

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Das isolierte Iliakalaneurysma – Natürlicher Verlauf und aktueller Stand von Diagnostik und Therapie

F.-P. Pfabe

Behandlung bei akuter tiefer Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie

C. R. Canova

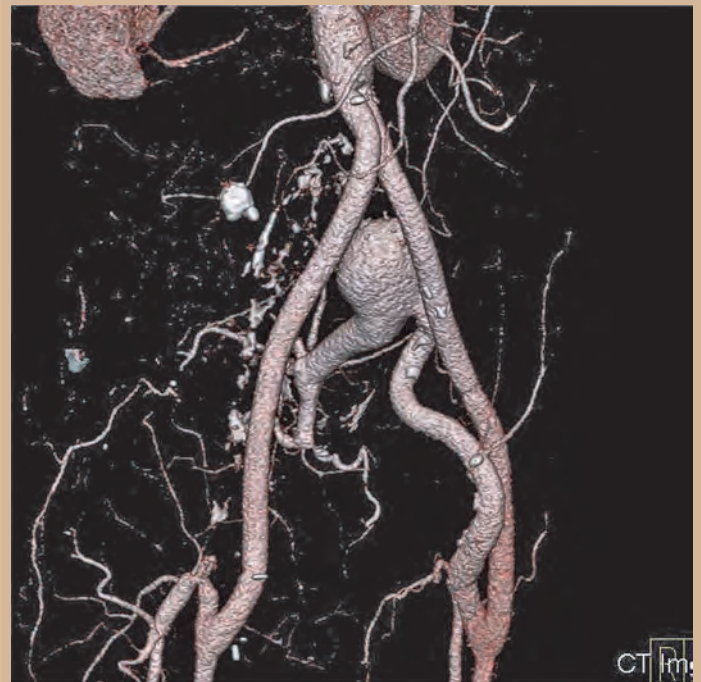
RUBRIKEN

Fallbericht

News-Screen

Medizintechnik

Pharma-News



Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Member of the  DOAJ

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

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



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 Seite 34

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

Inhalt

Brief der Herausgeber	5
M. Brodmann, T. Gary	
Das isolierte Iliakalaneurysma – Natürlicher Verlauf und aktueller Stand von Diagnostik und Therapie	7
F.-P. Pfabe	
Behandlung bei akuter tiefer Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie	15
C. R. Canova	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Junge Patientin mit Media-Insult	22
M. Hoke	
News-Screen	25
Medizintechnik	28
Pharma-News	29

Titelbild: Retrograd perfundiertes Aneurysma der A. iliaca interna links nach aortobifemoraler Bypassanlage in 3D-VRT- („volume rendering technique“-) Darstellung. Aus: Pfabe: Das isolierte Iliakalaneurysma – Natürlicher Verlauf und aktueller Stand von Diagnostik und Therapie, S. 8; Abb. 2.

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), Einzel-
heft 10,-

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte

der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personen bezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Das isolierte Iliakalaneurysma stellt oft einen Zufallsbefund bei Beckengefäßbildgebungen dar. Nichtsdestotrotz kann es bei Ruptur zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Die operative Therapie war bisher oft die Therapie der Wahl. In den vergangenen Jahren wurden auch interventionelle Therapiemöglichkeiten entwickelt, die je nach Aneurysmamorphanologie und Konfiguration der Beckengefäße zum Einsatz kommen können. Diesbezüglich bietet Herr **Dr. med. Frank-Peter Pfabe** von der Asklepios Klinik Uckermark in dieser Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* eine Überblicksarbeit an.

Bei der Therapie der venösen Thromboembolie (VTE) haben sich speziell im Bereich der interventionellen Therapiemöglichkeiten in den vergangenen Jahren einige neue Alternativen ergeben. Die Therapie der VTE ist dadurch facettenreicher geworden. Eine Arbeit dazu sowie zu den konservativen Therapiemöglichkeiten inklusive der Therapie mit direkten Antikoagulantien wurde von Frau **Dr. med. Corina R. Canova** von der Angiologie Graubünden/Chur für diese Ausgabe verfasst.

Unter der Rubrik Fallbeispiele wird von **PD Dr. med. Matthias Hoke** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universitätsklinik Wien ein junger Patient mit Media-insult und entzündlicher Gefäßerkrankung diskutiert.

Viel Spaß beim Lesen wünschen
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

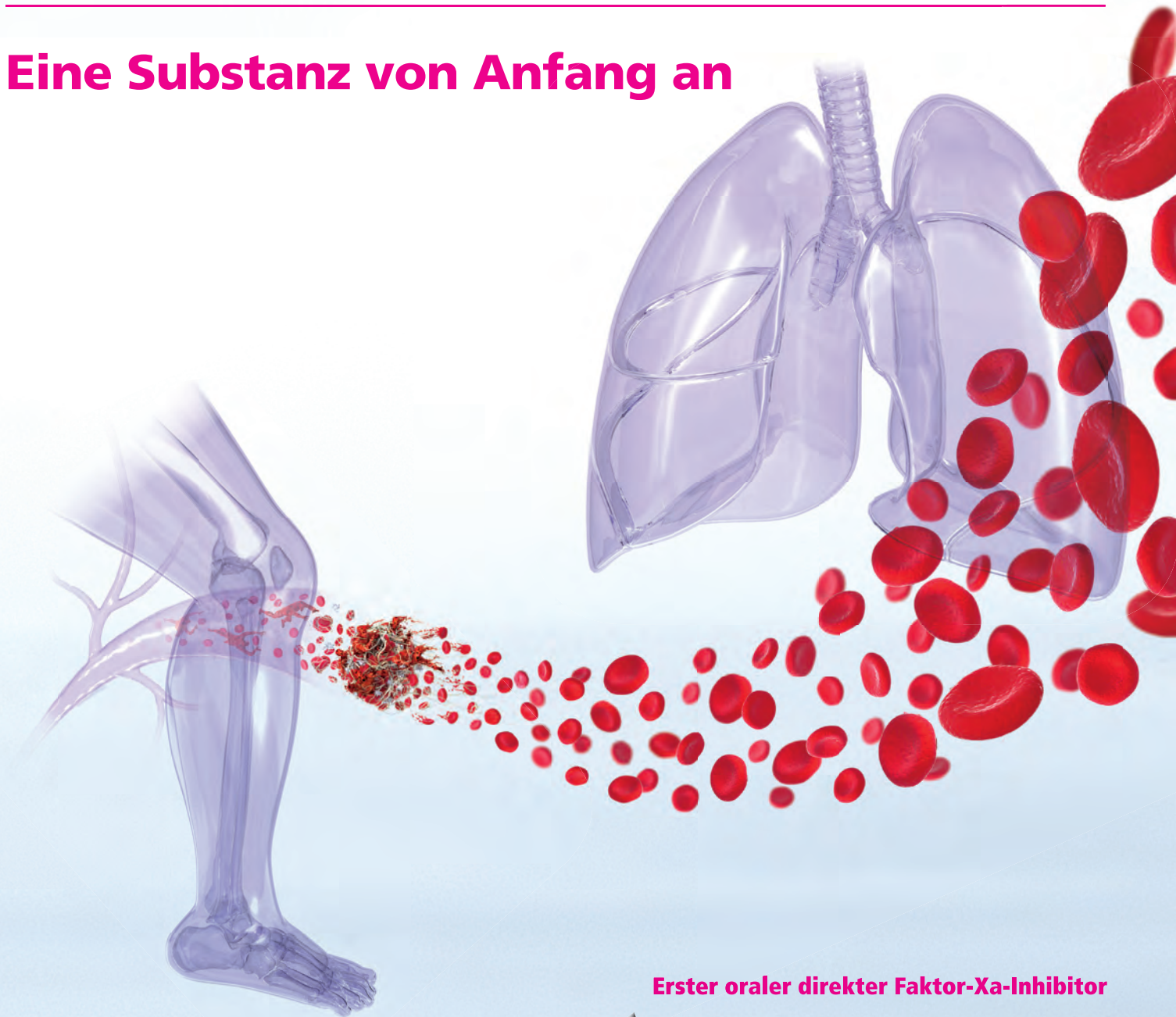
Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Wien
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach



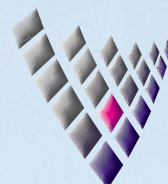
Science For A Better Life

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 24

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

Das isolierte Iliakalaneurysma – Natürlicher Verlauf und aktueller Stand von Diagnostik und Therapie

F.-P. Pfabe

Kurzfassung: Das isolierte Iliakalaneurysma ist eine seltene Entität aortoiliakaler Aneurysmen, dessen natürlicher Verlauf überwiegend asymptomatisch ist. Nur 30 % der isolierten Beckenarterienaneurysmen werden durch unspezifische, komplikationsbezogene Symptome manifest. Die Ruptur ist mit einer hohen Mortalität die schwerste Komplikation. Endovaskuläre Verfahren stellen eine minimal-invasive Alternative zum offen-chirurgischen Vorgehen insbesondere bei Hochrisiko-Patienten dar. Ihr Einsatz ist an eine entsprechende Aneurysmamorphanie und Konfiguration der Beckengefäße gebunden. Neue endovaskuläre Techniken und Materialien konnten die Möglichkeiten minimal-invasiver Behandlungsstrategien, insbesondere perfusionserhaltender Techniken, erweitern und sicherer gestalten. Verschiedene Klassifikationen wur-

den unter Berücksichtigung morphologischer Kriterien publiziert, um eine Systematik des endovaskulären Vorgehens vorzuschlagen.

Schlüsselwörter: Isoliertes Iliakalaneurysma, Rupturrisiko, CT-Angiographie, Klassifikationssysteme, offen-chirurgische, minimal-invasive Behandlung

Abstract: The Isolated Iliac Artery Aneurysm – Natural History and Current Status of Diagnosis and Treatment. IIA is a rare entity of aortoiliac aneurysms. The natural course is largely asymptomatic. Only 30 % of IIA manifest through non-specific complication bound symptoms. Rupture is the most serious complication and a common initial manifestation with a high mortality. Endovascular repair is a minimal

invasive alternative to open surgical treatment, which is often favored in high-risk patients. Minimally invasive techniques are bound to specific conditions, such as suitable morphology of the pelvic vessels and the aneurysm itself. New endovascular techniques and materials recently expanded the possibilities of endovascular treatment strategies, especially perfusion preserving techniques. During the last decade various classifications, mostly based on morphological criteria, have been published proposing systematical approaches to endovascular repair. **Z Gefäßmed 2014; 11 (3): 7–14.**

Key words: isolated iliac artery aneurysm, risk of rupture, computed tomography angiography, classification systems, open-surgical and minimal-invasive treatment

■ Einleitung

Per definitionem liegt ein Iliakalaneurysma vor, wenn der Gefäßdurchmesser einer Beckenarterie in einem umschriebenen Bereich eine Verdopplung des normalen Durchmessers (> 2 cm) aufweist. Begrifflich sind davon streng die Bezeichnungen Ektasie und Dilatation zu trennen, die in der Regel Synonyme für regionale und überregionale Gefäßveränderungen bis 2,0 cm sind [1]. Typisch ist der überwiegend asymptomatische Verlauf, lediglich 30 % der Beckenarterienaneurysmen werden anhand von Symptomen oder Komplikationen diagnostiziert. Die Ruptur ist die schwerste Komplikation, sie tritt häufiger als beim infrarenalen Bauchaortenaneurysma auf. Die kontrastmittelverstärkte Computertomographie ist diagnostisch das bildgebende Verfahren der Wahl. Mit offen-chirurgischen und endovaskulären Techniken stehen therapeutisch zwei etablierte Verfahren elektiv und im Notfall zur Auswahl.

■ Epidemiologie und Ätiologie des isolierten Iliakalaneurysmas

Ein Aneurysma der Beckenarterien ist in den meisten Fällen (80 %) mit einer Aneurysmose der infrarenalen Aorta vergesellschaftet. Das isolierte Beckenarterienaneurysma stellt dagegen mit 0,9–3,0 % eine seltene Entität des aortoiliakalen Aneurysmas dar, dessen Prävalenz mit 1,4–11,7 % angegeben wird [2–5].

Überwiegend sind Männer (> 65 Jahre) mit den Risikofaktoren Zigarettenrauchen und Bluthochdruck betroffen, wobei das Verhältnis 9:1 zugunsten des männlichen Geschlechts beträgt.

Am häufigsten sind die aneurysmatischen Veränderungen arteriosklerotischer Genese, sodass peripher dilatative und okklusive Gefäßveränderungen simultan vorliegen und die Patienten oftmals eine koronare Herzerkrankung aufweisen [1, 6].

Mykotische Aneurysmen beruhen meist auf einer Infektion durch Klebsiellen, Salmonellen und Staphylokokken. Syphilis und Tbc haben dagegen ihre historische Bedeutung verloren. Seltene Ursachen sind die zystische Medianekrose, eine Takayasu-Arteriitis, ein Ehlers-Danlos-Syndrom (Kollagensynthesestörung), ein Kawasaki-Syndrom oder ein Marfan-Syndrom (Elastinsynthesestörung), die fibromuskuläre Dysplasie und gestationsbedingte Gefäßveränderungen. Strikt davon abgrenzt werden das Nahtaneurysma und traumatisch bedingte Aneurysmen [1, 3].

Je nach Pathogenese werden proteolytische Prozesse, eine Entzündungsreaktion, eine Infektion und ein biomechanischer Wandstress als direkter Schädigungsmechanismus neben molekulargenetischen Faktoren angenommen [7].

■ Anatomisch-morphologische Charakteristik und natürlicher Verlauf

Die Manifestation des isolierten Iliakalaneurysmas weist eine inhomogene Verteilung hinsichtlich der einzelnen Abschnitte der Beckenarterien auf.

In 70 % betreffen die Veränderungen die A. iliaca communis, in 20 % die A. iliaca interna und in 10–20 % kombinieren beide Abschnitte. Ein Aneurysma der A. iliaca externa wird in der

Teile der Arbeit sind erstpubliziert in: Gefäßchirurgie 2014; 19: 38–50. Vorliegende Publikation mit Genehmigung von Springer-Verlag GmbH, Heidelberg.

Eingelangt und angenommen am 12. Juni 2014

Aus dem Asklepios Klinikum Uckermark

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

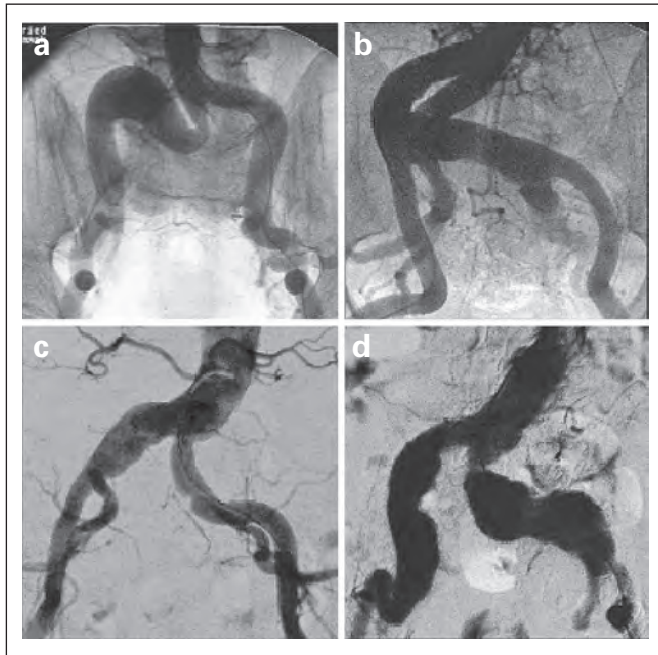


Abbildung 1: Morphologische Varianten des isolierten Iliakalaneurysmas im angiographischen Bild. **(a)** Aneurysma der A. iliaca communis rechts; **(b)** kombiniertes Aneurysma der A. iliaca communis und interna links; **(c)** Aneurysma der A. iliaca communis rechts; **(d)** bilaterales Aneurysma der A. iliaca communis.

Literatur lediglich in 10 % beschrieben und stellt eine Rarität dar. Die Ursachen dieser Verteilungshäufigkeit sind nicht bekannt [1, 7, 8].

Isolierte Beckenaneurysmen treten sowohl uni- als auch bilateral auf, wobei eine seitenbezogene Prädominanz bei häufigerer unilateraler Manifestation nicht vorliegt (Abb. 1, 2) [6].

Das morphologische Erscheinungsbild des isolierten Iliakalaneurysmas kann spindel- oder sackförmig sein.

Der natürliche Verlauf und das damit verbundene individuelle Rupturrisiko sind schwer vorherzusagen und werden entscheidend durch Größe, Morphologie und Wachstumstendenz des Aneurysmas bestimmt. Exakte Daten existieren diesbezüglich jedoch nicht. Eine Beeinflussung des Rupturrisikos durch das befallene Gefäßsegment (A. iliaca communis oder interna) konnte bisher nicht belegt werden.

