identify people at high risk for developing cardiovascular events like myocardial infarction or stroke. Most of them contain typical atherosclerotic risk factors and laboratory parameters.

For critical limb ischemia (CLI), which is a severe complication in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD) and associated with high rates of limb amputation and death, risk estimation algorithms are missing so far. In our study we wanted to develop a score, which can be applied easily in all patients with PAOD, to evaluate the risk of occurrence of CLI.

Methods We included 1000 patients with PAOD who were treated at our clinical department between 2003 and 2007 in a retrospective data analysis to develop the prediction score. Clinical symptoms and Fontaine stage of PAOD, comorbidities, medical treatment, and laboratory parameters were documented. We calculated odds ratios of different possible risk factors for CLI by means of a binary logistic regression analysis.

In a second step we included a total of 1124 patients with PAOD who were treated between 2007 and 2011 to verify our score. By adding together the points of the underlying conditions we calculated the score and evaluated the association of the different score levels with CLI.

Results In the first patient group the strongest risk factors for CLI were age over 75 years (OR 2.0), type II diabetes (OR 3.1), prior myocardial infarction (OR 2.4) and therapy with low molecular weight heparin (2.8). For those conditions we calculated two points each. One point was given for age between 65 and 75 years (OR 1.6) as well as for use of cardiac glycosides (OR 1.9). As statin therapy was associated with an OR of 0.5 we subtracted one point in those patients.

In the second group we could prove that frequency of CLI was significantly higher in patients with a high prediction score.

Conclusion We developed a simple risk stratification scheme, which is based on conditions that can be assessed from medical history, without need of laboratory parameters. This score might help to identify PAOD patients who are at high risk for CLI and might prevent irreversible tissue damage of the affected extremity due to early induced therapy.

Progressive Jugular Vein Thrombosis in Cutaneous Extramedullary Plasmacytoma

*G. Hackl, M. Ratschek, K. Belaj, M. Brodmann, G. Seinoš
Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz*

Introduction A 67-year-old woman with a 5 year history of idiopathic thrombosis in the right internal jugular vein presented at our department with progressive skin lesions in her face, progressive thrombosis in the right internal jugular vein, and a newly found thrombosis in the left internal jugular vein despite sufficient oral anticoagulation. Monoclonal gammopathy of undetermined significance IgG Lambda was diagnosed 5 years prior to admission. Physical examination revealed massive vein convolutes spread from head over neck to the chest. Bone marrow biopsy showed no pathological findings. Magnetic resonance venography showed massive soft tissue expansion in the face with low contrast enhancement infiltrating the wall of superior caval vein and reaching the right atrium in form of a cone. Upon this structure appositional thrombus formation was found. Punch biopsy samples taken from maculous skin lesions in the face clinically suspicious of angiosarcoma revealed vascular malformation without evidence for malignancy. To get a more representative specimen deep biopsy was done. Histology showed a cutaneous plasmacytoma expressing IgG Lambda. Chemotherapy with Dexamethason, Doxorubicin and Bortezomib was scheduled. Before specific treatment was started the patient died of acute heart failure.

The autopsy showed no evidence of acute pulmonary embolism, but tumor thrombi in both jugular veins and the superior caval vein with an extension up to 19 centimetres. In face and neck an extended cutaneous tumor infiltration could be found. The bone marrow showed no evidence of infiltration. Accordingly the patient suffered from a primary cutaneous manifestation of an extramedullary plasmacytoma.

Discussion Cutaneous plasmacytomas are frequently diagnosed in dogs with an excellent prognosis. In humans extramedullary cutaneous plasmacytomas are scarce and little is known about treatment and progression of this malignant plasma cell tumor. Remarkable 5-year survival rates (93–98%) for primary extramedullary plasmacytomas involving skin and lymph nodes were published recently.

To make this rare diagnosis deep tissue biopsy is indispensable which reveals the characteristic pattern of densely packed atypical plasma cells in the absence of coexistent myelomatous bone marrow disease.

Evaluation of Exoseal Vascular Closure Device in Antegrade Approaches

G. Hackl¹, K. Belaj¹, T. Hafner¹, T. Gary¹, H. Deutschmann², M. Brodmann¹

¹Division of Angiology; ²Division of Interventional Radiology, Medical University Graz

Purpose To evaluate the effectiveness and safety of the Exoseal vascular closure device (Cordis Corporation, Bridgewater, NJ) for puncture site closure in antegrade endovascular procedures in peripheral arterial occlusive disease (PAOD) patients. For several years now, arterial closure devices have been successfully applied in the area of the femoral access site for the purpose of hemostasis. Exoseal is a bio-absorbent device based on a plug consisting of polyglycolic acid available in the sizes 5-F, 6-F, and 7-F.

Material and Methods In this retrospective study, a total of 168 consecutive patients who underwent an interventional procedure due to their symptomatic PAOD, were included. In each case, an antegrade peripheral endovascular procedure in Seldinger technique via the common femoral artery using Exoseal 5-F, 6-F or 7-F for access site closure took place. The primary endpoint was a technically successful application of Exoseal. All complications at the access site within 24 hours were registered as secondary endpoint.

Results In a group of 168 patients (64.9% men, average age 71.9 ± 11.9 years), the technical application of Exoseal was successful in the case of 166 patients (98.8%). Within the first 24 hours subsequent to the procedure, 12 complications (7.2%) were recorded. Thereby, 3 pseudoaneurysms (1.8%) and 9 hematomas (5.4%) were objectified. None of the complications required surgical intervention.

Conclusion Exoseal is to be rated safe and efficient with high technical success and acceptable complication rates for access site closure in case of antegrade peripheral endovascular procedures.

The Value of FDG-PET in the Diagnosis of Thromboangiitis obliterans – A Case Series

G. Hackl, R. Milosavljevic, K. Belaj, F. Hafner, T. Gary, R. Lipp, M. Brodmann

Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz

Purpose Thromboangiitis obliterans (TAO) is an inflammatory vascular disease affecting dominantly the vessels of the extremities and is etiologically strongly associated with tobacco consumption. Different imaging techniques are generally used to exclude potential differential diagnoses. We retrospectively investigated the value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) in the diagnosis of TAO.

Methods We retrospectively analyzed all patients with diagnosed TAO between 11/2001 and 11/2003 at our institution who underwent ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic workup. Whole body scans were conducted after a fasting period of at least 6 hours and blood-glucose levels < 180 mg/dl. The primary endpoint was defined as significantly increased vascular FDG uptake. Tracer uptake was visually determined and, in accordance with strength, divided into grade 0 to 3.

Results In total, 10 patients were statistically evaluated. The median patient age at the date of the first ¹⁸F-FDG-PET was 41.5 years. Repetitive FDG-PET imaging was performed in 7 out of 10 patients (70%). The endpoint was objectified in a single of the initial examinations (10%), and in another one out of 7 follow-up scans (14.3%).

One positive [¹⁸F]FDG-PET was observed in the pelvic vessels and the other in the infrapopliteal arteries. Therefore, increased tracer uptake could be observed in 2 examinations on 2 different patients (both with grade 3 tracer uptake) out of 17 conducted [¹⁸F]FDG-PETs in total.

Conclusion The [¹⁸F]FDG-PET was not a suitable investigative procedure for the diagnosis of TAO in the present patient cohort.

Aortic Aneurysm in Giant Cell Arteritis – The value of D-Dimer

F. Hafner, E. Haas, T. Gary, G. Hackl, K. Belaj, P. Rief, J. Fessler, D. Szolar, R. Thonhofer, M. Brodmann

Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz

Introduction Giant cell arteritis (GCA) is an autoimmune disorder affecting medium- and large sized arteries. The most common symptoms are related to ischemic cranial involvement. Nevertheless, asymptomatic aortic involvement may cause aneurysm and dissections. D-Dimer was discussed as a potential biomarker in the evaluation of aortic aneurysms and dissections. The aim of the study was to evaluate D-Dimer and aortic diameters measured by CT-angiography (CTA) in a cohort of GCA patients.

Material and Methods All patients with diagnosed GCA at least 2 years prior to enrolment underwent CTA of the thoracic and abdominal aorta. D-Dimer was assessed in all patients prior to the CT-scans.

Results 119 Patients with GCA (90 female) were included. 103 patients (80 female) were eligible for statistical analysis. Mean age of GCA patients was 74.0 ± 7.9 years, included 54.8 ± 33.8 months after GCA diagnosis. Mean thoracic aortic diameters (values/m² BSA) were 34.41 ± 4.69 mm (19.76 ± 3.16 mm/m²), 28.08 ± 3.67 mm (16.09 ± 2.40 mm/m² BSA) and 25.61 ± 3.37 mm (14.68 ± 2.33 mm/m² BSA) at the ascending aorta (AAT), the aortic arch (ART) and the descending aorta (DAT) respectively. Aortic ectasias, defined as aortic diameter above the 90% quartile of age adjusted reference values were present in 17 GCA patients (16.5%) at the AAT and in 16 patients (15.5%) at the DAT. Abdominal aortic ectasias were present in 31 patients (35.9%). D-Dimer was above the cut-off value of 0.5 mg/l in 62 GCA patients (60.2%). Elevated D-Dimer was present in 11 (64.7%) patients with ectasia of the AAT and in 9 (56.3%) patients with ectasia of the DAT (p = 0.790 and 0.785 respectively). Pulmonary arterial embolism was excluded in all patients by CT-angiography.

Discussion Recent data suggest that the risk developing aortic aneurysms after GCA diagnosis might be overestimated. D-Dimer failed to identify patients at risk for aortic dilatation secondary to giant cell arteritis. Reference values for D-Dimer are to be discussed in such a cohort of elderly patients suffering from a chronic inflammatory disease.

HbA1c und Reobstruktion nach PTA der A. femoralis superficialis bei Diabetes mellitus Typ 2

P. Rief, K. Belaj, P. Eller, F. Hafner, G. Hackl, M. Brodmann, T. Gary

Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Diabetes mellitus ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. HbA1c ist der etablierte Parameter bei der Diagnosestellung sowie im Verlauf des Diabetes zur Kontrolle des Therapieerfolges. Atherosklerotische Läsionen in der Arteria femoralis superficialis sind von großer praktischer Bedeutung, da diese nach endovaskulärer Therapie eine hohe Reobstruktionsrate aufweisen.

Das Ziel unserer Untersuchung war die Evaluierung der Entstehung einer Reobstruktion nach PTA der Arteria femoralis superficialis in Abhängigkeit der HbA1c-Werte bei Diabetikern sowie Nicht-Diabetikern.

Material und Methoden Eingeschlossen wurden insgesamt 218 Patienten (130 [59,6 %] Männer, 88 [40,4 %] Frauen), davon wurden

159 Patienten mit PTA und 59 mit PTA und sekundärer Stentimplantation der A. femoralis superficialis behandelt. Der HbA1c-Wert wurde am Tag vor der Intervention bestimmt. Die Reobstruktion wurde nach 3, 6 und 12 Monaten mittels Duplex-Sonographie ermittelt, ein hämodynamisch relevanter Stenosegrad wurde mit >50%iger Obstruktion festgelegt.

Ergebnisse Als Indikation für die Intervention bestand bei 41 Patienten eine kritische Extremitätenischämie, bei 177 eine limitierende Claudicatio intermittens (PAVK IIB).

Bei 115 Patienten (52,8 %) war ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert, bei 198 (90,8 %) lag eine arterielle Hypertonie als Risikofaktor vor.

Insgesamt entwickelten 55 Patienten eine Reobstruktion im PTA-Gebiet innerhalb eines Jahres.

Bei den Patienten, die eine Reobstruktion entwickelten, betrug der HbA1c-Wert im Median 5,9 % (25. und 75. Perzentile 5,7–6,4), ohne Reobstruktion 5,8 % (25. und 75. Perzentile 5,5–6,6). Der Unterschied zwischen diesen Werten war nicht signifikant (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,1$).

Schlussfolgerung Nach Leitlinien wird bei Diabetikern ein HbA1c-Zielwert von < 6,5 % angestrebt. Ob eine intensive Senkung eine Risikoreduktion in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko bedeutet, wird in aktuellen Studien kontrovers diskutiert.

In unserem Patientengut lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei < 6 %, ein signifikanter Unterschied bezüglich der Reobstruktion nach PTA konnte nicht gezeigt werden. Eine weitere Intensivierung der antidiabetischen Therapie bei Diabetikern mit manifester Atherosklerose im Bereich der unteren Extremitäten und stattgehabter PTA – um eine Senkung der HbA1c-Werte < 6 % zu erreichen – scheint keinen relevanten Einfluss auf eine längere Offenheitsrate im PTA-Gebiet zu haben.