Die durchschnittliche Wachstumsrate eines Beckenarterienaneurysmas wird mit 1,2–4 mm/Jahr in der Literatur angegeben, wobei die Expansionsrate kleinerer Aneurysmen geringer ist [3, 9].

Während Rupturen bei einer Größe von 2 cm äußerst selten sind, beträgt die Ruptur-Rate 3 % bei einer Aneurysmagröße von 3 cm und 15 % bei > 4 cm Durchmesser. Ab einem Durchmesser von 6 cm ist die Rupturwahrscheinlichkeit am höchsten [1–3, 6, 10, 11].

Eine jährliche Wachstumstendenz von 5 mm sowie eine saciforme Morphologie des Aneurysmas sind neben einer Aneurysmagröße von > 3 cm Prädiktoren eines erhöhten Rupturrisikos.

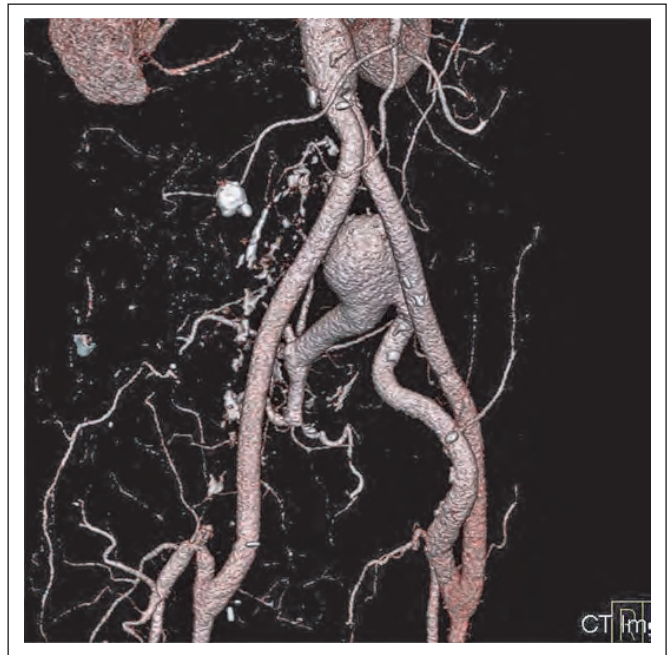


Abbildung 2: Retrograd perfundiertes Aneurysma der A. iliaca interna links nach aortobifemoraler Bypassanlage in 3D-VRT- („volume rendering technique“-) Darstellung.

Die Mortalität bei Ruptur eines Beckenaneurysmas ist mit bis zu 70 % hoch, die begleitende klinische Symptomatik vielgestaltig [3, 6, 8, 10].

■ Klinische Symptomatik und Komplikationen

Lediglich 30 % aller Beckenarterienaneurysmen werden durch klinische Symptome oder Komplikationen demaskiert, sodass das isolierte Beckenarterienaneurysma mehrheitlich zufällig diagnostiziert wird [3, 6, 8].

Auftretende Symptome sind typisch und unspezifisch zugleich, sodass die Differenzialdiagnose schwierig ist.

Die Ruptur eines Iliakalaneurysmas ist die gefürchtetste Komplikation, sie tritt häufiger als beim Aortenaneurysma auf.

Bei einer freien Ruptur können Symptome eines akuten Abdomens wie bei einer Appendizitis oder einer inkarzierten Hernie auftreten sowie septische Komplikationen und ein hämorrhagischer Schock das klinische Bild bestimmen. Rupturiert das Aneurysma gedeckt, wird die Klinik durch Größe und Lage des Hämatoms (Becken, retroperitoneal) bestimmt (Abb. 3) [1, 3, 6, 11].

Klinische Zeichen eines nicht-rupturierten Iliakalaneurysmas beruhen auf Komplikationen durch Kompression und Verdrängung angrenzender anatomischer Strukturen oder Embolisation und Perforation in benachbarte Organe und Gefäße [12–14].

So werden neben urologischen (Harnverhalt, Nierenkolik, Hydronephrose, Urosepsis) häufig auch neurologische Symptome (sakrale Neuralgie, Parästhesien, abgeschwächter Sphinktertonus) beobachtet. Eine Beinschwellung durch Thrombo-

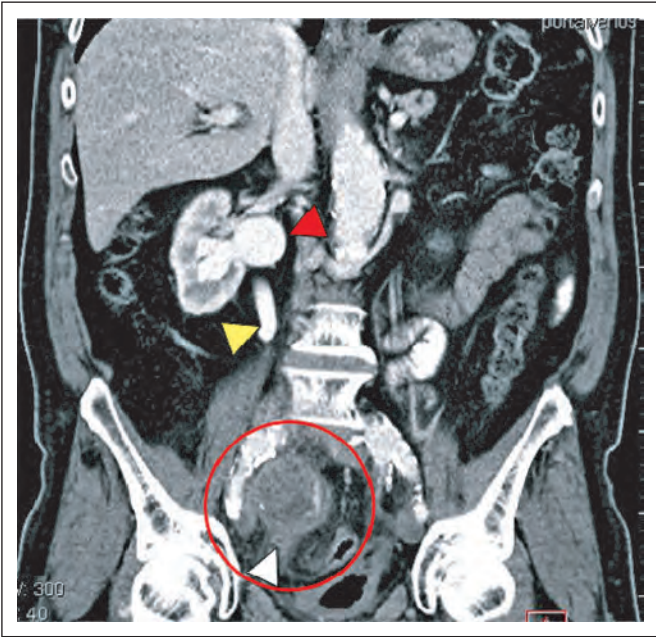


Abbildung 3: Hydronephrose (roter Pfeil) und Ureterstauung (gelber Pfeil) als Komplikation eines Aneurysmas der A. iliaca interna rechts (weißer Pfeil).

sen der Beckenvenen kann ebenfalls diagnoseführend sein (Abb. 4).

Partiell thrombosierte Aneurysmen können durch periphere embolische Ereignisse (Claudicatio oder akute Extremitätenischämie) demaskiert werden, seltene Fistulationen werden durch eine Makrohämaturie (arterio-vesikale Fistel) oder eine Hämatochezie (arterio-rektale Fistel) klinisch manifest.

Typische Zeichen einer AV-Fistel sind bei einem relevanten Shuntvolumen eine periphere Steal-Symptomatik, eine Bein- schwellung und eine hyperdynamie Herzinsuffizienz [3, 6, 14].

■ Diagnostik des isolierten Iliakalaneurysmas

Klinisch wegweisend kann eine perkutan im Unterbauch sowie rektal oder gynäkologisch tastbare Pulsation sein. Adipositas, die topografische Lage der Beckenarterien und frühere chirurgische Eingriffe erschweren jedoch in der Regel die klinische Diagnosestellung [10].

Die Sonographie ist in ihrer Aussagekraft patientenseitig durch Darmgasüberlagerung, Adipositas, tief gelegene Gefäße (insbesondere A. iliaca interna) sowie vorausgegangene abdominelle Eingriffe eingeschränkt und nicht unerheblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Vowden et al. berichten diesbezüglich über eine falsch-negative Sensitivität von 76 %. Die Bedeutung der Sonographie im Rahmen von Verlaufskontrollen wird derzeit kontrovers diskutiert [15].

Bildgebendes Verfahren der Wahl ist die kontrastmittelverstärkte Computertomographie, die eine präzise Beschreibung des Aneurysmas (Größe, Morphologie, Thromben, Kalzifikation) und dessen Verhältnis zu benachbarten Strukturen sowie daraus resultierende Komplikationen (Kompression, Fistulation) ebenso ermöglichen wie die Demaskierung gedeckter Rupturen durch Nachweis eines Hämatoms [3, 6, 16].



Abbildung 4: Retroperitoneales Hämatom (rote Pfeile) bei gedeckter Ruptur eines Aneurysmas der A. iliaca interna rechts.

Mithilfe der Multislice-Computertomographie (Schichtdicke $\leq 3\text{mm}$) ist neben einer exakten Beschreibung des Aneurysmas eine optimale Therapieplanung durch Erfassung von Verlaufs- und Wandpathologien der Zugangs- und Zielgefäße möglich, darüber hinaus können mit der Centerline-Messung und der multiplanen Rekonstruktion therapierelevante Parameter exakt bestimmt werden. Nachteile der CT-Angiographie sind ihre hohe Strahlen- und Kontrastmittelbelastung.

Die MR-Angiographie vermag dagegen nicht, vergleichbar exakte Messungen des Aneurysmas zu liefern [3]. Eine fehlende flächendeckende Verfügbarkeit, der Kostenpunkt und die eingeschränkte Beurteilbarkeit gestenteter Areale und verkalkter Gefäßsegmente sind weitere Nachteile, sodass die MR-Angiographie weniger zur Therapieplanung und Verlaufskontrolle geeignet ist.

Der Stellenwert der Angiographie wird heute kontrovers diskutiert. Sie ist lediglich zur exakten Beurteilung der Durchblutungsverhältnisse des Kolons indiziert; Invasivität, Strahlen- und Kontrastmittelbelastung sowie die eingeschränkte Beurteilbarkeit der wahren Aneurysmagröße (Luminographie) sind Limitationen dieses Verfahrens (Abb. 5) [1, 3, 6].

■ Klassifikation des isolierten Iliakalaneurysmas

Das variable morphologische Erscheinungsbild des isolierten Aneurysmas der Beckenarterien wurde von Reber et al. in einer einfach reproduzierbaren morphologischen Klassifikation (Typ I–IV) systematisiert und hat sich im deutschsprachigen Raum etabliert. Die in dieser Arbeit verwendete Typisierung des isolierten Beckenarterienaneurysmas entspricht der Klassifikation nach Reber et al. (Abb. 6) [6].

Die imposante Entwicklung endovaskulärer Techniken und Devices hat in den vergangenen 10 Jahren die Möglichkeiten

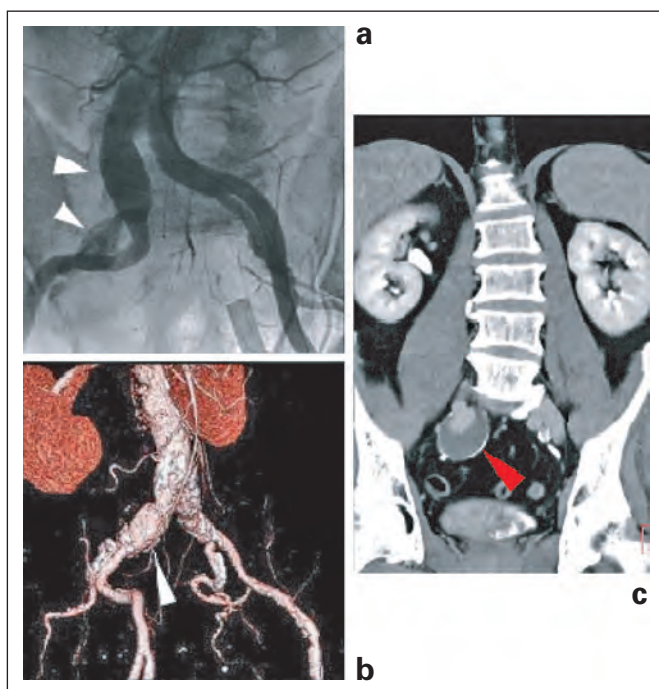


Abbildung 5: (a) Angiographischer Befund (Luminographie) eines Aneurysmas der A. iliaca communis und interna rechts (weißer Pfeil), (b) multiplane Rekonstruktion (3D-VRT) eines Aneurysmas der A. iliaca communis rechts (weißer Pfeil); (c) Nachweis von Wandpathologien des Aneurysmasacks mittels CT-Angiographie (roter Pfeil = Kalkifikation und wandständiger Thrombus).

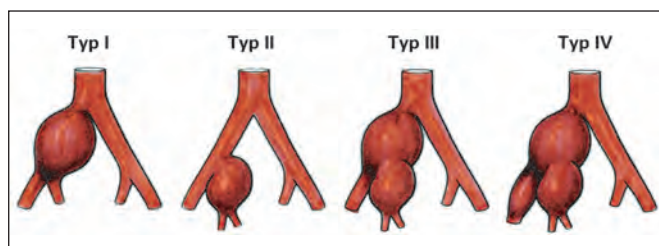


Abbildung 6: Klassifikation des Iliakalaneurysmas nach Reber et al.: Typ I – Aneurysma der A. iliaca communis, Typ II – Aneurysma der A. iliaca interna, Typ III – Aneurysma der A. iliaca communis und interna, Typ IV – Aneurysma aller Beckenarterien-segmente. Farblich modulierter Nachdruck aus [6]; mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

minimal-invasiver Verfahren in der Behandlung des isolierten Iliakalaneurysmas immens erweitert.

Verschiedene Klassifikationen, die in den vergangenen Jahren publiziert wurden, stellen einen Versuch dar, anhand morphologischer Kriterien und/oder endovaskulärer Techniken das minimal-invasive Vorgehen zu systematisieren. Alle bisherigen Klassifikationen spiegeln den jeweiligen Stand der endovaskulären Entwicklung zum Zeitpunkt ihrer Publikation wider. So finden in älteren Klassifikationen Konzepte zum Erhalt der A. iliaca interna-Perfusion gar nicht oder kaum Erwähnung, da perfusionserhaltende Techniken und Materialien erst in den vergangenen Jahren das Spektrum endovaskulärer Methoden deutlich erweitert haben.

An morphologischen Kriterien orientieren sich die Klassifikationen von Sakamoto et al., Fahrni et al., Uberoi et al. und Sandhu et al., während bei Stroumpouli et al. verschiedene Behandlungsmethoden die Klassifikationsgrundlage bilden [2, 7, 17–19].

Unterschiedliche Einteilungsschemata und Definitionen prozedurbezogener Kriterien (Landungszone) erschweren den Vergleich der Systematiken untereinander. Auch prozedurbeeinflussende Verlaufs- und Wandpathologien der Zugangs- und Zielgefäße werden nur in begrenztem Umfang berücksichtigt [20].

Melas et al. stellten für die A. iliaca communis die bisher umfangreichste, studienbasierte Systematik zur Diskussion, deren Klassifikationsgrundlage das Vorhandensein einer proximalen und distalen Landungszone ist. Insbesondere perfusionserhaltene Techniken sowie die Behandlung eines isolierten Iliakalaneurysmas nach früherer Ausschaltung eines Aortenaneurysmas werden in dieser Klassifikation detailliert beschrieben, sodass sie als Entscheidungshilfe bei der Auswahl einer individuellen Therapie angesehen werden kann [20].

Trotz aller Unterschiede und Begrenzungen haben bisherige Klassifikationen durch studienbasierte Daten dazu beigetragen, die Sicherheit und Effektivität endovaskulärer Techniken bezüglich der variablen Morphologie des Aneurysmas zu untersuchen.

Eine von Pfabe et al. 2014 publizierte Klassifikation beschreibt unter endovaskulären Gesichtspunkten die komplexe morphologische Variabilität des isolierten Beckenarterienaneurysmas durch Erweiterung der Systematik von Reber et al. um jeweils vier Subklassen. Klassifikationsgrundlage ist die Existenz oder das Fehlen einer proximalen und/oder distalen Landungszone [21].

■ Therapie des Iliakalaneurysmas

Das Behandlungsziel isolierter Beckenarterienaneurysmen besteht in der Vermeidung einer Ruptur und anderer Komplikationen durch komplette und nachhaltige Ausschaltung des Aneurysmas aus der Zirkulation unter Gewährleistung einer suffizienten kolorektalen Perfusion [3, 6].

Bei asymptomatischen, zufällig diagnostizierten Iliakalaneurysmen wird der Therapiezeitpunkt empirisch festgelegt, da exakte Daten zum natürlichen Verlauf fehlen.

Neben konservativ-chirurgischen Verfahren haben sich in den vergangenen Jahren endovaskuläre Techniken etabliert und das therapeutische Spektrum erweitert, sodass heute zwei gleichberechtigte Behandlungsansätze zur Auswahl stehen, die eine individuelle und risikoadaptierte Behandlung des isolierten Beckenarterienaneurysmas ermöglichen [22, 23].

Komplikationen, Symptomatik, Morphologie und Wandbeschaffenheit des Aneurysmas und der Beckengefäße, bestehende Komorbiditäten und der Wunsch des Patienten bestimmen dabei Behandlungsart und Zeitpunkt der Therapie maßgeblich.

Studienbasiert unterscheiden sich offen-chirurgische und endovaskuläre Techniken im Langzeitverlauf hinsichtlich Mortalität, Offenheits- und Komplikationsrate nicht. Lediglich bei der 30-Tage-Mortalität, der stationären Verweildauer und der Transfusionshäufigkeit besteht ein Vorteil zugunsten endovaskulärer Verfahren [24–27].