Elevated Blood Urea Nitrogen is Associated with CLI in PAOD Patients

P. Rief, K. Belaj, M. Pichler, G. Schilcher, F. Hafner, G. Hackl, P. Eller, M. Brodmann, T. Gary

Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz

Background Chronic kidney disease is not only a vascular endpoint in atherosclerosis patients, but also accelerates atherosclerosis per se, thus leading to a vicious cycle. We therefore investigated the association of blood urea nitrogen (BUN) with the co-existence of critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease (PAOD) patients after exclusion of hemodialysis patients.

Methods and Findings We evaluated 1521 PAOD patients without hemodialysis treated at our institution from 2005 to 2010. BUN was measured and the cohort was divided into tertiles according to the BUN. An optimal cut-off value for the continuous BUN was calculated by applying a receiver operating curve analysis to discriminate between CLI and non-CLI.

In our cohort occurrence of CLI significantly increased with an increase in BUN (13.1% in the 1st tertile, 18.7% in the 2nd tertile, 29.0% in the 3rd tertile, p for trend < 0.001). As an optimal cut-off a BUN of 17.7 mg/dl was identified. Two groups were categorized, 1 containing 636 patients (BUN < 17.7) and a 2nd group with 885 patients (BUN > 17.7). CLI was more frequent in BUN > 17.7 patients (342 [38.6%]) compared to BUN < 17.7 patients (134 [21.1%], $p < 0.001$), as were prior myocardial infarction (45 [5.1%] vs. 15 [2.4%], $p = 0.007$) and congestive heart failure (86 [9.7%] vs. 31 [4.9%], $p < 0.001$). A BUN > 17.7 was associated with an OR of 1.6 (95%-CI: 1.3–1.9, $p < 0.001$) for CLI even after adjustment for other established vascular risk factors like age > 75 years and type 2 diabetes.

Conclusions An increased BUN is significantly associated with a high risk for CLI and other vascular endpoints. The BUN is an easily determinable, broadly available and cheap marker, which could be used to highlight patients at high risk for vascular endpoints.

Eliquis® Apixaban



Rückerstattet
(RE1)

zur Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

Interesse an einem
Eliquis Gespräch?

www.pfizer.at/Tele-Detailing



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 EEL, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 3PH, 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-020-14/1/11.03.2014; 432AT14PR00979-02, 03/2014



Bristol-Myers Squibb



www.eliquis.at

News-Screen

S. Steiner

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

■ Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism

Meyer G et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–11.

Abstract

Background: The role of fibrinolytic therapy in patients with intermediate-risk pulmonary embolism is controversial.

Methods: In a randomized, double-blind trial, we compared tenecteplase plus heparin with placebo plus heparin in normotensive patients with intermediate-risk pulmonary embolism. Eligible patients had right ventricular dysfunction on echocardiography or computed tomography, as well as myocardial injury as indicated by a positive test for cardiac troponin I or troponin T. The primary outcome was death or hemodynamic decompensation (or collapse) within 7 days after randomization. The main safety outcomes were major extracranial bleeding and ischemic or hemorrhagic stroke within 7 days after randomization.

Results: Of 1006 patients who underwent randomization, 1005 were included in the intention-to-treat analysis. Death or hemodynamic decompensation occurred in 13 of 506 patients (2.6%) in the tenecteplase group as compared with 28 of 499 (5.6%) in the placebo group (odds ratio, 0.44; 95% confidence interval, 0.23 to 0.87; $P = 0.02$). Between randomization and day 7, a total of 6 patients (1.2%) in the tenecteplase group and 9 (1.8%) in the placebo group died ($P = 0.42$). Extracranial bleeding occurred in 32 patients (6.3%) in the tenecteplase group and 6 patients (1.2%) in the placebo group ($P < 0.001$). Stroke occurred in 12 patients (2.4%) in the tenecteplase group and was hemorrhagic in 10 patients; 1 patient (0.2%) in the placebo group had a stroke, which was hemorrhagic ($P = 0.003$). By day 30, a total of 12 patients (2.4%) in the tenecteplase group and 16 patients (3.2%) in the placebo group had died ($P = 0.42$).

Conclusions: In patients with intermediate-risk pulmonary embolism, fibrinolytic therapy prevented hemodynamic decompensation but increased the risk of major hemorrhage and stroke. (Funded by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique in France and others; PEITHO EudraCT number, 2006-005328-18; ClinicalTrials.gov number, NCT00639743).

Kommentar

Lungenembolien zählen zu den häufigsten kardiovaskulären Notfällen und können sich klinisch sehr unterschiedlich präsentieren. Etwa ein Fünftel der Patienten fällt in eine intermediäre Risikogruppe, die sich zwar initial hämodynamisch stabil präsentiert, aber Zeichen einer Rechtsherzbelastung (bestimmt durch Herz-Echo, CT oder Laborwerte) aufweist. Bislang war unklar, ob hier eine fibrinolytische Therapie additiv zur Standard-Antikoagulation mit Heparin einen Nutzen in

Bezug auf die Entwicklung eines Rechtsherzversagens bzw. einer Kreislaufinstabilität bringt. Diese Frage wurde in der doppelblinden, randomisierten PEITHO-Studie an 1006 Patienten mit akuter Lungenembolie in 13 europäischen Ländern untersucht. Zwar konnte in der Behandlungsgruppe mit Tenecteplase (einmaliger, gewichtsadaptierter intravenöser Bolus) und Heparin im Vergleich zu Heparin alleine eine Reduktion des primären Endpunktes (Tod oder hämodynamische Dekompensation nach 7 Tagen) erreicht werden. Die 56%-Risikoreduktion war in erster Linie durch eine Verminderung von Kreislaufkomplikationen bedingt, kein Unterschied ergab sich für die Zahl der Todesfälle. Allerdings kam es in der Fibrinolyse-Gruppe zum vermehrten Auftreten von Blutungskomplikationen inklusive einer Zunahme von intrakraniellen Blutungen. Eine höhere Blutungsrate zeigte sich insbesondere bei älteren Patienten > 75 Jahre. Hier könnte eventuell eine Dosisreduktion des Fibrinolytikums zielführend sein, dies wurde aber in der PEITHO-Studie nicht untersucht.

Praxisrelevanz

Eine fibrinolytische Therapie bei hämodynamisch stabilen Patienten mit akuter Lungenembolie und Rechtsherzbelastung zeigt zwar einen Nutzen in Hinblick auf die Verhinderung einer anschließenden hämodynamischen Verschlechterung, doch kommt es auch vermehrt zur Blutungskomplikationen. Daher kann keine allgemeine Empfehlung zur Fibrinolyse in diesem Patientenkollektiv ausgesprochen werden. Es muss weiterhin eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

◆ ◆ ◆

■ A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

Bhatt DL et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–11.