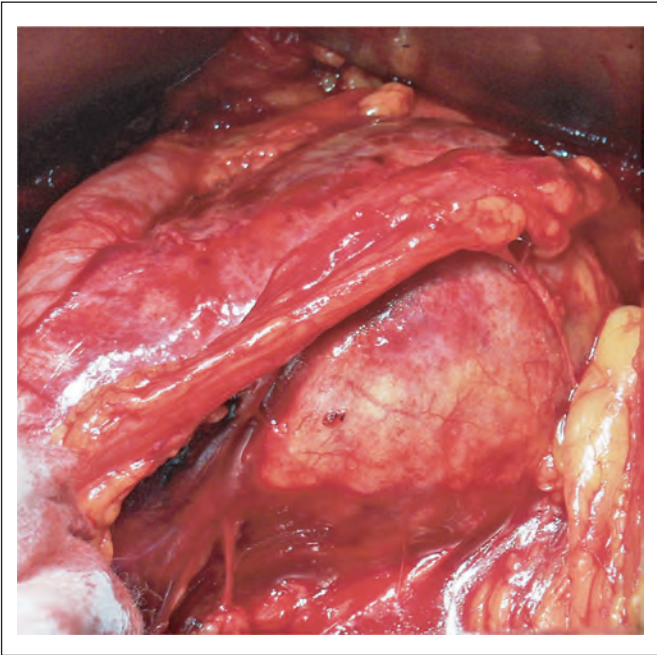


Abbildung 7: Operationssitus bei einem isolierten Aneurysma der A. iliaca interna links.

Böckler et al. geben jedoch kritisch zu bedenken, dass die anatomisch-morphologische Klassifikation entscheidend die Therapiewahl beeinflusst, sodass sich eine Selektionsbias unbestritten aus dieser Tatsache ergibt, die einen Vergleich offen-chirurgischer vs. endovaskulärer Verfahren nur bedingt zulässt [3].

Da bis zu 68 % aller beobachteten Iliakalaneurysmen mit einer hohen Mortalität rupturieren, besteht Konsens darin, dass eine abwartende Haltung bei asymptomatischen Aneurysmen lediglich bis zu einem Durchmesser von 3 cm unter engmaschiger Kontrolle gerechtfertigt ist [3, 6, 8, 17].

Allgemein gilt, dass endovaskuläre und offen-chirurgische Eingriffe elektiv bei Patienten ab einem Durchmesser von 2,5–3,0 cm erfolgen sollten. Bei Hochrisikopatienten, die aufgrund von Verlaufs- und Wandpathologien der Beckengefäße endovaskulär nicht versorgt werden können, erfolgt ein chirurgisches Vorgehen bei einer Wachstumstendenz > 5 mm/Jahr sowie beim Auftreten von Symptomen und Komplikationen [2, 3, 6, 7, 10, 12, 17, 28].

Die offen-chirurgische Vorgehensweise erfolgt bei bilateralen Aneurysmen transperitoneal und retroperitoneal bei unilateraler Manifestation (Abb. 7).

Je nach Morphologie, Seitenbefall, Symptomatik, kolorektaler Durchblutung und patientenseitiger Faktoren kommen dabei Techniken wie Ligatur und Clipping der In- und Outflow-Gefäße, uni- und bilaterale Interponate (aortoiliakal, aortofemoral und iliakofemoral) sowie der Cross-over-Bypass zur Anwendung (Abb. 8) [2, 17].

Die Komplexität offen-chirurgischer Eingriffe ergibt sich aus der Notwendigkeit einer Unterbrechung des In- und Outflows, um eine spinale, femorale und iliakale Sekundärperfusion mit späterer Ruptur zu verhindern [3, 7, 17, 29, 30].

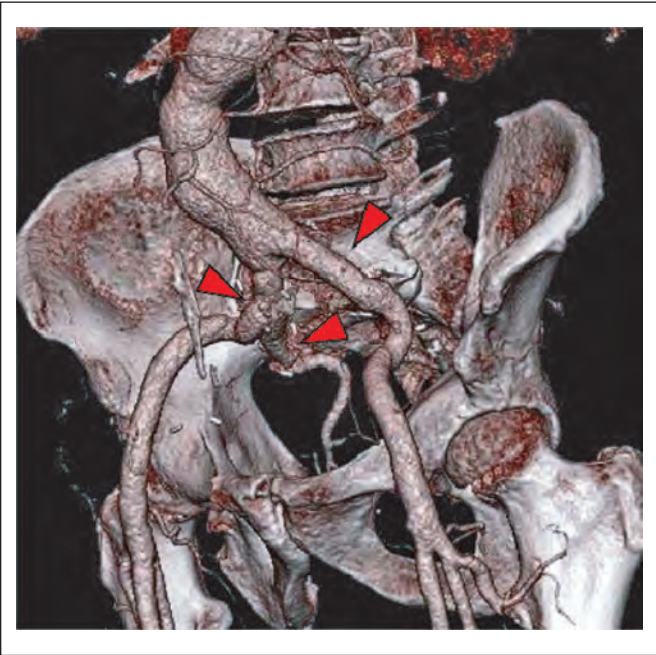


Abbildung 8: Offen-chirurgische Ausschaltung eines bilateralen Typ-III-Aneurysmas (A. iliaca communis und interna) durch Ligatur und dreifacher Bypassinterposition (Pfeile = Hemashield Gold Dacronprothese 10 mm) unter Erhalt der Interna-Perfusion rechts (3D-VRT-Darstellung).

Eine Domäne des offen-chirurgischen Vorgehens ist das isolierte Beckenarterienaneurysma, welches durch Kompression benachbarter Organe oder Fistulationen symptomatisch wird, sowie das mykotische Aneurysma. Während die Mortalität elektiver chirurgischer Eingriffe früher 11–33 % betrug [26], wird die Mortalitätsrate heute mit 1–6 % beschrieben [25, 31].

Dagegen weist das offen-chirurgische Vorgehen bei Ruptur des isolierten Iliakalaneurysmas eine Mortalität von 17–50 % auf [18, 25, 27]. Adipositas, perianeurysmatische fibrotische Reaktionen und die tiefe anatomische Lage der Gefäße erschweren den chirurgischen Zugang und stellen eine große Herausforderung bei konservativ-chirurgischen Techniken dar [3, 6].

Endovaskuläre Techniken sind nicht nur als elektives Therapieverfahren gleichberechtigt etabliert, sondern stellen auch in der Notfallversorgung heute die First-line-Therapie dar [32]. Zunehmend kommen endovaskuläre Verfahren auch bei isolierten Iliakalaneurysmen zur Anwendung, die nach erfolgter EVAR-Prozedur im weiteren Verlauf diagnostiziert werden [20].

Chaer et al. und Patel et al. wiesen nach, dass die endovaskulären Verfahren hinsichtlich perioperativer Morbidität, postoperativer Mortalität und primärer Prothesenoffenheit den offen-chirurgischen Verfahren nicht unterlegen sind. Erfolgt die endovaskuläre Versorgung im Stadium der Ruptur, wird von Sandhu et al. eine mittlere Mortalitätsrate von 28 % angegeben und von Hechelhammer et al. eine 30-Tages-Mortalität von 18 % beschrieben [18, 25, 27, 32].

Die Aneurysmamorphanologie (Größe, Form, uni- oder bilateral), Wandpathologien des Aneurysmasacks (Thromben, Kalk), die Existenz einer Landungszone (Länge, Durchmes-

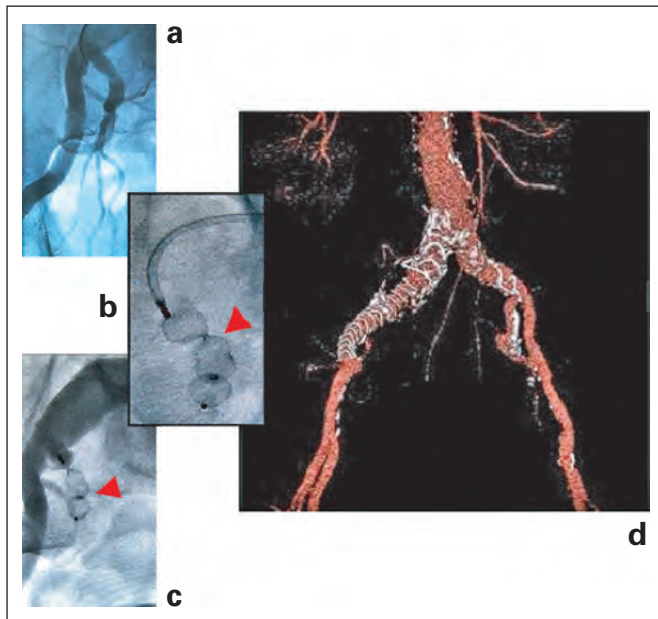


Abbildung 9: Endovaskuläre Ausschaltung eines Aneurysmas der A. iliaca communis rechts (Typ I) mit fehlender distaler Landungszone. (a) Angiographischer Ausgangsbefund; (b) Okkluderfreisetzung (Vascular Plug II, roter Pfeil); (c) erfolgreiche proximale Embolisierung der A. iliaca interna (roter Pfeil); (d) Abschlussbefund nach Embolisierung und Implantation eines linearen Grafts (Angio-CT in 3D-VRT).

ser), die Perfusionsverhältnisse der A. iliaca interna und die Anatomie der Beckenarterien (Gefäßdurchmesser, Angulation, Elongation, Kinking, Tortuosity) und deren Wandpathologien (Kalk- und Thrombuslast) bestimmen dabei maßgeblich die technische Realisierung, die Materialauswahl und die Prozedurplanung [33].

Allgemein gilt, uni- und bilaterale Aneurysmen ohne ausreichende proximale Landungszone werden stets mit aortobiiliakalen Prothesen versorgt, unilaterale Aneurysmen mit ausreichender proximaler Landungszone dagegen monoiliakal. Es wird das endovaskuläre Verfahren bevorzugt, das die Aufrechterhaltung der A. iliaca-interna-Perfusion mit größtmöglicher Sicherheit garantiert.

Der Einsatz von linearen Endografts, großlumigen, gecoverten, peripheren Stents (ballonexpandierend, selbstexpandierend), „flared“-Stentgrafts, Bifurkationsprothesen und iliakalen, branched-Endografts hat die Qualität endovaskulärer Techniken enorm verbessert und bei multimorbiden Patienten und komplexen Gefäßpathomorphologien zusätzliche Behandlungsoptionen ermöglicht.

Sandwich- und Iliac-Sidebranch-Technik erlauben heute bei den häufigen Typ-I- und -III-Aneurysmen den Erhalt der Perfusion der A. iliaca interna ebenso wie bei aortoiliakalen Aneurysmen und Beckenarterienaneurysmen nach EVAR-Prozedur [19, 20, 30, 34–41].

Die Bell-bottom-Technik findet bei ektatischer, nicht-aneurysmatisch veränderter distaler Landungszone der A. iliaca communis Anwendung, um einen Funktionserhalt der A. iliaca interna zu gewährleisten. Hauptsächlich wird diese Technik bei biiliakaler Endograftversorgung eines bilateralen Iliakalaneurysmas und bei aortoiliakaler Aneurysmose praktiziert.

Mit diesen Techniken kann das Risiko gravierender Komplikationen (gluteale Nekrose, Impotenz, ischämische Kolitis, Ileus und Sepsis) deutlich reduziert werden, deren Mortalität mit bis zu 90 % in der Literatur angegeben wird [3, 6, 42–46].

Demgegenüber besteht das Ziel embolisierender Verfahren darin, die A. iliaca interna durch Verschluss suffizient aus der Perfusion auszuschalten, wenn ein Überstenten ihres Ursprungs notwendig ist, um eine Sekundärperfusion des Aneurysmas zu vermeiden. Diese Prozedur wird sowohl bei isolierten Beckenarterienaneurysmen als auch aortoiliakalen Aneurysmen praktiziert.

Eine Embolisierung kommt insbesondere bei fehlender distaler Landungszone eines Typ-I-Aneurysmas oder beim kombinierten Typ-III-Aneurysma unter der Voraussetzung einer intakten Perfusion der kontralateralen A. iliaca interna zur Anwendung (Abb. 9).

Eine weitere Domäne der Embolisierung ist die Ausschaltung des isolierten Typ-II-Aneurysmas aus der Perfusion durch Verschluss der In- und/oder Outflow-Gefäße oder durch ein Coil-Packing. Eine kontralaterale Perfusion der A. iliaca interna ist auch hier Voraussetzung.

Um einen sicheren Verschluss der A. iliaca interna zu gewährleisten, stehen verschiedene Techniken und Embolisationsmaterialien (Plugs, Coils, Glue, humanes Thrombin) zur Verfügung [2, 3, 7, 17, 19]. Eine detaillierte Übersicht zu embolisierenden Verfahren findet sich bei Chun et al. und Muradi et al., die über technische Erfolgsraten von 95,7 % bzw. 97,1 % berichten [47, 48].

Obwohl embolisierende Verfahren allgemein akzeptiert sind, halten Papazoglu et al. das Coiling der A. iliaca interna vor dem Überstenten nicht für zwingend erforderlich [49].

Offen-chirurgische und endovaskuläre Verfahren werden auch kombiniert im Rahmen eines Hybrid-Eingriffs angewandt, insbesondere beim Typ-I- und Typ-III-Aneurysma (aortomonoiliakaler Stentgraft, Okkluder, Cross-over-Bypass, Periskop-technik).

Kontraindikationen für ein endovaskuläres Vorgehen sind Kompressionssymptome, Sepsis, kritische Wand- und Verlaufspathologien der Ziel- und Zugangsgefäße sowie fehlende Landungszonen [19, 39, 42].

Rezidiveingriffe nach offen-chirurgischem Vorgehen sind selten, wobei das Nahtaneurysma und die Protheseninfektion die häufigsten Komplikationen darstellen. Demgegenüber sind Zweiteingriffe nach endovaskulärer Versorgung häufiger und beruhen auf Komplikationen wie Stentmigration, Endoleak, Stenthrombose und Stentgraftinfektion.

In Abhängigkeit vom angewandten Behandlungsverfahren werden postprozedural die Sonographie oder die kontrastmittelverstärkte Computertomographie in der Regel jährlich durchgeführt, um eine Sekundärperfusion, eine Endotension oder eine drohende Spätruptur des ausgeschalteten Aneurysmas rechtzeitig zu diagnostizieren.

Schritt für Schritt bei **PAVK**

GPB-PRI 131006

Fachkurzinformation siehe Seite 34

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

Die Chance geben!


Pridax®
Prostaglandin E1
bei PAVK

yellow box
kassenfrei
RE1

 Gebro Pharma

Fazit für die Praxis

Der natürliche Verlauf des seltenen isolierten Iliakalaneurysmas ist überwiegend asymptomatisch, weist jedoch eine im Vergleich zum Bauchaortenaneurysma höhere Rupturrate auf. Typische Symptome sind unspezifisch und Ausdruck einer Komplikation, wobei die Ruptur die gefährlichste Komplikation mit hoher Mortalität darstellt.

Die Angio-CT ist das bildgebende Verfahren der Wahl und gestattet eine optimale Therapieplanung unter Berücksichtigung der Morphologie des Aneurysmas, der Verlaufs- und Wandpathologien der Beckengefäße, der kolorektalen Durchblutung sowie patientenabhängigen Faktoren. Das aggressive therapeutische Vorgehen beruht auf dem hohen Rupturrisiko und gestattet durch offen-chirurgische und endovaskuläre Techniken eine individuelle Behandlung.