Abstract

Background: Prior unblinded studies have suggested that catheter-based renal-artery denervation reduces blood pressure in patients with resistant hypertension.

Methods: We designed a prospective, single-blind, randomized, sham-controlled trial. Patients with severe resistant hypertension were randomly assigned in a 2:1 ratio to undergo renal denervation or a sham procedure. Before randomization, patients were receiving a stable antihypertensive regimen involving maximally tolerated doses of at least three drugs, including a diuretic. The primary efficacy end point was the change in office systolic blood pressure at 6 months; a secondary efficacy end point was the change in mean 24-hour ambulatory systolic blood pressure. The pri-

mary safety end point was a composite of death, end-stage renal disease, embolic events resulting in end-organ damage, renovascular complications, or hypertensive crisis at 1 month or new renal-artery stenosis of more than 70% at 6 months.

Results: A total of 535 patients underwent randomization. The mean ($\pm$ SD) change in systolic blood pressure at 6 months was -14.13 ± 23.93 mmHg in the denervation group as compared with -11.74 ± 25.94 mmHg in the sham-procedure group ($P < 0.001$ for both comparisons of the change from baseline), for a difference of -2.39 mmHg (95% confidence interval [CI], -6.89 to 2.12 ; $P = 0.26$ for superiority with a margin of 5 mm Hg). The change in 24-hour ambulatory systolic blood pressure was -6.75 ± 15.11 mmHg in the denervation group and -4.79 ± 17.25 mmHg in the sham-procedure group, for a difference of -1.96 mmHg (95% CI, -4.97 to 1.06 ; $P = 0.98$ for superiority with a margin of 2 mmHg). There were no significant differences in safety between the two groups.

Conclusions: This blinded trial did not show a significant reduction of systolic blood pressure in patients with resistant hypertension 6 months after renal-artery denervation as compared with a sham control. (Funded by Medtronic; SYMPPLICITY HTN-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01418261).

Kommentar

Die katheterbasierte renale Sympathikusablation/Denervation zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie erzielte in ersten, kleineren Studien sehr gute Ergebnisse in Hinblick auf eine Blutdrucksenkung. Weiters wurden auch andere, nicht mit dem Blutdruck assoziierte positive Effekte (auf Schlafapnoe, Herzrhythmusstörungen, Glukosestoffwechsel, arterielle Gefäßsteifigkeit) postuliert. Vor diesem Hintergrund waren die negativen Ergebnisse der ersten, randomisierten Studie mit „Scheinoperation“ besonders überraschend. In die SYMPPLICITY-HTN-3-Studie wurden 535 Patienten eingeschlossen, die trotz mehrfach-antihypertensiver Therapie (im Schnitt über 5 Medikamente, Diuretikum verpflichtend) erhöhte Blutdruckwerte sowohl bei der Messung in der Arztpraxis (> 160 mmHg systolisch) als auch in der 24-h-Blutdruckmessung aufwiesen. Es erfolgte eine 2:1-Randomisierung und 364 Patienten erhielten tatsächlich eine renale Denervation. In beiden Gruppen kam es zu einem Absinken des Blutdrucks im Beobachtungszeitraum, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde (systolische Blutdruckdifferenz zwischen den Gruppen: 2,4 mmHg, 95 %-CI $-6,89$ – $2,12$ mmHg, $p = 0,26$). Dieses Ergebnis spricht auch für die sehr gute medikamentöse Betreuung im Rahmen der Studie. Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, in der die renale Denervation überlegen war. In Bezug auf die Sicherheit des Eingriffs gab es keine Unterschiede für Komplikationen zwischen den Gruppen.

Zeitgleich wurden im Rahmen des Jahreskongresses des American College of Cardiology Daten aus dem großen Simplicity-Register (ohne Kontrollgruppe) zur renalen Sympathikusblockade präsentiert. Bei > 1000 Patienten lagen bereits Daten aus der 6-Monats-Nachbeobachtung vor und hier zeigte sich, dass die Blutdrucksenkung vom Ausgangswert abhängig

war. Die Hälfte der Patienten hatte einen Ausgangsblutdruck > 160 mmHg systolisch, hier sank der Blutdruck im Schnitt nach 6 Monaten um 21,6 mmHg, während Patienten mit niedrigerem Ausgangswert nur einen geringen oder keinen Effekt hatten. Interessanterweise war der im Register beobachtete Effekt deutlich höher als in der randomisierten Studie. Als mögliche Ursachen werden die höhere Expertise der teilnehmenden Zentren bzw. auch unterschiedliche Patientenkollektive diskutiert.

Praxisrelevanz

Nach den enttäuschenden Ergebnissen der SYMPPLICITY-HTN-3 Studie ist der künftige Stellenwert der renalen Denervation in der Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie fraglich. Potenzielle Patienten sollten über die negativen Studienergebnisse informiert werden. Weitere Behandlungen sollten im Rahmen von Registern oder in Studien erfolgen, um mehr Informationen über die Effektivität des Verfahrens zu gewinnen.



■ Changes in coffee intake and subsequent risk of type 2 diabetes: three large cohorts of US men and women

Bhupathiraju SN et al. Diabetologia 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Aims/Hypothesis: Coffee and tea consumption has been associated with a lower type 2 diabetes risk but little is known about how changes in coffee and tea consumption influence subsequent type 2 diabetes risk. We examined the associations between 4 year changes in coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes in the subsequent 4 years.

Methods: We prospectively followed 48,464 women in the Nurses' Health Study (NHS; 1986–2006), 47,510 women in NHS II (1991–2007) and 27,759 men in the Health Professionals Follow-up Study (HPFS; 1986–2006). Diet was assessed every 4 years using a validated food-frequency questionnaire. Self-reported cases of incident type 2 diabetes were validated by supplementary questionnaires.

Results: During 1,663,319 person-years of follow-up, we documented 7,269 cases of incident type 2 diabetes. Participants who increased their coffee consumption by more than 1 cup/day (median change = 1.69 cups/day) over a 4 year period had an 11% (95%-CI: 3%, 18%) lower risk of type 2 diabetes in the subsequent 4 years compared with those who made no changes in consumption. Participants who decreased their coffee intake by more than 1 cup/day (median change = -2 cups/day) had a 17% (95%-CI: 8%, 26%) higher risk for type 2 diabetes. Changes in tea consumption were not associated with type 2 diabetes risk.

Conclusions/Interpretation: Our data provide novel evidence that increasing coffee consumption over a 4 year period is associated with a lower risk of type 2 diabetes, while decreasing coffee consumption is associated with a higher risk of type 2 diabetes in subsequent years.