Eine Klassifikation des isolierten Iliakalaneurysmas, die auf therapielevanten anatomisch-morphologischen Kriterien beruht, ist bei der Auswahl des optimalen Therapieverfahrens hilfreich.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie) (DGG). Leitlinien zum Bauchaortenaneurysma und Beckenarterienaneurysma. <http://www.awmf.org/uploads/txszleitlinien> (Zuletzt gesehen: 25.6.2014)
- Sakamoto I, et al. Endovascular treatment of iliac artery aneurysms. *Radiographics* 2005; 25: 213–27.
- Böckler D, et al. Chirurgisches Management des isolierten Beckenarterienaneurysmas. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 18–24.
- Nachbur BH, Inderbitzi RGC, Bär W. Isolated iliac aneurysms. *Eur J Vasc* 1991; 5: 375.
- Levi N, Schroter T. Isolated iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 342–4.
- Reber PU, Hakki H, Stirnemann P, Kniemeyer HW. Häufigkeit, Klassifikation und Therapie der isolierten Beckenarterienaneurysmen. *Chirurg* 2001; 72: 419–24.
- Uberoi R, et al. Standard of practice for the interventional management of isolated iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 3–13.
- Krupski WC, Selzmann CH, Florida R, et al. Contemporary management of isolated iliac aneurysms. *J Vasc Surg* 1998; 28: 1–11.
- Santilli SM, Wernsing SE, Lee ES. Expansion rates and outcomes for iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31: 114–21.
- Richardson JW, Greenfield LJ. Natural history and management of iliac aneurysms. *J Vasc Surg* 1998; 18: 165–71.
- Tiesenhausen K, Toma M, Baumann A. Ruptur eines Aneurysmas der Arteria iliaca interna. *Chirurg* 2003; 74: 1167–9.
- Degen C, Heller G, Thouet R, Zellweger U. Groteskes Iliakalaneurysma mit sekundärer Hydronephrose. *Schweiz Med Forum* 2012; 11: 330–1.
- Liewald F, et al. Verschluss der A. iliaca interna bei stentgestützter Ausschaltung infrarenaler Aortenaneurysmen. *Gefäßchirurgie* 2002; 7: 9–12.
- Niklaus DU, Maurers H, Siebenman R, Zinnenlauf S. Aneurysma der Arteria iliaca communis mit schmerzloser Perforation in die Vena cava – AV-Fistel mit massivem Rechts-Links-Shunt. *Kardiovaskuläre Medizin* 2008; 11: 61–3.
- Vowden P, Wilkinson D, Ansolbsky JR, Keester RC. A comparison of three imaging techniques in the assessment of an abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 891–6.
- Scheinert D, Schröder M, Steinkamp H, Ludwig J, Biamino G. Treatment of iliac artery aneurysms by percutaneous implantation of stent grafts. *Circulation* 2000; 102: 253–8.
- Fahrni M, Lachat MM, Wildermuth S, Pfannmutter T. Endovascular therapeutic options for isolated iliac aneurysms with a working classification. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 443–7.
- Sandhu RS, Pipinos II. Isolated iliac artery aneurysms. *Semin Vasc Surg* 2005; 18: 209–15.
- Stroumpoulis E, et al. The endovascular management of iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1099–104.
- Melas N, Saratzis A, Dixon H, et al. Isolated iliac artery aneurysms: a revised classification to assist endovascular repair. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 697–715.
- Pfabe FP, Hinc D, Sud D, Bach M. Das isolierte Iliakaneurysma – eine morphologische Klassifikation unter endovaskulären Gesichtspunkten. *Gefäßchirurgie* 2014; 19: 38–50.
- Chowdhury MM, et al. Modified stent assisted embolisation technique to treat an internal iliac artery aneurysm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 33: 1049–51.
- Caronno R. Endovascular treatment of isolated iliac artery aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 496–501.
- Pitoulas A, et al. Isolated iliac artery aneurysms: Endovascular versus open elective repair. *J Vasc Surg* 2007; 46: 648–54.
- Patel NV, Long GW, Cheema ZF, Rimar K, Brown OW, Shanley CJ. Open vs. endovascular repair of isolated iliac artery aneurysms: A 12-year experience. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1147–53.
- Barlach JM, Slovut DP. State of the art: management of iliac artery aneurysmal disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 708.
- Chae RA, Barbato JE, Lin SC, et al. Isolated iliac artery aneurysms: a contemporary comparison of endovascular and open repair. *J Vasc Surg* 2008; 47: 708–13.
- Kasirajan V, Hertzner NR, Beven EG, O' Hara PJ, Krajewski LP, Sullivan TM. Management of isolated common iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 171–7.
- Ruurda JP, et al. Continuing expansion of internal iliac aneurysms after surgical exclusion of the inflow. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42: 389.
- Kwaan JHM, Dahl DK. Fatal rupture after successful surgical thrombosis of an abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 1984; 95: 235.
- Huang Y, et al. Common iliac artery aneurysm: Expansion rate and results of open surgical and endovascular repair. *J Vasc Surg* 2008; 47: 1203–11.
- Hechelhammer L, Ranck Z, Pfiffner R, Mayer D, et al. Midterm outcome of endovascular repair of ruptured isolated iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1159–63.
- Wyss TR, Dick F, Brown LC, Greenalgh RM. The influence of thrombus, calcification, angulation, and tortuosity of attachment sites on the time to the first graft-related complication after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011; 54: 965–71.
- Donas KP, Torsello G, Pitoulas G, Austermann M, et al. Surgical versus endovascular repair by iliac branch device of aneurysms involving the iliac bifurcation. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1223–9.
- Ferreira M, Monteiro M, Lanziotti L. Technical aspects and midterm patency of iliac branched devices. *J Vasc Surg* 2010; 51: 545–50.
- Cormier F, et al. Endovascular treatment of iliac aneurysms with covered stents. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 561–6.
- Parry DJ, Kessel D, Scott DJA. Simplifying the internal iliac artery aneurysm. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 302–8.
- Peters AS, Bischoff MS, Meisenbacher K, Böckler D. Management isolierter Iliakalaneurysmen. *Gefäßchirurgie* 2013; 18: 307–16.
- Kritpracha B, et al. Bell-bottom aortiliac endografts: An alternative that preserves pelvic blood flow. *J Vasc Surg* 2002; 35: 874–81.
- Kirkwood ML, Saunders A, Jackson BM, Wang GJ, et al. Aneurysmal iliac arteries do not portend future iliac aneurysmal enlargement after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011; 53: 269–73.
- Rana MA, Kalra M, Oderich GS, de Grandis E, et al. Outcomes of open and endovascular repair for ruptured and nonruptured internal iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2014; 59: 634–44.
- Malagari et al. Large diameter limbs for dilated common iliac arteries in endovascular aneurysms repair: Is it safe? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27: 237–42.
- Greenberg RK, Qureshi M. Fenestrated and branched devices in the pipeline. *J Vasc Surg* 2010; 52: 15–21.
- Boules TN. Endovascular management of isolated iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2006; 44: 29–37.
- Faries VJ, et al. Internal iliac artery revascularisation as an adjunct to endovascular repair of aortoiliac aneurysms. *J Vasc Surg* 2001; 34: 892–9.
- Alvarez Marcos F, Garcia de la Torre A, Alonso Perez M, et al. Use of off aortic extension cuffs for preserving hypogastric blood flow in endovascular aneurysm repair with aneurysmal involvement of common iliac arteries. *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 139–45.
- Chun JY, et al. Embolisation of the internal iliac artery before EVAR. Is it effective? Is it safe? Which technique should be used? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 329–36.
- Muradi A, et al. Technical and outcome considerations of endovascular treatment for internal iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 348–54.
- Papazoglou KO, Sfyroeras GS, Zambas N, et al. Outcomes of endovascular aneurysm repair with selective iliac artery coverage without coil embolization. *J Vasc Surg* 2012; 56: 298–304.

Behandlung bei akuter tiefer Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie

C. R. Canova

Kurzfassung: Venöse Thromboembolien (VTE) umfassen die Manifestationsformen der Lungenarterienembolie oder Pulmonalembolie (PE). Venöse Thrombosen (VT) sind am häufigsten in der unteren Extremität lokalisiert, sie kommen regelmäßig mit einer jährlichen Inzidenz von 0,1–0,3 % vor und können beim Vorliegen einer PE fatal enden. Das Therapieziel der Antikoagulation in der Akutphase ist das Verhindern der Thrombose- und PE-Ausdehnung. Bei hämodynamischer Instabilität aufgrund von PE muss lysiert werden. Das Therapieziel bei VTE außerhalb der Akutphase ist mittelfristig die Verhinderung von Rezidiven und längerfristig das Verhindern chronischer postthrombotischer Folgen wie der Claudicatio intermittens venosa und chronischer venöser Stasefolge wie Ulcus cruris. Dies kann neben der langfristigen Kompressionstherapie in speziellen Situationen wie der ilio-femorale oder deszendierenden Beckenbeinvenenthrombose durch thrombusentfernende Maßnahmen operativ oder auch kathetertechnisch erreicht werden. Die VTE-Therapie ist heute anspruchsvoller geworden, da verschiedene Manifesta-

tionsformen und Umstände des Auftretens die Wahl der Therapie und Dauer der Antikoagulation beeinflussen. Differenzierte und interdisziplinäre Beurteilungen und Abwägen der verschiedenen Therapiemodalitäten sind zielführend.

Schlüsselwörter: Venöse Thromboembolie, Pulmonalembolie, Lungenarterienembolie, ilio-femorale Thrombose, deszendierende Beckenbeinvenenthrombose, Antikoagulation, Lysetherapie, kathetertechnische thrombusentfernende Therapie

Abstract: Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Venous thromboembolism (VTE) describes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) emerging mostly of thrombosis of the lower limb. It is a common disorder with an estimated annual incidence of 0.1–0.3% and can be fatal in case of massive or submassive PE. Anticoagulant treatment goal in the acute phase is to prevent extension of DVT and/or PE. First line therapy in high risk PE is systemic intravenous throm-

bolytic treatment. Another reason to treat is prevention of VTE recurrences and prevention of postthrombotic morbidity e. g. as intermittent venous claudication because of persistent iliac vein occlusion or as chronic venous ulcers because of postthrombotic vein valve insufficiency and venous hypertension. Beside compression therapy the invasive thrombus removal approaches by surgical thrombectomy or today more often by catheter-directed therapy (CDT) lead to a markedly better outcome correlating with load of residual thrombus especially in ilio-femoral DVT. VTE treatment becomes challenging because of different treatment possibilities and the different aspects of risk stratification in the acute and longterm course. Knowhow of conventional and newer including invasive treatment strategies is needed. **Z Gefäßmed 2014; 11 (3): 15–21.**

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, ilio-femoral deep vein thrombosis, anticoagulation, systemic intravenous thrombolytic treatment, catheter-directed therapy (CDT)

■ Hintergrund

Die Bezeichnung „venöse Thromboembolie (VTE)“ fasst mögliche Manifestationsformen wie Venenthrombosen (VT) und Lungenarterienembolien oder Pulmonalembolie (PE) als eine Krankheitsentität zusammen. Sie kommen regelmäßig mit einer jährlichen Inzidenz von 0,1–0,3 % vor und können bei Vorliegen von PE fatal enden. Der Begriff VTE impliziert einen ätiologischen Zusammenhang und eine Gemeinsamkeit der Risikokonstellationen und Risikofaktoren, aber auch eine Gemeinsamkeit der Behandlungsmöglichkeiten. Diese sind heute vielfältig und differenziert, sodass die Beurteilung in der Akutphase wie auch im Verlauf der Behandlung individuell auf die Patientensituation angepasst und auch interdisziplinär abgestimmt werden soll.

Daneben haben wir uns an Richtlinien und Leitlinien zu orientieren, die in den USA und in europäischen Ländern den ortsüblichen Standards angepasst werden können.

Das Ziel dieses Artikels ist es, die verschiedenen Therapieoptionen anhand von evidenzbasierten Empfehlungen zu beleuchten und zu werten.

■ Behandlungsziele beim Vorliegen einer venösen Thromboembolie

Grundsätzlich soll eine venöse Thromboembolie bildgebend gesichert sein, bevor eine entsprechende Behandlung begonnen wird. Als bildgebende Abklärung werden vor allem die sonographische Dokumentation einer Thrombose jeglicher Lokalisation und jeglichen Ausmaßes, je nach Möglichkeit die sonographische Darstellung von Lungenarterienembolien (PE), der computertomographische Nachweis von Lungenarterienembolien oder Thrombosen der V. cava/Beckenbeinvenen oder der szintigraphische Nachweis von Lungenarterienembolien angewendet. Weniger häufig kommen der computer- oder magnetresonanztomographische und der phlebographische Nachweis von Beinvenenthrombosen zur Anwendung. Das Behandlungsziel der venösen Thromboembolie in der Akutphase ist die Verhinderung der Thromboseausdehnung und der Lungenarterienembolien – wobei bereits 50–60 % der Patienten mit Beinvenenthrombosen zum Thrombosediagnosticszeitpunkt Lungenarterienembolien aufweisen [1] – sowie im Verlauf die Verhinderung eines Rezidivereignisses. Außerdem haben wir heute den Anspruch, die postthrombotischen Folgen nach Beckenbeinvenenthrombosen, wie Claudicatio intermittens venosa oder chronische venöse Insuffizienzzeichen an der Haut – etwa Pigmentverschiebungen –, die Atrophie blanche und Ulcera cruris zu verhindern. Durch unsere therapeutischen Maßnahmen wollen wir deshalb nicht mehr nur die weitere Ausdehnung der Thrombosen und Lungenarterienembolien begrenzen, sondern, wenn möglich, die Thrombusmasse reduzieren und je nach Situation sogar entfernen.

Eingelangt und angenommen am 14. Juli 2014

Aus der Praxis Angiologie Graubünden/Chur und dem Spital Schiers

Korrespondenzadresse: Dr. med. Corina R. Canova, Angiologie Graubünden/Chur, Abteilung Gefäßmedizin, Spital Schiers, CH-7000 Chur, Masanserstraße 2; E-Mail: corina.canova@angio-gr.ch

■ Behandlungsmöglichkeiten der venösen Thromboembolie

Heute stehen uns verschiedene medikamentöse, antikoagulierende Optionen zur Verfügung. Seit 1960 [2] ist die Behandlung von venösen Thromboembolien Pflicht, placebokontrollierte Studien sind nicht mehr opportun.

Als antikoagulierende Substanzen stehen uns Medikamente, die auf die plasmatische Gerinnung wirken, zur Verfügung.

Heparin wurde 1916 vom Medizinstudenten McLean aus der Leber (Hepar) extrahiert und 1918 von seinem Lehrer Howell als Heparin bezeichnet, die ersten Versuche am Menschen sind mit 1935 datiert [3, 4]. Heparine sind körpereigene Polysaccharide, die gerinnungshemmend über Antithrombin III, das als Proteaseinhibitor die Gerinnungsfaktoren wie Thrombin (Faktor II) und Faktor Xa hemmt, wirken. Da Heparine nicht im Magen-Darmtrakt resorbiert werden, müssen sie parenteral (intravenös oder subkutan) verabreicht werden.

Heute stehen uns das unfractionierte ursprüngliche Heparin mit langen Polysaccharidketten (bis 30.000 Dalton) aus 18–70 Monosacchariden und die niedermolekularen Heparine mit einem Molekulargewicht zwischen 4000 und 6000 Dalton aus 18–20 Monosacchariden zur Verfügung. Beide wirken über die gleiche Pentasaccharid-Sequenz (vgl. Abbildung in: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199709043371007> [zuletzt gesehen 21.7.2014] [5]).

Seit 2002 ist als Weiterentwicklung der parenteralen Antikoagulantien mit Wirkung auf den Faktor II (Thrombin) und den Faktor Xa ein parenteral zu verabreichendes Pentasaccharid auf dem Markt. Es entstand als Weiterentwicklung der oben erwähnten „Heparin“-Polysaccharide durch Reduktion der Saccharidanzahl auf die antikoagulierende Fünfersequenz [6, 7].

Daneben verwenden wir seit 1941 zur oralen Antikoagulation Kumarinderivate, in Europa heute vor allem die Präparate Phenprocoumon mit langer Halbwertszeit und Acenocoumarol mit kürzerer Halbwertszeit [8, 9]. Diese wirken über die Hemmung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, wobei die Gerinnungsfaktoren innerhalb von 1–5 Tagen unterschiedlich rasch gehemmt werden (zuerst VII, dann IX, X und II). Dadurch tritt die volle antikoagulierende Wirkung frühestens nach 5 Tagen ein, während zu Beginn wegen einer zusätzlich hemmenden Wirkung auf das gerinnungshemmende Protein C initial eine prokoagulatorische Wirkung auftreten kann. Eine Antikoagulation mit einem Kumarinderivat soll deshalb zu Beginn – mindestens während der ersten 5 Tage, sicher aber solange, bis der Ziel-INR-Wert 24–48 Stunden erreicht ist – mit einem Heparinpräparat kombiniert werden.

Seit 2009 können wir „neue orale Antikoagulantien“ (NOAK) oder, heute häufiger „direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK) bezeichnet, orale Anti-Faktor Xa und direkte orale Thrombininhibitoren einsetzen [10–14]. Der Vorteil dieser neuen oralen Antikoagulantien liegt darin, dass sie ohne Gerinnungskontrollen in einer fixen Dosis täglich verabreicht werden können, in ihrer kurzen Wirksamkeit mit rascher Steuerbarkeit für allfällige Interventionen sowie der Möglichkeit, das Medika-

ment in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung (wie wir es heute beim niedermolekularen Heparin kennen) einzusetzen. Die kurze Halbwertszeit kann aufgrund der kürzeren Wirkdauer auch ein Nachteil sein. Insbesondere bei unzuverlässiger Einnahme ist die antikoagulierende Wirkung rasch nicht mehr aktiv.

Neben der medikamentösen Behandlung wird bei der Beinvenenthrombose eine Kompressionstherapie empfohlen.

Medikamentöse Behandlung der venösen Thromboembolie

Die medikamentöse Behandlung der venösen Thromboembolie umfasst die Antikoagulation mit den oben erwähnten antikoagulierenden Substanzen (mit dem vordergründigen Ziel, das Thrombusausmaß zu begrenzen, das heißt, eine weitere Thromboseausdehnung zu verhindern) sowie die intravenöse Lysetherapie (mit dem vordergründigen Ziel, die Thrombusmaße zu reduzieren), die vor allem bei Lungenarterienembolien und heute nicht mehr bei Beckenbeinvenenthrombosen angewendet wird.

Die Antikoagulation bei Beckenbeinvenenthrombosen jeglichen Ausmaßes (auch Unterschenkelvenenthrombosen) und von Lungenarterienembolien darf heute noch mit einem Kumarinderivat überlappend mit Heparin erfolgen. Als Kumarinderivat wird bei uns vor allem Phenprocoumon und eher seltener Acenocoumarol (kürzere Halbwertszeit) verwendet [8, 9], weil evidenzbasiert wohl wegen der längeren Halbwertszeit die INR-Werte mit Phenprocoumon häufiger und stabiler im therapeutischen Bereich sind, sei es in Hausarztordinationen oder in Antikoagulationskliniken. Warfarin ist dem Phenprocoumon ebenbürtig, wird aber in Europa seltener verwendet. In der Regel wird niedermolekulares Heparin eingesetzt, sofern die Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsfraktion von > 30 ml/min vorhanden ist, weil sonst das Heparin kumuliert und die Blutungsgefahr steigt. Als Ziel sollen INR-Werte um 2,5 (Range 2,0–3,0) angestrebt werden [15, 16].

In verschiedenen Studien wurde die Ebenbürtigkeit der Wirksamkeit der neuen oder direkten oralen Antikoagulantien mit geringeren großen Nebenwirkungen (außer für gastrointestinale Blutungen) für die Behandlung der Beinvenenthrombosen und der Lungenarterienembolien gezeigt, sodass diese Substanzen jetzt auch für die Behandlung der venösen Thromboembolie als anerkannt betrachtet und die entsprechend bereits zugelassenen Substanzen wie Rivaroxaban (2 × 15 mg pro Tag für 3 Wochen und ab dann 20 mg pro Tag), Dabigatran (2 × 150 mg pro Tag) und Apixaban (2 × 10 mg pro Tag für 7 Tage, ab dann 2 × 5 mg pro Tag) in den entsprechenden Ländern eingesetzt werden dürfen [10–14]. Bei Niereninsuffizienz wird in Europa eine Dosisanpassung empfohlen (Tab. 1).

Die Dauer der Antikoagulation ist selbstredend bei jeder der verwendeten Substanzen gleich. Früher richtete sich die Dauer der Antikoagulation vor allem nach dem Ausmaß einer Thrombose und dem Vorliegen von Lungenarterienembolien, während heute mehr Gewicht auf die Umstände des Auftretens einer Thrombose – provoziert oder unprovoked – und auf die Anzahl venöser thromboembolischer Ereignisse gelegt

Tabelle 1: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Substanz	Kreatinin-Clearance > 50 ml/min	Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min	Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min
Rivaroxaban	15 mg 2 x für 3 Wochen dann 20 mg	15 mg 2 x für 3 Wochen dann 20 mg	15 mg 2 x für 3 Wochen dann 15 mg (vorsichtig!)
Dabigatran	150 mg 2 x	110 mg 2 x	nicht empfohlen
Apixaban	10 mg 2 x für 7 Tage dann 5 mg 2 x	Evt. Reduktion auf 2,5 mg Alter > 80 Jahre, Gewicht < 60 kg und Kreatinin < 133 µmol/L	nicht empfohlen < 15 ml/min

Tabelle 2: Therapiedauerempfehlungen

		Dauer der Antikoagulation	Zusatzargumente
Thromboseausmaß	– distal: Unterschenkel inklusive Muskelvenen – proximal: mit und ohne Lungenarterienembolie	– 3 Monate (wenn überhaupt antikoaguliert wird) – 3 Monate oder unbefristet – 3 Monate oder unbefristet	– unklar, in CH eher ja – hängt von Restthrombose ab (Sonographiekontrolle) – hängt von pulmonaler arterieller Druckerhöhung ab (Echokardiographiekontrolle)
Thromboseauftreten idiopathisch – provoziert	– provoziert (in Risikosituation) – idiopathisch – idiopathisch mit Blutungsrisiko	– 3 Monate (oder solange Risikosituation anhält) – min. 3 Monate oder unbefristet – 3 Monate	– Risiko-Nutzen abwägen
Thromboselokalisation	– rezidivierend unilokulär – rezidivierend multilokulär	– min. 3 Monate – unbefristet	
Patientencharakteristika	– keine Thrombophilie – Thrombophilie – Karzinom	– min. 3 Monate – unbefristet – längerfristig	– 1–5 Jahre

wird. Außerdem spielen die Stabilität der Antikoagulations-einstellung und die Zuverlässigkeit und Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme bei der Therapieentscheidung eine Rolle. Als empfohlene Minimaldauer wird mehrheitlich 3 Monate angegeben, während bei unprovozierten Thrombose- und Lungenembolieereignissen bereits bei Erstmanifestation eine unbefristete Antikoagulation zumindest erwogen werden soll, zumal ein Rezidivereignis bei fehlender und somit nicht-präventierbarer Risikosituation mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist [17]. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung möglicher Therapiedauerempfehlungen, angepasst an die Risikosituation und -konstellation. Jede Indikation zur längerfristigen unbefristeten Antikoagulation soll regelmäßig re-evaluiert werden. Karzinompatienten scheinen von einer Antikoagulation mit Heparinen während mindestens 6 Monaten zu profitieren [18], danach wird mit Kumarinderivaten bei aktiver Karzinomerkkrankung unbefristet und mindestens bis 6 Monate nach Erreichen einer kompletten Remission behandelt [17, 18]. Die neuen Antikoagulantien sind bei Karzinompatienten noch nicht untersucht worden.

Intravenöse systemische Lysetherapie bei Lungenarterienembolien

Lungenarterienembolien treten in der Regel als Folge von venösen Thrombosen auf. 50 % der Patienten mit proximaler Beinvenenthrombose weisen bereits bei Diagnosestellung der Thrombose Lungenarterienembolien auf, *vice versa* kann bei ca. 70 % der Patienten mit Lungenarterienembolien eine tiefe Beinvenenthrombose gefunden werden [19]. Obwohl wir

von einer Krankheitsentität sprechen, sind die Manifestationsformen nicht identisch. Rezidivereignisse nach Lungenarterienembolien sind 3× häufiger als nach Beinvenenthrombosen (Rezidivereignis als Lungenarterienembolie nach früherer Lungenarterienembolie ca. 60 % und nach früherer Beinvenenthrombose ca. 20 %) [1, 19–21]. Außerdem können Lungenarterienembolien in 7–11 % fatal enden. Deswegen sind neben den üblichen antikoagulierenden Methoden Akuttherapien, wie die intravenöse Lysetherapie zur Entlastung der rechtskardialen Druckerhöhung mit potenziellem Herz-Kreislaufstillstand, in Anwendung. Die Indikationsstellung zur intravenösen Lysetherapie hängt vom Schweregrad der Lungenarterienembolie ab. Verschiedene Stadieneinteilungen werden verwendet (Tab. 3, 4). Die Beschreibung nicht-massiv = „low risk“, submassiv = „intermediate risk“ und massiv = „high risk“ hat sich im Sinne einer Mortalitätsrisikoabschätzung und somit zur Lyseindikationsstellung etabliert [19, 22–24]. Bei submassiven (mittleres Risiko) und massiven (hohes Risiko) Lungenarterienembolien ist in der Akutphase die Durchführung einer Echokardiographie „bedside“ zeitsparend und diagnostisch. Submassive Lungenarterienembolien führen zu einer rechtskardialen Belastung bei noch stabiler Kreislauftsituation, während massive Pulmonalembolien zur hämodynamischen Instabilität führen. Die intravenöse Lysetherapie wird heute in der Regel mit rekombinantem tissue-Plasminogen-Aktivator (rtPA) parallel mit Heparin verabreicht (Tab. 5). Die Gabe von rtPA zeigte eine raschere angiographische und hämodynamische Verbesserung als Streptokinase oder Urokinase [25, 26].

Tabelle 3: Einteilungskriterien: Veränderungen der arteriellen Blutgase und der Hämodynamik. Einteilung nach: [Grosser KD. Akute Lungenembolie. Behandlung nach Schweregraden. Dtsch Arztebl 1988; 85: B587–B594].

Aufgrund von Veränderungen der arteriellen Blutgase und der Hämodynamik	
Grad I	– keine hämodynamischen Auswirkungen – keine pathologische arterielle Blutgase
Grad II	– mäßige hämodynamische Auswirkungen, d. h. pulmonaler arterieller Mitteldruck 15–20 mmHg – pathologische arterielle Blutgase: PaO ₂ erniedrigt, aber > 60 mmHg
Grad III	– hämodynamische Auswirkungen – pathologische arterielle Blutgase: PaO ₂ < 60 mmHg
Grad IV	– größere hämodynamische Auswirkungen, d. h. arterielle Hypertonie, Schock – pathologische arterielle Blutgase: Hypoxie, Hyper- oder Hypokapnie, pH-Entgleisung

pe mit Hirnblutungshäufigkeit von 2,0 % vs. 0,2 % und klinischer Verschlechterung bei nur 3,4 % in der konventionellen Antikoagulationsgruppe. Diese Resultate sprechen für ein zurückhaltendes Vorgehen bei Patienten mit intermediärem Risiko, das heißt bei submassiven Lungenarterienembolien. Die aktuellen Empfehlungen, bei diesen Patienten Lysetherapie nur bei Versagen der konventionellen Antikoagulation einzusetzen, kann derzeit unterstützt werden, obwohl eine Meta-Analyse im JAMA 2014 Hinweise darauf gibt, dass eine feinere Risikostratifizierung die statistischen Zahlen zugunsten der Lyse verändern würde – insbesondere wenn Patienten > 65 Jahre mit größerem Blutungsrisiko nicht mehr lysiert und damit aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen würden [27].

Katheterassoziierte Thrombolyse von Pulmonal-embolien

Die kathetergesteuerte Thrombolysetherapie, „catheter-directed therapy“ (CDT), umfasst verschiedene lokale Lysemög-

Tabelle 4: Schweregradeinteilung nach ESC. Mod. nach [19].

Klinische Situation	Frühsterblichkeit		
	niedrig (< 1 %)	mittel (3–15 %)	hoch (> 15 %)
Schock oder Hypotonie	nein	nein	ja (definiert Therapie)
RV-Dysfunktion	nein	nein/ja*	möglich
Troponin erhöht	nein	nein/ja*	möglich
Therapieart	Antikoagulation	Antikoagulation oder bei Versagen Lyse/invasiv	Thrombolyse oder Embolektomie
Therapieort	Ambulante Behandlung oder frühe Entlassung	Stationäre Behandlung, evt. Intensivtherapie	Stationäre Behandlung, Intensivtherapie

*mind. 1 der beiden Kriterien

Die thrombolytische Therapie gilt aufgrund der raschen Verbesserung der hämodynamischen Situation heute bei massiven = Hochrisiko-Pulmonalembolien als Erstlinientherapie bei Patienten mit kardiogenem Schock oder persistierender Hypotonie mit wenigen absoluten Kontraindikationen, während diese Therapie bei geringem Risiko nicht empfohlen wird und die Datenlage bei intermediärem Risiko = submassiven Embolien noch unklar bleibt.

Die bislang größte Studie zur Lysetherapie bei intermediärem Risiko, die PEITHO-Studie, zeigt eine Mortalität in der Thrombolysegruppe von 1,2 % vs. 1,8 % in der Placebogrup-

pe mit Hirnblutungshäufigkeit von 2,0 % vs. 0,2 % und klinischer Verschlechterung bei nur 3,4 % in der konventionellen Antikoagulationsgruppe. Diese Resultate sprechen für ein zurückhaltendes Vorgehen bei Patienten mit intermediärem Risiko, das heißt bei submassiven Lungenarterienembolien. Die aktuellen Empfehlungen, bei diesen Patienten Lysetherapie nur bei Versagen der konventionellen Antikoagulation einzusetzen, kann derzeit unterstützt werden, obwohl eine Meta-Analyse im JAMA 2014 Hinweise darauf gibt, dass eine feinere Risikostratifizierung die statistischen Zahlen zugunsten der Lyse verändern würde – insbesondere wenn Patienten > 65 Jahre mit größerem Blutungsrisiko nicht mehr lysiert und damit aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen würden [27].

Chirurgische pulmonale Embolektomie

Die erste erfolgreiche chirurgische pulmonale Embolektomie wurde 1924 durchgeführt. Solche Eingriffe waren reserviert für Lungenemboliepatienten mit Herz-Kreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation. Heute finden sie ihren Platz noch bei Patienten mit massiven Pulmonalembolien und ungenügendem Ansprechen auf die intravenöse Lysetherapie oder Kontraindikationen, wie zum Beispiel offenes Foramen ovale und intrakardiale Thromben [28, 29]. In spezialisierten kardiochirurgischen Zentren kann die Indikation je nach lokaler Situation etwas breiter gestellt werden.

Thrombusreduzierende/thrombusentfernende Therapien der Beckenbeinvenenthrombosen

Das Behandlungsziel der thrombusentfernenden Therapie bei Beckenbeinvenenthrombosen ist neben der Verhinderung der Thromboseausdehnung vor allem die Verbesserung der Langzeitprognose betreffend chronischer venöser Stasefolgen bis hin zum Ulcus cruris venosum und betreffend hämodynamischer Folgen im Sinne der Claudicatio intermittens venosa

Tabelle 5: Lyseschemata bei Pulmonalembolien. Mod. nach [19].

Verabreichungsart und Dosis	
Streptokinase	– 250.000 IE als Ladedosis über 30 Minuten – Gefolgt von 100.000 IE/h während 12–24 Stunden unter Gerinnungskontrollen – Beschleunigtes Schema: 1,5 Mio IE über 2 Stunden i. v.
Urokinase	– 4400 IE als Ladedosis über 10 Minuten – Gefolgt von 4400 IE/h während 12–24 Stunden unter Gerinnungskontrollen – Beschleunigtes Schema: 3 Mio IE über 2 Stunden i. v.
rtPA	– 100 mg über 2 Stunden – oder 0,6 mg/kg KG über 15 Minuten (maximale Dosis 50 mg)

bei nicht-rekanalisierten Beckenvenenthrombosen und, wenn möglich, die Reduktion des Rezidivrisikos.

Als Behandlungsansätze werden die intravenöse Langzeitlysebehandlung und neu in Analogie zu den Lungenarterienembolien neben der chirurgischen Thrombektomie auch kathetergesteuerte Thrombolysetherapie mit verschiedenen lokalen Lysemöglichkeiten – wie die pharmakologische Thrombolyse, die Thrombusfragmentation – kombiniert pharmakomechanisch (Thrombolyse, Thrombusfragmentation und ultraschall-unterstützt z. B. EKOS) die perkutane Thrombektomie und die Ballonangioplastie und Stenteinlage untersucht und diskutiert.

Die intravenöse Lysetherapie der Beckenbeinvenenthrombose scheint zwar das Potenzial zu haben, postthrombotische Folge zu verhindern, jedoch zum Preis ausgedehnter Blutungsnebenwirkungen und wird heute aufgrund schonenderer Verfahren nicht mehr empfohlen [30].

Die chirurgische Thrombektomie der Beckenbeinvenenthrombose, insbesondere kombiniert mit einer lokalen Lysetherapie der femoralen bis poplitealen Venen und eventuell kombiniert mit einer intraoperativen Stenteinlage bei allfälligem Beckenvenensporn, ist eine heute noch gängige Möglichkeit der invasiven thrombusentfernenden kombinierten Behandlung [31].

Als neuere Methoden stehen die kathetertechnisch wenig invasiven, perkutanen, thrombusentfernenden Techniken zur Verfügung, die, wie oben erwähnt, im englischen Sprachgebrauch als „catheter-directed therapy“ (CDT) zusammengefasst werden. Diese vielversprechenden Behandlungsmöglichkeiten müssen aber ihre Wertigkeit noch in Studien beweisen, es muss die Wirksamkeit gegenüber Risiko und Kosten abgewogen werden. Die Problematik der vorliegenden und wahrscheinlich auch der zukünftigen Studien ist einerseits die Indikationsstellung zur invasiven Thrombosebehandlung, andererseits die Logistik einer anspruchsvollen und apparatetechnisch hochspezialisierten Therapie und nicht zuletzt die oft

nicht vergleichbare individuelle klinische Präsentation eines Thrombosepatienten. Alle diese Argumente haben dazu geführt, dass die randomisiert durchgeführten Studien heterogen in der Patientenpopulation und auch im therapeutischen Vorgehen mit deutlichen methodologischen Mängeln den heutigen Anforderungen von evidenzbasierten Daten nicht entsprechen können [32, 33].

Evident ist aber, dass das Ausmaß der Thrombusentfernung parallel mit der Reduktion der postthrombotischen Morbidität geht. Die postthrombotischen Stasefolgen nach CEAP und die Lebensqualität nach Villalta-Score korrelieren direkt mit dem Ausmaß des residuellen Thrombus nach kathetergesteuerter Thrombolyse bei ilio-femorale Beinvenenthrombosen [34].