Kommentar

In mehreren rezenten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein mäßiger Kaffeeconsum wahrscheinlich keine schädlichen Wirkungen, sondern im Gegenteil positive Effekte im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, neurodegenerative Erkrankungen und Diabetesrisiko zu haben scheint. In dieser Analyse von Daten aus 3 großen prospektiven Beobachtungsstudien wurde diese Evidenz nun dahingehend erweitert, dass durch wiederholte Befragungen der Teilnehmer der Effekt von Änderungen im Kaffeeconsum untersucht werden konnte. Das Studiendesign ist insbesondere interessant, da randomisierte Studien im Bereich der Ernährung kaum oder nur sehr schwer durchführbar sind.

Teilnehmer, die über einen Zeitraum von 4 Jahren ihren Kaffeekonsum erhöht hatten, hatten in den folgenden 4 Jahren ein um 11 % geringeres Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, im Vergleich zu Personen, die ihren Konsum nicht geändert hatten. Personen, die im Schnitt 3 oder mehr Tassen koffeinierten

Kaffee pro Tag tranken und ihren Konsum nicht veränderten, hatten ein um 37 % geringeres Risiko, einen Diabetes zu entwickeln als Personen, die kaum Kaffee zu sich nahmen.

Praxisrelevanz

Die Studie gibt wieder einen Hinweis für protektive Effekte von Kaffee konsum in Bezug auf das Diabetesrisiko. Allerdings sind die genauen Mechanismen weiterhin unklar und sollten in weiteren Studien untersucht werden, bevor diesbezügliche Empfehlungen abgeleitet werden können.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 33

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

Abgabe: 10 mg, 15 mg, 20 mg. **Wirkstoff:** 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** 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 venöser Thromboembolien (VTE) 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 Nierenfunktioneinschränkung (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 Fehls 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 Dosisempfehlungen 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

ELVeS Radial™: Minimal-invasives Laserverfahren von biolitec zur schonenden Behandlung von Varizen

Insuffiziente Venen

Das ELVeS Radial™-System ist ein vielseitiges, leicht einsetzbares System für die endovenöse Behandlung verschiedener Varizenformen, insbesondere bei Risikopatienten.

Die kurze und schmerzarme Möglichkeit, Krampfadern zu entfernen, erfolgt in Lokalanästhesie und ist nach einer Behandlungsdauer von lediglich 30–45 Minuten abgeschlossen. Über eine kleine Punktionsstelle wird die Faser direkt in die zu therapierende Vene eingeführt. Die atraumatische Faserspitze bietet eine ideale Gleitfähigkeit für ein sicheres Vorschieben innerhalb der Vene. Durch die geringe Eindringtiefe des Lasers (1470 nm), mit dessen Hilfe die Venen verschlossen werden, kommt es weder zu Missempfinden noch zu Hautverbrennungen und das umliegende Gewebe wird nicht bestrahlt. Die patentierte Radial®-Faser ist die erste radial abstrahlende Laserfaser weltweit, die zur endovenösen Laserbehandlung der Vena saphena magna und der Vena

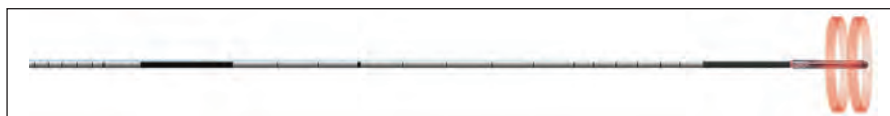


Abbildung 1: Radial 2ring™-Faser

saphena parva bei Patienten mit Veneninsuffizienz eingesetzt wird. Die Lasertherapie eröffnet somit die Möglichkeit, patientenkomfortabel und schmerzfrei zu behandeln, sodass der Patient sofort wieder in der Lage ist, seine gewohnten Aktivitäten aufzunehmen.

Gute Resultate durch unterschiedliche Fasern

Die Entwicklung der beiden Fasern ELVeS Radial 2ring™ und ELVeS Radial slim™ setzt neue Standards bei minimal-invasiven Lasertherapien. Sie wurden entwickelt, um das gewaltige Potenzial der endovenösen Laserbehandlung optimal auszuschöpfen. Medizinern erlaubt sie eine noch präzisere Arbeitsweise und eine bessere Kontrolle während des Eingriffs.

Bei der Radial 2ring™-Faser wird die Laserenergie in zwei Phasen im Abstand von 6 mm aufgeteilt, um bei gleicher Leistung eine geringere Energiedichte zu erzielen, wodurch die behandelte Vene noch homogener bestrahlt

wird. Die zweiphasige Abstrahlung mit dieser Faser ist die beste Wahl für gute Resultate, nicht nur für langjährige Anwender, sondern auch für unerfahrene, die eine effiziente, sichere und einfache Technik schätzen.

Die ELVeS Radial slim™-Faser optimiert den minimal-invasiven Eingriff durch ihren äußerst geringen Durchmesser. Die Faser ist extrem vielseitig und wurde zur Behandlung der venösen Insuffizienz von Perforansvenen und Seitenästen entwickelt. Sie kann mithilfe einer einfachen 16G-Kanüle in die Vene eingeführt werden. Auch komplizierte anatomische Strukturen und Stripping-Rezidive können problemlos behandelt werden.

Weitere Informationen:

biolitec AG

Jörn Gleisner

Otto-Schott-Straße 15

D-07745 Jena

E-Mail: joern.gleisner@biolitec.com

<http://www.info-krampfadern.de>



Pridax®: Schritt für Schritt bei PAVK

Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadien III und IV nach Fontaine, wenn eine lumenenerweiternde Therapie nicht möglich oder erfolglos ist



Gute Gründe, sich für eine Therapie mit Pridax zu entscheiden:

Hochwirksam

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

Einfach in der Anwendung

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

- ✓ geringerer Arbeitsaufwand
- ✓ weniger Fehlerquellen
- ✓ erhöhte Sicherheit

Mit bester Empfehlung

Sehr hoher Grad an Evidenz und Empfehlung für Prostaglandin E₁, wenn eine Revaskularisation nicht möglich ist

- ESC-Leitlinien 2011 [6]
- Deutsche Leitlinien 2009 [7]
- Inter-Society-Konsensus (TASC II) 2007 [8]
- ACC/AHA 2005 [9]

Literatur:

1. Creutzig A, et al. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E₁ studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004; 33: 137–44.
2. Stiegler H, et al. Placebokontrollierte, doppelblinde Studie zu Wirksamkeit von i.v. Prostaglandin E₁ bei Diabetikern mit AVK im Stadium IV. *Vasa* 1992; 21 (Suppl 35): 164–6.
3. Trübsenstein G, et al. Intravenous prostaglandin E₁ versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease – a controlled randomised multicenter study. *Vasa* 1989; (Suppl 28): 44–9.
4. Diehm C, et al. (Hrsg) Prostaglandin E₁. Springer Verlag, Heidelberg, 1988; 133–43.
5. Balzer K, et al. Efficacy and tolerability of intra-arterial and intravenous prostaglandin E₁ infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. *Vasa* 1989; (Suppl 28): 31–8.
6. Tendera M, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
7. Lawall H, et al. Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). AWMF-Register Nr. 065/003, 2009; 55 ff. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html> (Zuletzt gesehen: 13.4.2014).
8. Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1–S70.

9. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463–e654. Die genannten klinischen Untersuchungen wurden mit PGE₁ in α -Cyclodextrin durchgeführt.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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 lumenenerweiternde 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 Hirnödeme, Nierenfunktionsstörungen (Oligo-Anurie) und Hyperhydratation. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Prostaglandine, ATC-Code: C01EA01 **Packungsgrößen:** 10 Ampullen zu 1 ml. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** Yellow-Box, RE1 **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Österreich. **Stand der Fachkurzinformation:** 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.**

Schritt für Schritt bei **PAVK**

GPB-PR1 131006

- Amputationen verhindern ¹
- Ulcera-Abheilung fördern ^{2,3}
- Gehstrecken zurückerobern ⁴
- Ruheschmerz ruhig stellen ^{3,4}
- Ins Stadium IIb zurückführen ^{4,5}
- Die Chance geben!

Fachkurzinformation siehe
gegenüberliegende Seite


Pridax®
Prostaglandin E1
bei PAVK



 Gebro Pharma

Auch für Risikopatienten gilt: Xarelto® ist ein effektives Monotherapeutikum bei venösen Thromboembolien

Deutlich weniger schwere Blutungen bei fragilen und onkologischen Patienten im Vergleich zu Enoxaparin/VKA

In der gepoolten Analyse der EINSTEIN-TVT- (tiefe Venenthrombose-) und der EINSTEIN-PE- (Pulmonalembolie-) Studie [1] zeigte Xarelto® an über 8000 Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Kombination aus initial subkutan injiziertem Enoxaparin gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) neben einer Nicht-Unterlegenheit in der Wirksamkeit (symptomatische VTE-Rezidive) eine signifikante Reduktion schwerer Blutungsereignisse um 46 % (40 Ereignisse unter Xarelto® und 72 Ereignisse unter Enoxaparin/VKA; $p = 0,002$). Speziell intrakranielle und retroperitoneale Blutungen wurden unter Xarelto® deutlich weniger verzeichnet.

Dieses signifikant bessere Nutzen-Risiko-Profil bestätigte sich auch in der Subgruppe der fragilen Patienten (Alter > 75 Jahre und/oder $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}^*$ und/oder Gewicht $\leq 50 \text{ kg}$). 19 % ($n = 1573$) aller Patienten der EINSTEIN-TVT- und der EINSTEIN-PE-Studie wurden als fragil eingestuft. Wie erwartet, war in dieser Gruppe das VTE-Risiko höher als in der Gruppe nicht-fragiler Patienten, wobei zwischen den Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied gesehen wurde.

* Patienten mit $\text{CrCl} 15\text{--}49 \text{ ml/min}$: Dosisreduktion von $20 \text{ mg } 1 \times \text{tägl.}$ auf $15 \text{ mg } 1 \times \text{tägl.}$ dann in Erwägung ziehen, wenn abgeschätztes Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und PE. Anwendung mit Vorsicht bei Patienten mit $\text{CrCl } 15\text{--}29 \text{ ml/min}$.

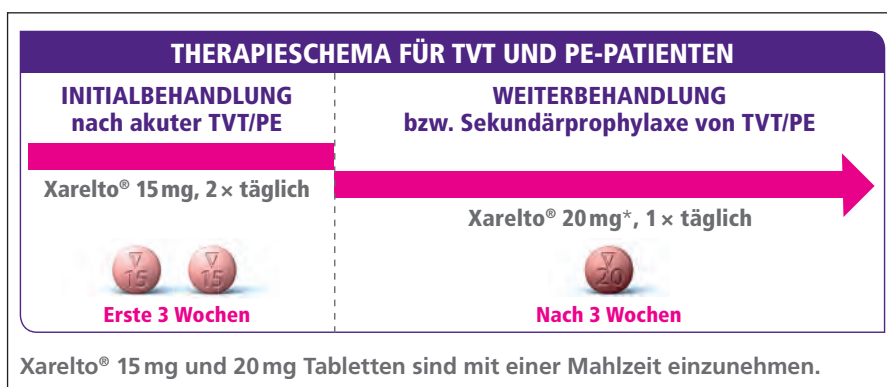


Abbildung 1: Therapieschema für TVT- und PE-Patienten.

Unter Xarelto® ergab sich vs. Enoxaparin/VKA aber eine relative Risikoreduktion für schwere Blutungen von 73 % (10 vs. 35 Ereignisse).

Ähnliches galt auch für Patienten mit aktivem Malignom bereits am Beginn oder entwickelt im Verlauf der EINSTEIN-TVT- und der EINSTEIN-PE-Studie. Bei den knapp 600 Patienten zeigte sich unter Xarelto® vs. Enoxaparin/VKA bei vergleichbarer Wirksamkeit eine relative Risikoreduktion von 47 % für schwere Blutungsereignisse.

Unter Xarelto® ist zudem kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring nötig

und es sind keine Ernährungseinschränkungen zu beachten.