Die Rezidivhäufigkeit wird beeinflusst durch die Art der Thrombosemanifestation. Mit vermehrten Rezidiven rechnen wir in steigender Häufigkeit (1,5–4-fach erhöht) bei männlichem Geschlecht, bei geringem transienten Risiko, bei idiopathisch aufgetretener venöser Thromboembolie, bei rezidivierenden und multilokulären Ereignissen, bei der ilio-femorale Lokalisation, bei Karzinomen und bei Thrombophilien, insbesondere dem Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APLA) [35]. Von diesen Rezidivprädiktoren kann invasiv einzig bei der ilio-femorale Thromboselokalisation mit vorliegendem Beckenvenensporn wirklich kurativ gewirkt werden.

Mit oben genannten Behandlungszielen vor Augen – Reduktion der Thromboseausdehnung, Reduktion des Rezidivrisikos, Reduktion postthrombotischer Stasefolgen – stellt sich die Frage, welcher Patient konventionell antikoagulatorisch und welcher Patient invasiv, heute vorzugsweise kombiniert kathetertechnisch, pharmakomechanisch behandelt werden soll, beziehungsweise welcher Patient von einer invasiven Therapie akut und mittel- bis langfristig profitiert.

Zur Beantwortung dieser Frage – bei zurückhaltender Indikationsstellung zur invasiven Therapie – hilft uns die Erkenntnis,

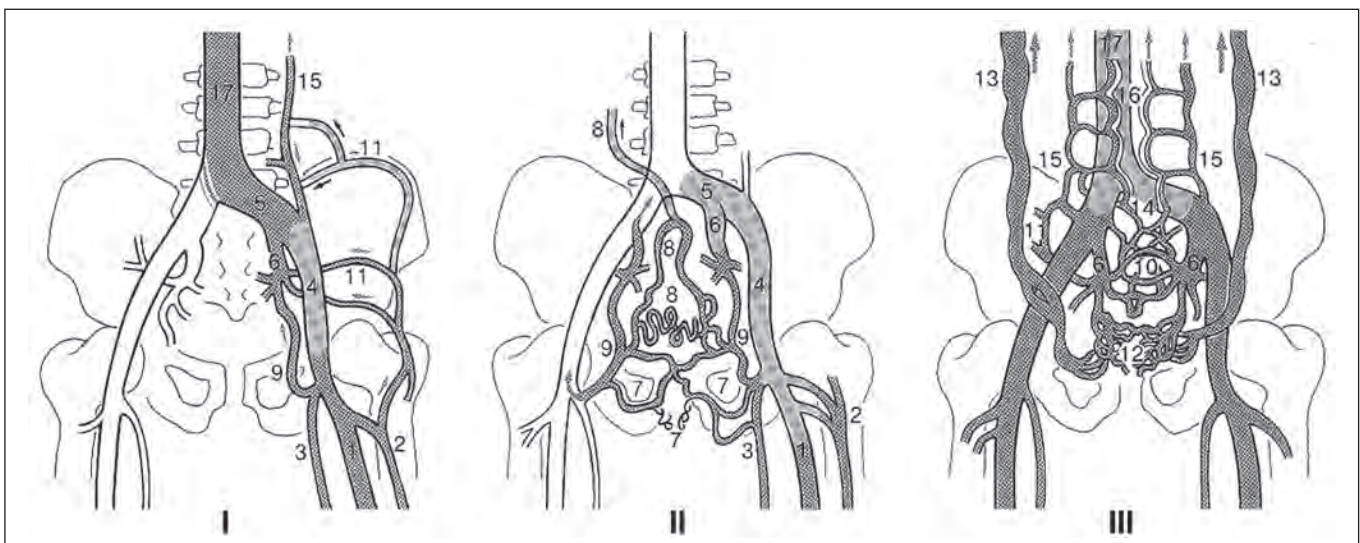


Abbildung 1: Thrombose: Kollateralisation. Typische Abflussbefunde bei distalem (I), komplettem (II), einseitigem äußeren Beckenvenenverschluss und bei beiderseitigem proximalen Verschluss mit Einbeziehung der unteren Hohlvene (III). 1. V. femoralis; 2. V. femoris profunda; 3. V. saphena magna; 4. V. iliaca externa; 5. V. iliaca communis; 6. V. iliaca interna; 7. Vv. pubicae et pudendales; 8. Vv. epigastricae et inf. mit Anschluss; 9. V. obturatoria; 10. Plexus praesacralis; 11. Vv. gluteales inf. et sup.; 12. Plexus uterinus et ovaricus (Pl. uterovesicalis); 13. Gonadalvene (V. ovarica/testicularis); 14. Anastomosen zum Plexus epiduralis; 15. V. lumbalis ascendens; 16. Plexus epiduralis; 17. V. cava inferior. Nachdruck aus: [Weber J et al. Funktionelle Phlebologie: Phlebologie, Funktionstests, interventionelle Radiologie. Thieme Verlag, Stuttgart; New York; 1990; 421]; mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.

dass femorale bis popliteale Beinvenenthrombosen basierend auf den unterschiedlichen klinischen Verläufen nicht gleichzusetzen mit und wahrscheinlich auch nicht gleich zu behandeln sind wie die ilio-femorale deszendierenden Beckenbeinvenenthrombosen [36]. Diesen liegt vor allem bei jungen Patienten oft eine anatomische Anlagevariante oder eine ilio-kavale Anomalie zugrunde, die nach Thrombusentfernung kathetertechnisch mit Stenteinlage behandelt werden kann.

Die Indikation zur invasiven thrombusentfernenden Therapie mit wenn möglich gleichzeitiger Behandlung einer zugrundeliegenden anatomischen Ursache im V. cava- und Beckenvenenbereich soll heute bei der deszendierenden Beckenbeinvenenthrombose erwogen werden. Bei diesen Thrombosen kann betreffend Rezidivrisiko, Lebensqualität inklusive Arbeitsfähigkeit und damit verbundenen sozio-ökonomischen Folgen und postthrombotischer Morbidität durch eine adäquate thrombusentfernende Therapie mit selbstredend nachfolgender oraler Antikoagulation für mindestens 3 Monate der größte Nutzen erreicht werden.

Die anatomische Situation der ilio-femorale Venen ist anspruchsvoll und variantenreich, wie auch das entsprechende Kollateralisierungspotenzial (Abb. 1). Die Beurteilung der Einzelsituation braucht entsprechende Kenntnisse und Erfahrung. Die Therapieindikation soll im interdisziplinären Team (Chirurgie und interventionelle Angiologie/Radiologie) gestellt werden. Diese hochspezialisierte Therapie soll an Orten mit entsprechenden klinischen, apparatetechnischen und invasiven Kenntnissen und nach Möglichkeit an Studien oder mindestens Register angeschlossen erfolgen. Die Wahl der thrombusentfernenden Therapie richtet sich nach den örtlichen Möglichkeiten, wobei heute die kathetertechnischen ultraschallunterstützten pharmakomechanischen Methoden Vorteile aufzuweisen scheinen. Ob die invasive Behandlung auch auf ascendierende Thrombosen ausgedehnt werden soll, ist heute noch fraglich und in der Literatur nicht gestützt.

■ Zusammenfassung

Die Behandlung der venösen Thromboembolie ist vielschichtig und differenziert geworden. Die venöse Thromboembolie umfasst als Krankheitsentität die venösen Thrombosen (am häufigsten Thrombosen der unteren Extremität) und die Lungenarterienembolien (Pulmonalembolien). Die Pulmonalembolien sind häufig bei Beinvenenthrombosen vorhanden und können in 10 % der Fälle fatal enden. Eine intravenöse Lysebehandlung ist bei Pulmonalembolien mit hohem Risiko heute Erstwahltherapie mit nachfolgender Antikoagulation. Zur Antikoagulation stehen uns herkömmliche Antikoagulantien, wie das parenteral zu verabreichende Heparin und die oralen Kumminderivate, sowie neuere Substanzen, wie das parenterale Pentasaccharid Fondaparinux und die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) wie Anti-Faktor Xa oder direkte Thrombinhemmer, zur Verfügung. Die Thrombosen der unteren Extremität werden heute nach Schweregrad und Ausdehnung vorzugsweise in ilio-femorale oder deszendierende Beckenbeinvenenthrombosen und ascendierende oder femorale/popliteale/krurale und isolierte Unterschenkelvenenthrombosen unterschieden.

Meist sind eine Antikoagulation und eine Kompressionstherapie ausreichend, wobei sich die Dauer der Antikoagulation nach Patientencharakteristika (persistierende Risikosituation?), Art des Auftretens (idiopathisch oder provoziert) sowie Häufigkeit (Rezidiv unilokulär oder multilokulär) orientiert. Bei den ilio-femorale Thrombosen sind postthrombotische Folgen wie Claudicatio intermittens venosa, Stasefolgen wie Ulcus cruris venosum, persistierende Beschwerden, Rezidive und Arbeitsfähigkeitseinschränkung häufig. Deswegen und aufgrund häufig vorhandener zugrundeliegender anatomischer Varianten ilio-kaval wird heute eine invasive thrombusentfernende Therapie mit gleichzeitiger Behandlung bei vorliegender anatomischer Variante grundsätzlich empfohlen. Diese soll interdisziplinär abgestützt und an Orten mit entsprechender Erfahrung und apparatetechnischer Ausrüstung erfolgen.

■ Relevanz für die Praxis

- Unter dem Begriff „venöse Thromboembolie“ wird ein großes Spektrum unterschiedlicher klinischer Situationen von unterschiedlicher klinischer Relevanz (Akutgefahrl und Spätfolgen) zusammengefasst.
- Darstellen der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten der venösen Thromboembolie
- Das evidenzbasierte Behandlungsspektrum soll individuell auf die Patientensituation angepasst zur Anwendung kommen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin bestätigt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 Suppl 1): I22–I30.
- Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism – a controlled trial. *The Lancet* 1960; 1309–12.
- McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250.
- Howell WH, Holt E. The new fractions in blood coagulation. Heparin and proanthrombin. *Am J Physiol* 1918; 47: 328–41.
- Jeffrey I, Weitz MD. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–99.
- Barrowcliffe TW, Johnson A, Eggleton CA, Kemball-Cook G, Thomas DP. Anticoagulant activities of high and low-molecular-weight heparins fractions. *Br J Haematol* 1979; 41: 573–82.
- Weitz JI. Drug Therapy: Low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
- Fihn SD, Gadisseur AAP, Rosendaal FR, et al. Comparison of Control and Stability of oral Anticoagulant Therapy using Acenocoumarol versus Phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003; 90: 260–6.
- Laparte S, Quenet S, Mismetti P, et al. Compliance and Stability of INR of two oral Anticoagulants with different Half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost* 2003; 89: 458–67.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. EINSTEIN Investigators: Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. EINSTEIN-PE Investigators: Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, et al; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Gent M, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–9.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Guttermann DD, Schünemann HJ for the American

College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. Chest 2012; 141 (Suppl): 7s–47s.

18. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Circulation 2012; 126: 448–54.

19. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC): Torbicki A, Perrier A, Bassand JP, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276–315.

20. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002; 122: 1440–56.

21. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994; 271: 223–5.

22. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost 2002; 88: 407–14.

23. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. Am J Cardiol 2004; 93: 1197–9.

24. Busse LW, Vourlekis JS. Submassive pulmonary embolism. Crit Care Clin 2014; 30: 447–73.

25. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 239–245.

26. Goldhaber SZ, Kessler CM, Hitt J, Markis J, Sharma GV, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet 1988; 2: 293–8.

27. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA 2014; 311: 2414–21.

28. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallier P, Didier-Petit K, et al. Management of unsuccessful thrombolysis after acute massive pulmonary embolism. Chest 2007; 80: 184–8.

29. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod H, Lafaro RJ, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2004; 129: 1018–23.

30. Watson LJ, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD002783.

31. Blättler W, Jon Larijader H, Schmidli J, et al. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. J Vasc Surg 2004; 40: 620–5.

32. Aharifi M, Mehdipour M, Sharifi J, et al. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the Torpedo trial. Catheter Cardiovasc Interv 2010; 76: 316–25.

33. Enden T, Haig Y, Sandset PM, et al. on behalf of the CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31–8.

34. Comerota AJ, Grewal N, Assi Z, et al. Postthrombotic morbidity correlates residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. J Vasc Surg 2012; 55: 768–73.

35. Henke PK, Comerota AJ. Update on etiology, prevention and therapy of postthrombotic syndrome. J Vasc Surg 2011; 53: 500–9.

36. Meissner MH, Gloviczki P, Wakefield TW. Early Thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the American Venous Forum. J Vasc Surg 2012; 55: 1449–62.

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 ox. x H₂O (E172); Eliquis® 5 mg Filmtabletten: Eisen(III) ox. (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 Antikoagulantien z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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 EIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GmbH, 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-020-14/11.03.2014; 432AT14P00979-02, 03/2014



Bristol-Myers Squibb



www.eliquis.at

Fallbericht: Junge Patientin mit Media-Insult

M. Hoke

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Ischämische Schlaganfälle sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [1]. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Embolien aus atheromatös veränderten Gefäßabschnitten (z. B. Karotisbifurkation) oder kardiale Embolien (z. B. bei Vorhofflimmern) [2]. Daher sind junge Menschen in der Regel selten betroffen. Dennoch können ischämische Schlaganfälle auch in jungen Jahren auftreten [3]. Der Verlauf solcher Ereignisse stellt sich nicht selten als komplex dar.

■ Fallbericht

Eine 26-jährige Frau (160 cm, 75 kg) wurde zuhause mit dem klinischen Bild einer Hemiparese und Aphasie aufgefunden. Die Patientin war ansprechbar. Anamnestisch waren, bis auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (Mb. Crohn), keine weiteren Krankheiten bekannt. Die Patientin wurde unmittelbar in ein großes Versorgungsspital mit Stroke-Unit eingeliefert. Im MRT fand sich ein Verschluss der linken A. carotis interna, bis in die A. cerebri media reichend. Des Weiteren bestand der Verdacht auf Dissektion der proximalen Abschnitte der linken A. carotis communis, weshalb eine CT-Angiographie der Aorta durchgeführt wurde. Diese war aufgrund starker Pulsations- und Hochkontrastartefakte und fehlender EKG-Triggerung nur eingeschränkt beurteilbar. Es zeigte sich eine Doppelkontur der Aorta ascendens, passend zu einer Dissektionslamelle. Der Ursprung jener Struktur war jedoch Artefaktbedingt nicht zu eruieren (Abb. 1). Des Weiteren fand sich das Bild eines intramuralen Hämatoms der linken, verschlossenen A. carotis communis.

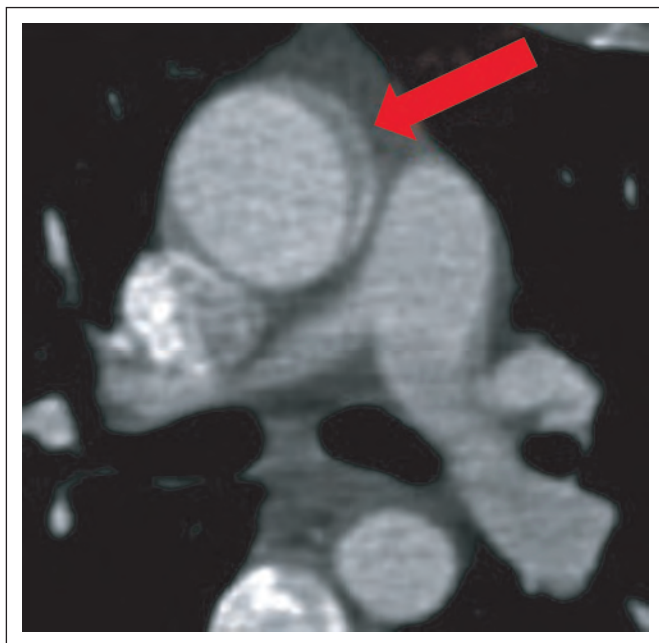


Abbildung 1: CT-Angiographie: Aorta ascendens mit fraglicher Dissektionslamelle (Pfeil).

Bei nunmehrigem Verdacht auf Aortendissektion wurde die Patientin an ein tertiäres Zentrum mit verfügbarer Herzchirurgie überstellt. Bei Übernahme herrschten eine komplette Hemisymptomatik rechts, sowie eine komplette Aphasie vor. In Anbetracht der akuten Situation wurde der Entschluss zur operativen Sanierung der Aorta gefasst. Nach erfolgter Sternotomie wurde jedoch nach Exploration klar, dass es sich um keine Aortendissektion handelte. Die Operation wurde daher beendet und die Patientin intubiert an die Intensivstation überstellt.

Fortführende bildende Maßnahmen zeigten im weiteren klinischen Verlauf einen großen Infarkt im Stromgebiet der linken A. cerebri media (MCA), mit zunehmender Ödembildung (Abb. 2). Daher wurde eine Caminosonde zur Hirndruckbestimmung implantiert.

Die Pathologie am Aortenbogen wurde nun als intramurale Raumforderung angesehen und in weiterer Folge eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Diese zeigte eine deutliche Wandverdickung (5 mm) der kranialen, thorakalen Aorta sowie des Aortenbogens, ohne Hinweis auf Dissektion (Abb. 3). In Anbetracht der Befunde erschien nun eine vaskulitische Genese wahrscheinlich. Aufgrund der bis dato stattgefundenen Interventionen waren Laborresultate (Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein) zur Diagnose-sicherung einer Vaskulitis nicht zu verwerten.



Abbildung 2: CT-Schädel: Ausgeprägter, linksseitiger Media-Insult mit Kompression des linken Seitenventrikels.

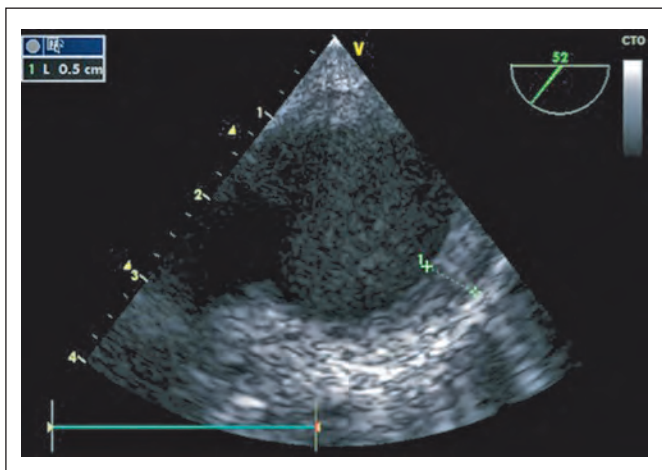


Abbildung 3: Transösophageale Echokardiographie: Deutlich zeigt sich eine Wandverdickung (5 mm) der kranialen thorakalen Aorta.

Aufgrund der Lokalisation der Wandverdickung im Aortenbogen war von einer Takayasu-Arteriitis auszugehen. Die Patientin erhielt unmittelbar eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie (Aprednisolon 1 mg/kg KG). Eine Positronen-Emission-Tomographie (PET) war zu diesem Zeitpunkt aufgrund des instabilen Zustandes der Patientin nicht durchführbar. Nach mehreren Tagen an der Intensivstation und nach Beendigung der Sedierung zeigten sich im neurologischen Status weiter eine hochgradige Hemiparese rechts, sowie eine motorische und sensorische Globalaphasie. Rehabilitierende Maßnahmen wurden unmittelbar begonnen. Die Therapie mit Aprednisolon wurde fortgeführt und schrittweise reduziert.

Nach 3 Wochen umfassender Rehabilitation zeigten sich kleine, jedoch merkbare Fortschritte in Hinblick auf die neurologische Symptomatik. Nach logopädischer Begutachtung konnte die Umstellung auf orale Kost freigegeben werden, die Hemiparese lag jedoch noch vor.

In einer zu diesem Zeitpunkt durchgeführten PET-CT fand sich kein Nachweis entzündlicher Veränderungen im dargestellten Gefäßsystem (Abb. 4). Weiterhin zeigte sich ein Verschluss der linken A. carotis communis.

Nach 5 Wochen stationärem Aufenthalt konnte die Patientin teilmobilisiert in ein Rehabilitationszentrum entlassen werden. Als immunsuppressive Therapie wurde (überlappend zu Aprednisolon) Azathioprin (50 mg 1 × 1 tgl.) verordnet. Es wurde weiter empfohlen, die Therapie mit Azathioprin, bei guter Verträglichkeit, auf 100 mg 1 × 1 tgl. zu steigern und die Therapie mit Aprednisolon sukzessive zu reduzieren bzw. zu beenden.

■ Diskussion

Die Takayasu-Arteriitis ist eine höchst seltene Erkrankung, welche mehrheitlich junge Frauen betrifft. Die Inzidenz liegt im mitteleuropäischen Raum bei ca. 0,1/100.000 [4, 5]. Oftmals findet sich initial eine unspezifische Symptomatik wie z. B. Müdigkeit oder Antriebslosigkeit. Durchblutungsstörungen an den (oberen) Extremitäten oder im Bereich der Visceralarterien sind ebenfalls Symptome einer Takayasu-Arteriitis [6].

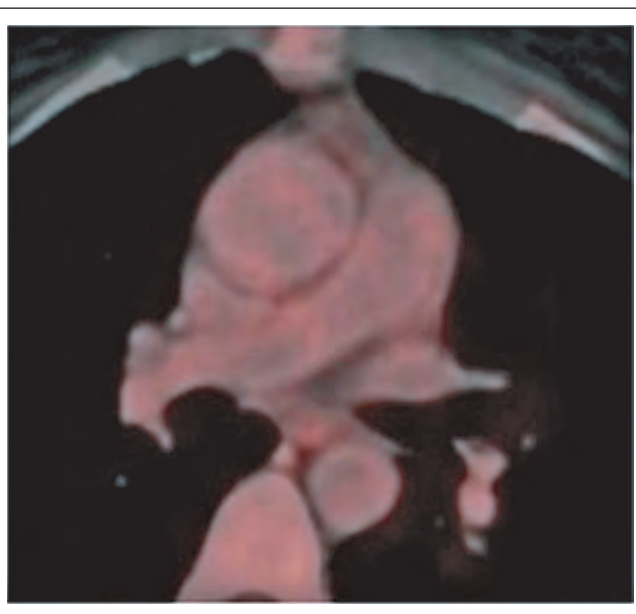


Abbildung 4: PET-CT: Vaskulitische Prozesse sind nach 3 Wochen hochdosierter Kortikosteroidtherapie nicht mehr nachweisbar.

Der hier geschilderte Fall zeigt sicherlich eine der massivsten Folgen einer Takayasu-Arteriitis. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass bei Mb. Crohn-Patienten gehäuft eine Koinzidenz einer Takayasu-Arteriitis beobachtet wurde [7, 8]. Eine verstärkte Gerinnungsaktivierung, wie sie im Rahmen eines Mb. Crohn bekannt ist, könnte in diesem Fall den schweren klinischen Ausprägungsgrad beeinflusst haben [9].

Schichtbildgebende Maßnahmen können im Akutfall durch Artefakte erschwert interpretiert werden [10, 11]. Daher konnte eine Aortendissektion nicht ausgeschlossen werden, zumal sich eine kleine Doppellamelle im Bereich des Aortenbogens gezeigt hatte. Diese konnte erst mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie ausgeschlossen werden. Daher sollte bei Verdacht auf Pathologien im Bereich der Aorta und unklarem CT-Befund an eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden [12].

Literatur:

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 218.
2. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. *Etiology of stroke*. *Stroke* 1997; 28: 1501–6.
3. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990; 21: 382–6.
4. Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, et al. *Rheumatology (Oxford)*. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1012–5.
5. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002; 55: 481–6.
6. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129–34.
7. Kusunoki R, Ishihara S, Sato M, et al. Rare case of Takayasu's arteritis associated with Crohn's disease. *Intern Med* 2011; 50: 1581–5.
8. Taddio A, Maschio M, Martelossi S, et al. Crohn's disease and Takayasu's arteritis: an uncommon association. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5933–5.
9. Rustagi T, Majumder S. Crohn's-Takayasu's arteritis overlap with hypercoagulability: an optimal milieu for ischemic stroke. *J Dig Dis* 2011; 12: 142–6.
10. Raymond CE, Aggarwal B, Schoenhagen P, et al. Prevalence and factors associated with false positive suspicion of acute aortic syn-

drome: experience in a patient population transferred to a specialized aortic treatment center. Cardiovasc Diagn Ther 2013; 3: 196–204.

11. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dis-

section (IRAD). Circulation 2011; 124: 1911–8.

12. Willens HJ, Kessler KM. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of diseases of the thoracic aorta: part 1. Aortic dissection, aortic intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta. Chest 1999; 116: 1772–9.

Korrespondenzadresse:

PD. Dr. Matthias Hoke

Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: matthias.hoke@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

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

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe 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 in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Stand der Information:** Juli 2014. **Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:** Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.

News-Screen

S. Steiner

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

■ Antepartum Dalteparin Versus No Antepartum Dalteparin for the Prevention of Pregnancy Complications in Pregnant Women with Thrombophilia (TIPPS): a Multinational Open-Label Randomised Trial

Rodger MA, et al. *Lancet* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Thrombophilias are common disorders that increase the risk of pregnancy-associated venous thromboembolism and pregnancy loss and can also increase the risk of placenta-mediated pregnancy complications (severe pre-eclampsia, small-for-gestational-age infants, and placental abruption). We postulated that antepartum dalteparin would reduce these complications in pregnant women with thrombophilia.

Methods: In this open-label randomised trial undertaken in 36 tertiary care centres in five countries, we enrolled consenting pregnant women with thrombophilia at increased risk of venous thromboembolism or with previous placenta-mediated pregnancy complications. Eligible participants were randomly allocated in a 1:1 ratio to either antepartum prophylactic dose dalteparin (5000 international units once daily up to 20 weeks' gestation, and twice daily thereafter until at least 37 weeks' gestation) or to no antepartum dalteparin (control group). Randomisation was done by a web-based randomisation system, and was stratified by country and gestational age at randomisation day with a permuted block design (block sizes 4 and 8). At randomisation, site pharmacists (or delegates) received a randomisation number and treatment allocation (by fax and/or e-mail) from the central web randomisation system and then dispensed study drug to the local coordinator. Patients and study personnel were not masked to treatment assignment, but the outcome adjudicators were masked. The primary composite outcome was independently adjudicated severe or early-onset pre-eclampsia, small-for-gestational-age infant (birthweight < 10th percentile), pregnancy loss, or venous thromboembolism. We did intention-to-treat and on-treatment analyses. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00967382, and with Current Controlled Trials, number ISRCTN87441504.

Findings: Between Feb 28, 2000, and Sept 14, 2012, 292 women consented to participate and were randomly assigned to the two groups. Three women were excluded after randomisation because of ineligibility (two in the antepartum dalteparin group and one in the control group), leaving 146 women assigned to antepartum dalteparin and 143 assigned to no antepartum dalteparin. Some patients crossed over to the other group during treatment, and therefore

for on-treatment and safety analysis there were 143 patients in the dalteparin group and 141 in the no dalteparin group. Dalteparin did not reduce the incidence of the primary composite outcome in both intention-to-treat analysis (dalteparin 25/146 [17.1 %; 95 % CI 11.4–24.2 %] vs no dalteparin 27/143 [18.9 %; 95 % CI 12.8–26.3 %]; risk difference –1.8 % [95 % CI –10.6 % to 7.1 %]) and on-treatment analysis (dalteparin 28/143 [19.6 %] vs no dalteparin 24/141 [17.0 %]; risk difference +2.6 % [95 % CI –6.4 to 11.6 %]). In safety analysis, the occurrence of major bleeding did not differ between the two groups. However, minor bleeding was more common in the dalteparin group (28/143 [19.6 %]) than in the no dalteparin group (13/141 [9.2 %]; risk difference 10.4 %, 95 % CI 2.3–18.4; $p = 0.01$).

Interpretation: Antepartum prophylactic dalteparin does not reduce the occurrence of venous thromboembolism, pregnancy loss, or placenta-mediated pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia at high risk of these complications and is associated with an increased risk of minor bleeding.

Kommentar

Die prophylaktische Gabe von niedermolekularen Heparinen (Dalteparin) bei Frauen mit bekannter Thromboseneigung während einer Schwangerschaft konnte in dieser randomisierten Studie die beobachtete Komplikationsrate nicht senken. Eingeschlossen wurden Frauen mit erhöhtem Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und bekannter Thrombophilie im Sinne einer Reihe von Störungen der Blutgerinnung, die durch Labortests (Faktor-V-Leiden, Prothrombin, Protein S, Protein C, Antithrombin, Antiphospholipid-Syndrom) diagnostiziert werden können. Der primäre Endpunkt umfasste eine venöse Thromboembolie der Schwangeren, eine schwere oder früh einsetzende Präeklampsie, die Geburt eines für das Gestationsalter zu kleinen Kindes oder ein Schwangerschaftsverlust. Insgesamt trat eines der Ereignisse bei 25 von 146 Schwangeren (17,1 %) im Dalteparin-Arm auf, in der Kontrollgruppe wurde der Endpunkt bei 27 von 143 Schwangeren (18,9 %) erreicht. Der Unterschied von 1,8 % war statistisch nicht signifikant und dieses Ergebnis bestätigte sich auch in der „On-treatment“-Analyse, bei der nur Frauen ausgewertet wurden, die die vorgesehene Behandlung auch tatsächlich erhalten und durchgeführt haben. Während schwere Blutungen zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich waren, wurde in der Dalteparin-Gruppe eine höhere Rate von leichten Blutungen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (19,6 % vs. 9,2 %; $p = 0,01$). In einem begleitenden Editorial wurde auf wesentliche Studienlimitationen wie deutlich niedrigere als erwartete Ereignisrate, unterschiedliche Rate von Aspirin-Gabe zwischen den Gruppen, langsamer Studieneinschluss und kleine Subgruppen hingewiesen.

Praxisrelevanz

Auch wenn insgesamt selten, so gehören venöse thromboembolische Ereignisse in Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen während der Schwangerschaft. Bislang wurde schwangeren Frauen mit bekannter Thrombophilie und mit Thrombosen in der Vorgeschichte bzw. Komplikationen in früheren Schwangerschaften häufig zu einer prophylaktischen Heparinisierung mit einem niedermolekularen Heparin geraten. Diese erste große randomisierte Studie zeigte diesbezüglich keinen Benefit und von einer generellen Empfehlung muss daher abgeraten werden. Die Einschlusskriterien umfassten verschiedene Störungen, die mit einem stark variierenden Thromboserisiko vergesellschaftet sind. Besonders hoch ist es beim Antiphospholipid-Syndrom, bei dem auch die Studienautoren weiterhin eine Heparinisierung empfehlen. Bei anderen Indikationen könnte die Einnahme von Aspirin ausreichend effektiv und sicherer sein als eine Heparinisierung.



■ Efficacy of Varenicline Combined With Nicotine Replacement Therapy vs Varenicline Alone for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial

Koegelenberg CF, et al. JAMA 2014; 312: 155–61.

Abstract

Importance: Behavioral approaches and pharmacotherapy are of proven benefit in assisting smokers to quit, but it is unclear whether combining nicotine replacement therapy (NRT) with varenicline to improve abstinence is effective and safe.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of combining varenicline and a nicotine patch vs varenicline alone in smoking cessation.

Design, Setting, and Participants: Randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial with a 12-week treatment period and a further 12-week follow-up conducted in 7 centers in South Africa from April 2011 to October 2012. Four hundred forty-six generally healthy smokers were randomized (1:1); 435 were included in the efficacy and safety analyses.

Interventions: Nicotine or placebo patch treatment began 2 weeks before a target quit date (TQD) and continued for a further 12 weeks. Varenicline was begun 1 week prior to TQD, continued for a further 12 weeks, and tapered off during week 13.

Main Outcomes and Measures: Tobacco abstinence was established and confirmed by exhaled carbon monoxide measurements at TQD and at intervals thereafter up to 24 weeks. The primary end point was the 4-week exhaled carbon monoxide-confirmed continuous abstinence rate for weeks 9 through 12 of treatment, ie, the proportion of participants able to maintain complete abstinence from smoking for the last 4 weeks of treatment, as assessed using multiple imputation analysis. Secondary end points included

point prevalence abstinence at 6 months, continuous abstinence rate from weeks 9 through 24, and adverse events. Multiple imputation also was used to address loss to follow-up.

Results: The combination treatment was associated with a higher continuous abstinence rate at 12 weeks (55.4 % vs 40.9 %; odds ratio [OR], 1.85; 95 % CI, 1.19–2.89; $P = .007$) and 24 weeks (49.0 % vs 32.6 %; OR, 1.98; 95 % CI, 1.25–3.14; $P = .004$) and point prevalence abstinence rate at 6 months (65.1 % vs 46.7 %; OR, 2.13; 95 % CI, 1.32–3.43; $P = .002$). In the combination treatment group, there was a numerically greater incidence of nausea, sleep disturbance, skin reactions, constipation, and depression, with only skin reactions reaching statistical significance (14.4 % vs 7.8 %; $P = .03$); the varenicline-alone group experienced more abnormal dreams and headaches.

Conclusions and Relevance: Varenicline in combination with NRT was more effective than varenicline alone at achieving tobacco abstinence at 12 weeks (end of treatment) and at 6 months. Further studies are needed to assess long-term efficacy and safety.