Literatur:

1. Prins MH, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Mag. Michaela Hack

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

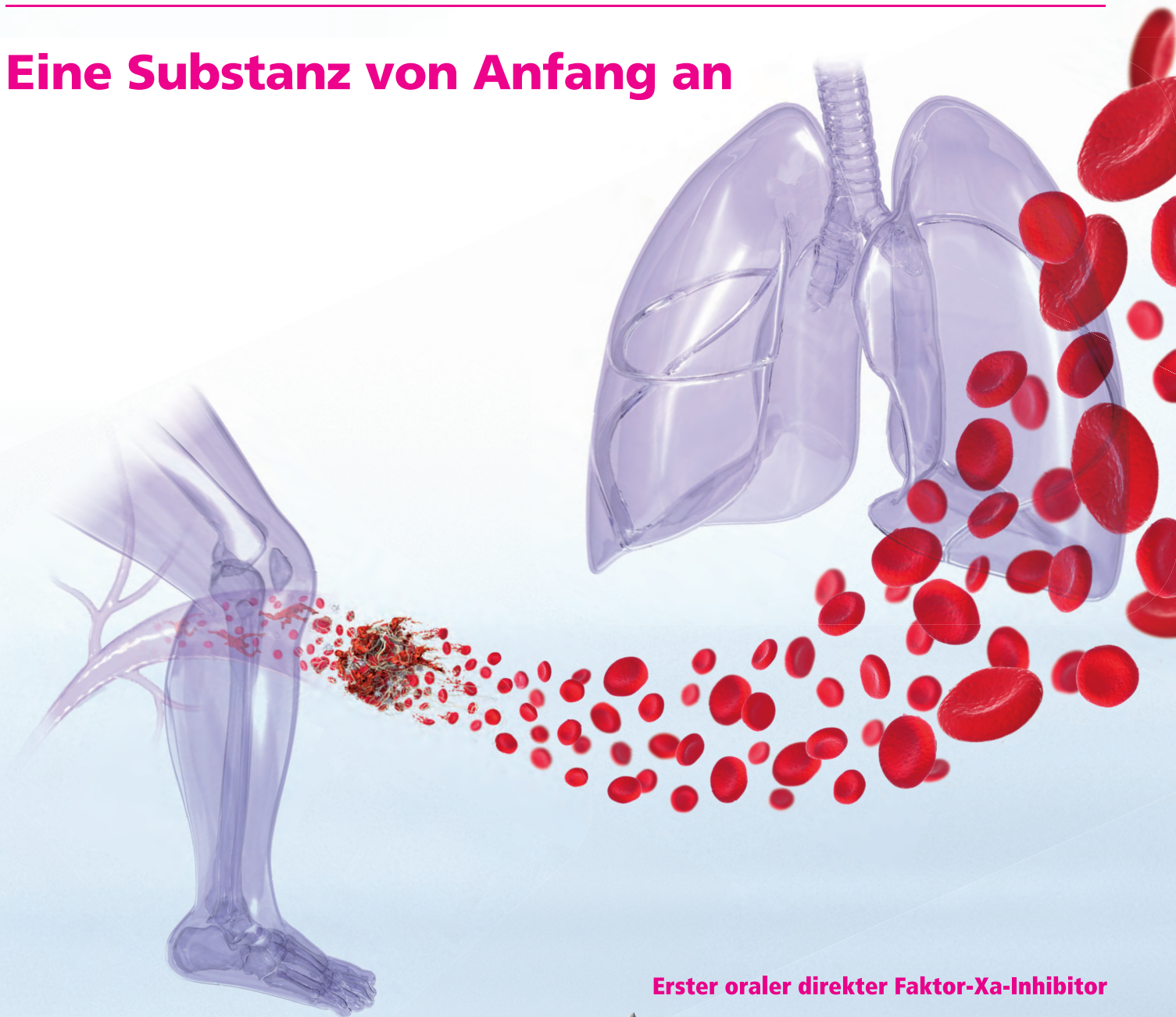
E-Mail: michaela.hack@bayer.com



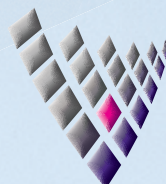
Science For A Better Life

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 28

Dosierung siehe Fachinformation 15 mg und 20 mg Tabletten
1312.0367.L.GM.Xarelto

Apixaban (Eliquis®): Subanalyse zur Qualität der INR-Kontrolle in ARISTOTLE

Für die große ARISTOTLE-Studie liegen nun die Ergebnisse einer prä-spezifizierten Subanalyse vor, die den Nutzen von Apixaban gegenüber Warfarin in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Kontrolle in der Warfarin-Gruppe untersuchte.

Apixaban ist ein direkter oraler Faktor-Xa-Hemmer mit einer linearen Pharmakokinetik. Im Unterschied zu Vitamin-K-Antagonisten ist eine Titration oder routinemäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit (INR-Monitoring) nicht erforderlich.

In ARISTOTLE [1] wurden mehr als 18.000 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (und einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall) randomisiert mit Apixaban (5 mg 2× tgl.*) oder Warfarin (INR 2–3) behandelt. Es konnte für Apixaban gegenüber Warfarin eine signifikante Reduktion im primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) gezeigt werden; zugleich traten unter Apixaban signifikant weniger schwere Blutungen auf. Zudem konnte auch die Gesamtmortalität unter Apixaban signifikant reduziert werden.

INR-Kontrolle

Die Qualität der INR-Kontrolle unter Vitamin-K-Antagonisten ist ein wesentlicher Prädiktor für das klinische Outcome. Ein Maß für die Qualität der INR-Einstellung ist die Zeit, die ein Patient im INR-Zielbereich (INR 2–3) verbringt, die so genannte „Time in Therapeutic Range“ (TTR). Dieser Wert unterliegt im klinischen Alltag einer großen Schwankungsbreite; in ARISTOTLE lag er im Median bei 66 %. Eine Subanalyse

[2] untersuchte nun, ob das Wirksamkeits- oder Sicherheitsergebnis in der Studie von der TTR in der Warfarin-Gruppe abhängig war. Dazu wurde die TTR für jeden einzelnen Patienten im Warfarin-Arm ermittelt. Die ersten 7 Tage nach Randomisierung, Zeiträume allfälliger Therapieunterbrechungen, sowie die Zeit ab 2 Tage nach Therapieende wurden dabei nicht berücksichtigt. Patienten, für die < 2 INR-Messungen vorlagen, wurden ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen.

Aus den gewonnenen Werten wurde in einer Modellrechnung für jedes Studienzentrum aus dem Durchschnitt der TTR-Daten der dort behandelten Patienten ein eigener Zentrums-TTR-Wert (cTTR) ermittelt, der danach wiederum allen dem jeweiligen Zentrum zugeordneten Patienten zugeteilt wurde.

Die cTTR-Werte wurden schließlich in Quartile (gereiht von niedrigster bis höchster cTTR) eingeteilt und den jeweiligen Ergebnissen in den Studienendpunkten gegenübergestellt. Die Quartile wurden so gewählt, dass die Anzahl der darin enthaltenen Patienten jeweils ungefähr gleich war.

Der in ARISTOTLE erzielte Behandlungseffekt für Apixaban vs. Warfarin im Hinblick auf den primären Endpunkt war in jedem dieser Quartile konsistent sichtbar. Obwohl bei Zentren mit exzellenter Qualität der Warfarin-INR-Kontrolle (höchste cTTR) eine Tendenz zu einer Abschwächung des Effekts zu beobachten war, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Quartilen festgestellt werden. Ebenso verhielt es sich mit den schweren Blutungen, und auch in der Gesamtmortalität unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den einzelnen Quartilen nicht signifikant voneinander.

Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass Apixaban gegenüber Warfarin unabhängig von der zentren-

bezogenen Qualität der INR-Kontrolle der Warfarin-Patienten jedenfalls wirksamer und besser verträglich war.

Eliquis® (Apixaban) ist im gelben Bereich des Erstattungskodex gelistet (RE1) [3] und wird zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren erstattet:

- vorausgegangener Schlaganfall
- transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
- symptomatische Herzinsuffizienz ≥ NYHA-Klasse II
- Alter ab 75 Jahre
- Alter ab 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen:
 - Diabetes mellitus
 - koronare Herzerkrankung oder
 - arterielle Hypertonie

Literatur:

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–2.
2. Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 2166–76.
3. Erstattungskodex, Stand August 2013.

Weitere Informationen:

Pfizer Corp. Austria Ges.m.b.H.
Dr. Patricia Tschabitscher
 A-1210 Wien
 Floridsdorfer Hauptstraße 1
 E-Mail: patricia.tschabitscher@pfizer.com

Bristol-Myers Squibb Ges.m.b.H.
Mag. (FH) Sabine Sauerstingl
 A-1200 Wien
 Handelskai 92
 E-Mail: sabine.sauerstingl@bms.com

* Eine reduzierte Dosierung (2,5 mg 2× täglich) wurde Patienten verabreicht, die mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien aufwiesen: Alter ab 80 Jahre, Gewicht bis 60 kg, Serum-Kreatinin ab 1,5 mg/dl.

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen

– Unsere e-Journals stehen als **PDF-Datei** (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen **e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPads** funktionsfähig.

– **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („**Double-Opt-In**“).

– Ihre **Daten** werden von uns vertraulich behandelt und **nicht an Dritte** weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewählten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

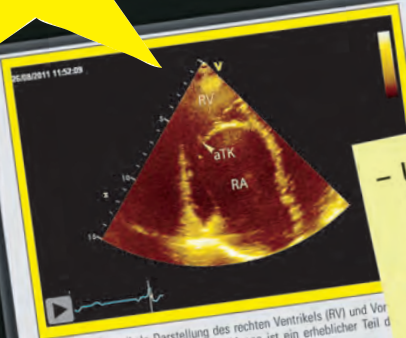


Abbildung 5: Apikale Darstellung des rechten Ventrikels (RV) und Vorhofs. Durch die Verlagerung der Trikuspidalklappe ist ein erheblicher Teil des Ventrikels atrialisiert. aTK = anteriores Trikuspidalsegel.

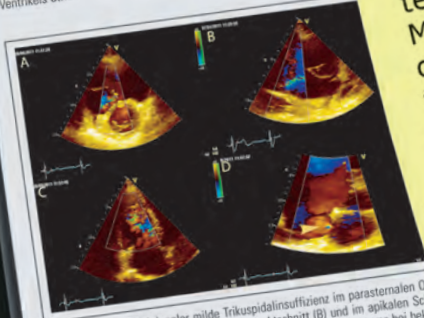


Abbildung 7: Im Farbdoppler milde Trikuspidalinsuffizienz im parasternalen Querschnitt (A), im rechtsventrikulären Einflusstraktschnitt (B) und im apikalen Schnitt (C). Turbulenter Farbdopplerfluss im Bereich des interatrialen Septums bei bekanntem kleinen ASD II (D).

des Mitrals- und Trikuspidalansatzes 0,8 cm/m². Das septale Trikuspidalsegel ist mit dem Septum verwachsen und verformt.

- Das anteriore Trikuspidalsegel hat einen normalen Ursprung, ist jedoch extrem elongiert und imponiert typischerweise als „Schiffsegel“.
- Ein erheblicher Anteil des rechten Vorhofs ist durch die Verlagerung der Trikuspidalklappe atrialisiert.

Die Veränderungen sind in der apikalen Darstellung des rechten Ventrikels besonders gut zu erkennen (Abb. 5). Die Beurteilung der rechtsventrikulären Kontraktilität ist in diesem Fall nicht einfach. Neue Techniken wie die Strain-Analyse können dabei hilfreich sein. In Abbildung 6 ist der longitudinale Strain des rechtsventrikulären Abschlusses dargestellt, wobei die Werte im Normbereich liegen. Entsprechend ist jedoch der Anteil des verbleibenden rechtsventrikulären Auswurfs (< 35 % mit einem ungünstigen Outcome) reduziert.

Die Veränderungen an der Trikuspidalklappe sind in der Regel mit einer Trikuspidalinsuffizienz unterschiedlichen Aus-

maßes (Abb. 7 A–C). Bei M. Ebstein sind ausbleichende kardiologische Pathologien, insbesondere ein ASD (oder PFO), gelegentlich auch ein VSD, ein Mitralklappenprolaps oder ein Reizleitungssyndrom, nicht ungewöhnlich. Auch über eine begleitende Non-Compaction-Kardomyopathie wird berichtet. Ein weiterer Patient war bereits ein kleiner ASD verzeichnet, welcher in Form und Ausmaß einer Trikuspidalinsuffizienz im Bereich des Vorhofs zum Ausdruck kam (Abb. 8 D).

Alt: In Zukunft wird die 3D-Echokardiographie möglicherweise neue Einblicke in das Krankheitsbild des M. Ebstein eröffnen. Die Bestimmung der rechtsventrikulären Volumina und Auswurfleistung sind mit dieser Methode möglich geworden.

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Produktlinie Antikoagulanzen



Kompetente Diagnostik von Antikoagulanzen

VKA



**PT-INR
Testreihe**

Apixaban (Eliquis®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Fondaparinux (Arixtra®)
Heparine (UFH, LMWH)



**Anti-FXa
Testreihe**

Direkte
Thrombin-
Inhibitoren



**ECA
Testreihe**

iHemOStasis App



Available on the
App Store

On iPad only

-  Spezifische Tests für alle Antikoagulanzen
-  Automatisiert
-  Notfalltauglich


Stago
AUSTRIA

Die Hämostase steht bei uns im Mittelpunkt

Stago Österreich GmbH
Wienerbergstraße 11
1100 Wien
Österreich
Tel: +43 (0)1 2530303 0
Fax: +43 (0)1 2530303 10
info@at.stago.com
www.stago.at