Kommentar

Bei 435 Teilnehmern wurden 2 Wochen vor dem festgelegten Rauchstopp Nikotinpflaster verwendet, die aber nur bei der Hälfte der Teilnehmer tatsächlich Nikotin enthielten und in der anderen Hälfte Placebo. Vareniclin wurde ab einer Woche vor dem geplanten Rauchstopp-Termin begonnen, über 12 Wochen kontinuierlich eingenommen und anschließend langsam ausgeschlichen. Parallel dazu wurden auch die Pflaster gestoppt. Die Rauchabstinenz wurde mittels Atemtest regelmäßig überprüft.

Die Gruppe mit Vareniclin plus Nikotinpflaster erreichte im Vergleich zur Gruppe mit Vareniclin plus Placebo eine signifikant höhere Abstinenzrate nach 12 Wochen (55,4 % vs. 40,9 %; $p = 0,007$) und nach 24 Wochen (49 % vs. 32,6 %; $p = 0,004$). In Bezug auf Verträglichkeit wurden in der Kombinationsgruppe etwas häufiger Übelkeit, Schlafstörungen, Hautreaktionen, Verstopfung und Depressionen beobachtet, wobei nur die lokalen Hautreaktionen eine statistische Bedeutung erreichten (14,4 % vs. 7,8 %; $p = 0,03$). Allerdings wurden in der Vareniclin-Placebogruppe häufiger Alpträume und Kopfschmerzen berichtet.

Praxisrelevanz

Rauchen ist bei zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen ein dominierender, aber potenziell beeinflussbarer Risikofaktor. Die Raucherentwöhnung stellt einen Eckpfeiler auch in der Behandlung der PAVK dar. Vareniclin ist ein partieller Nikotin-Acetylcholin-Rezeptor-Agonist, der die typischen Entzugserscheinungen mindern und als gleichzeitiger Antagonist die Belohnungseffekte des Nikotins abschwächen soll. Aufgrund der Wirkmechanismen galt es bislang als wenig sinnvoll, Nikotinpflaster und Vareniclin zu kombinieren. Die angeführte Studie im JAMA zeigt nun, dass die Kombination doch vorteilhaft sein könnte.



■ Comparative Outcomes of Catheter-Directed Thrombolysis Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone to Treat Lower-Extremity Proximal Deep Vein Thrombosis

Bashir R, et al. JAMA Intern Med 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Importance: The role of catheter-directed thrombolysis (CDT) in the treatment of acute proximal deep vein thrombosis (DVT) is controversial, and the nationwide safety outcomes are unknown.

Objectives: The primary objective was to compare in-hospital outcomes of CDT plus anticoagulation with those of anticoagulation alone. The secondary objective was to evaluate the temporal trends in the utilization and outcomes of CDT in the treatment of proximal DVT.

Design, Setting, and Participants: Observational study of patients with a principal discharge diagnosis of proximal or caval DVT from 2005 to 2010 in the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. We compared patients treated with CDT plus anticoagulation with the patients treated with anticoagulation alone. We used propensity scores to construct 2 matched groups of 3594 patients in each group for comparative outcomes analysis.

Main Outcomes and Measures: The primary study outcome was in-hospital mortality. The secondary outcomes included bleeding complications, length of stay, and hospital charges.

Results: Among a total of 90 618 patients hospitalized for DVT (national estimate of 449 200 hospitalizations), 3649 (4.1 %) underwent CDT. The CDT utilization rates increased from 2.3 % in 2005 to 5.9 % in 2010. Based on the propensity-matched comparison, the in-hospital mortality was not significantly different between the CDT and the anticoagulation groups (1.2 % vs 0.9 %) (OR, 1.40 [95 % CI, 0.88–2.25]) ($P = .15$). The rates of blood transfusion (11.1 % vs 6.5 %) (OR, 1.85 [95 % CI, 1.57–2.20]) ($P < .001$), pulmonary embolism (17.9 % vs 11.4 %) (OR, 1.69 [95 % CI, 1.49–1.94]) ($P < .001$), intracranial hemorrhage (0.9 % vs 0.3 %) (OR, 2.72 [95 % CI, 1.40–5.30]) ($P = .03$), and vena cava filter placement (34.8 % vs 15.6 %) (OR, 2.89 [95 % CI, 2.58–3.23]) ($P < .001$) were significantly higher in the CDT group. The CDT group had longer mean (SD) length of stay (7.2 [5.8] vs 5.0 [4.7] days) (OR, 2.27 [95 % CI, 1.49–1.94]) ($P < .001$) and higher hospital charges (\$85 094 [\$69 121] vs \$28 164 [\$42 067]) ($P < .001$) compared with the anticoagulation group.

Conclusions and Relevance: In this study, we did not find any difference in the mortality between the CDT and the anticoagulation groups, but evidence of higher adverse events was noted in the CDT group. In the context of this observational data and continued improvements in technology, a randomized trial with outcomes such as mortality and postthrombotic syndrome is needed to definitively address this comparative effectiveness.

Kommentar

Aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen wurde die systemische Thrombolyse zur Behandlung der symptomatischen proximalen tiefen Beinvenenthrombose verlassen. In den vergangenen Jahren wurden die Vorteile einer kathetergesteuerten Thrombolyse zunehmend postuliert und auch in verschiedenen Zentren weltweit vermehrt angewendet. Die vorgestellte amerikanische Kohortenstudie verglich mittels Propensity Score Matching eine konservative (Antikoagulation alleine) mit einer aggressiven Behandlungsstrategie (kathetergesteuerte Thrombolyse plus Antikoagulation) bei Patienten mit proximaler tiefer Beinvenenthrombose. Auch hier zeigte sich im Beobachtungszeitraum 2005–2010 eine deutliche Zunahme der Kombinationstherapie. Es konnte kein Vorteil in Bezug auf Mortalität bei erhöhter Komplikationsrate und längerem Krankenhausaufenthalt im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Antikoagulation gefunden werden.

Praxisrelevanz

In dieser „Real-world“-Analyse zeigte sich kein Vorteil im Hinblick auf das kurzfristige klinische Outcome bei proximaler tiefer Beinvenenthrombose durch eine kathetergesteuerte Thrombolyse plus Antikoagulation. Allerdings gibt es keine Aussage in Bezug auf die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms und hierfür müssen Ergebnisse laufender Studien abgewartet werden. Weiterhin gilt die aktuelle Empfehlung der ACCP-Guidelines 2012, dass eine kathetergesteuerte Lysetherapie bei symptomatischer proximaler tiefer Beinvenenthrombose nur in Ausnahmefällen sinnvoll ist.

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

ELVeS Radial™-Lasertherapie behandelt Krampfadern bei Risikopatienten besonders schonend

Die biolitec® bietet mit ELVeS Radial™ speziell auch Risikopatienten ein schonendes und schnelles Laserverfahren gegen Krampfadern. Besonders gut ist die Krampfaderbehandlung für Patienten geeignet, die zum Beispiel blutverdünnende Mittel einnehmen oder bei denen eine Lokalanästhesie angezeigt ist.

Auch schwangere Frauen gehören zu dieser Risikogruppe, denn insbesondere bei Frauen, die eine familiäre Veranlagung zur Venenschwäche besitzen, können sich während der Schwangerschaft Krampfadern bilden oder verschlimmern. Zusätzlich drücken mit der Zeit die Gebärmutter und das Kind auf die Venen im Becken und stören somit den Blutfluss. In vielen Fällen bilden sich die Krampfadern fast vollständig nach der Geburt des Kindes wieder zurück.

Sollte eine Verschlechterung oder Neubildung von Krampfadern in und nach der Schwangerschaft zu beobachten



Abbildung 1: Innovative Lasertherapie mit ELVeS Radial™-Fasern, Radial slim™-Fasern oder Radial 2ring™-Fasern

sein, bietet das ELVeS Radial™-Laserverfahren eine schonende Alternative zu herkömmlichen Therapieoptionen.

Der behandelnde Arzt führt die ELVeS Radial™-Sonde über eine kleine Punktionsstelle behutsam in die Krampfader ein. Die Vene verschließt sich beim Zurückziehen infolge des Laserlichts, das gezielt radial, d. h. rundum, abgestrahlt

wird. Sowohl während des Verfahrens als auch im Anschluss verspürt der Patient kaum oder gar keine Beschwerden. Die ELVeS Radial™ und ELVeS Radial 2ring™-Fasern gehören zu der neuen FUSION™ Produktreihe. Im Gegensatz zu billigen, verklebten Alternativprodukten (geklebte Verbindungen können sich bei höheren Temperaturen lösen, was in einzelnen Fällen bereits chirurgische Interventionen notwendig machte), sorgt die angeschweißte Quarzglaskappe (FUSION™-Technologie) für einzigartige Verbindungsfestigkeit und damit höchste Sicherheit.

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

Weitere Informationen:

biolitec AG

Jörg Gleisner

D-07745 Jena, Otto-Schott-Straße 15

E-Mail: joern.gleisner@biolitec.com

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

Dyslipidämie-Management mit CRESTOR®: Das Risiko bestimmt das Ziel

Außer einer Lebensstilmodifikation benötigen Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, wie Patienten mit KHK, Diabetes, PAVK und/oder ischämischem Schlaganfall, eine sofortige aktive Behandlung aller Risikofaktoren. Konkret bedeutet dies bei Dyslipidämie laut ESC/EASD-Richtlinie ein LDL-C-Ziel von < 70 mg/dl oder eine LDL-C-Reduktion von $\geq 50\%$ [1].

In der Voyager-Meta-Analyse [2] wurde bei 25.075 Patienten mit Diabetes, atherosklerotischen Erkrankungen und atherogenem Lipidprofil untersucht, bei wie viel Prozent der Patienten dies mit CRESTOR® (Rosuvastatin), Atorvastatin und Simvastatin gelingt. Beim Vergleich der jeweiligen Rosuvastatindosis mit der gleichen oder höheren Dosis von Atorvastatin und Simvastatin konnten mit Rosuvastatin 10 mg signifikant mehr Patienten das LDL-C-Ziel als mit Atorvastatin 10–20 mg und Simvastatin 10–20 mg erreichen. Mit Rosuvastatin 20 mg gelang dies bei signifikant mehr Patienten im Vergleich zu Atorvastatin 20–40 und Simvastatin 20–80 mg, mit Rosuvastatin 40 mg bei signifikant mehr Patienten als mit Atorvastatin 40–80 mg und Simvastatin 40–80 mg ($p < 0,001$) [3].

Trotz dieser Wirksamkeitsanalyse bei einer großen Anzahl von Patienten fehlte bis dato eine systematische Evaluierung der Beeinflussung des Lipidprofils bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), die besonders gefährdet sind und laut einzelner spezifischer Studien und einer Meta-Analyse eine prompte Therapie mit einem hochpotenten Statin benötigen [1].

In der rezenten Lunar-Studie [4] wurden deswegen die LDL-C-senkende und HDL-C-steigernde Potenz von Rosuvastatin (Crestor®) 20 mg und 40 mg mit der von Atorvastatin 80 mg bei 825 Patienten mit ACS untersucht.

Nach einem 12-wöchigen Behandlungszeitraum, in dem die Studienarme randomisiert verglichen wurden, konnte mit Rosuvastatin 20 mg das LDL-C gleich gut wie mit Atorvastatin 80 mg und mit Rosuvastatin 40 mg signifikant besser gesenkt werden*.

Die HDL-C-Steigerung war sowohl mit Rosuvastatin 20 mg als auch mit 40 mg bereits nach 2 Wochen bis zum Studienende anhaltend signifikant stärker ausgeprägt als mit Atorvastatin 80 mg, was von den Studienautoren als äußerst positiv erwähnt wurde: aus epidemiologischen Studien weiß man, dass ein niedriges HDL-C einen starken unabhängiger Prädiktor für frühzeitige Herz-Kreislauferkrankungen darstellt [1].

Das hochpotente CRESTOR® ist somit nicht nur in der LDL-Zielwert-erreichung Atorvastatin und Simvastatin überlegen, sondern erhöht – wie in der Lunar-Studie ersichtlich – im Vergleich mit Atorvastatin auch das HDL-C signifikant stärker. Was das Verträglichkeitsprofil betrifft, zeichnet es sich – bedingt durch seine Hydrophilie [5] und dem damit verbundenen klinisch

* Die empfohlene Anfangsdosis bei Patienten mit Hypercholesterinämie beträgt 10 mg, in manchen Fällen 5 mg.



nicht-relevanten CYP3A4-Metabolismus [6] – durch Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsarmut aus.

Literatur:

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Karlsson BW, et al. Abstract 181. XVI International Symposium on Atherosclerosis – ISA2012, March 25–29, 2012, Sydney, Australia. <http://www.arinex.com.au/abstracts/isa2012/pdf/1203015Abstract01027.pdf> (Zuletzt gesehen: 24.6.2014).
3. Brewer HB. Benefit-Risk Assessment of Rosuvastatin 10 to 40 Milligrams. Am J Cardiol 2003; 92 (Suppl): 23K–29K.
4. Pitt B, et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). Am J Cardiol 2012; 109: 1239–46.
5. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963–70.
6. Fachinformation Crestor, Stand: 12/2012.

Weitere Informationen:



AstraZeneca Österreich GmbH
Mag. Karin Lichtenegger
A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7
E-Mail:
karin.lichtenecker@astrazeneca.com

Pradaxa® 150 mg 2× täglich: Eine wirksame Alternative zu VKA!

In Österreich sind rund 130.000 Menschen von Vorhofflimmern (VHF) betroffen [1], wobei die Prävalenz mit höherem Lebensalter zunimmt [2]. Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle, weshalb die Insultprophylaxe unverzichtbar für die Behandlung ist. Für die individuelle Risikostratifizierung wird gemäß aktuellen ESC-Guidelines der CHA₂-DS₂-VASc-Score empfohlen [3]. Darin werden die wichtigsten Risikofaktoren, einen Schlaganfall zu erleiden, wie z. B. Alter, Begleiterkrankungen oder stattgehabter Schlaganfall/TIA, abgebildet. Erreicht ein VHF-Patient 2 Punkte, so ist eine orale Antikoagulation indiziert, bei einem Punkt wird diese gemäß Guidelines empfohlen. Zusätzlich sollte das Blutungsrisiko dieser Patienten mit Hilfe des HAS-BLED-Scores ermittelt werden [3]. Ab einem Score von 3 ist das Blutungsrisiko erhöht und erfordert eine regelmäßige Überwachung des Patienten. Korrigierbare Risikofaktoren (z. B. unkontrollierte Hypertonie, schwankende INR-Werte bei Patienten mit VKA, Begleitmedikationen [NSAR, ASS etc.]) sollten beachtet werden [3].

In der randomisierten, prospektiven Studie RE-LY® (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) wurde Pradaxa® (Dabigatran) in 2 verblindeten Dosierungen mit dem offen verabreichten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin an 18.113 Patienten, die aufgrund von VHF insultgefährdet waren, verglichen [4, 5]. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (SE) definiert. Beide Dabigatran-Dosen waren hinsichtlich des primären Endpunkts Warfarin nicht unterlegen ($p < 0,001$). Mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. konnte sogar eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion von Insulten und systemischen Embolien (SE) gezeigt werden (RR: 0,65; 95 %-CI: 0,52–0,81; $p < 0,001$) [2, 3]. Dieser Vorteil von Dabigatran war in allen CHADS₂-Score-Subgruppen konsistent [4]. Das primäre Therapieziel der Antikoagulation bei VHF, nämlich die Prävention ischämischer Schlagan-



fälle, wurde mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. signifikant häufiger erreicht als mit Warfarin (RRR = 25 %) [6].

Über 90 % der Schlaganfälle bei VHF sind ischämischer Natur [7]. Die Folgen sind häufig schwere bleibende Behinderungen und eine schlechtere Prognose [8, 9]. Die Reduktion des Schlaganfallrisikos, vor allem des Risikos für ischämische Schlaganfälle, ist das primäre Ziel der Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Gerade für die langfristige Prävention von Schlaganfällen ist es für Arzt und Patient wichtig, eine Therapiemöglichkeit zu haben, die diesen entscheidenden klinischen Vorteil gegenüber Warfarin bietet.

Pradaxa® 150 mg 2× tägl. ist das einzige neue orale Antikoagulans, das in einer großen Studie eine signifikante Reduktion des Risikos sowohl ischämischer als auch hämorrhagischer Schlaganfälle im Vergleich zu Warfarin gezeigt hat. In der RE-LY®-Studie senkte Pradaxa® 150 mg 2× tägl. das Risiko für Schlaganfälle und SE um 35 % im Vergleich zu gut kontrollierter Warfarin-Therapie (INR-Bereich 2,0–3,0/medianer TTR 67 %) [5, 6]. Pradaxa® in der Dosierung von 110 mg 2× tägl., das für bestimmte Patientengruppen angezeigt ist, wies vergleichbare Raten an Schlaganfällen und systemischen Embolien wie gut kontrolliertes Warfarin auf. Jedoch traten in dieser Dosierung signifikant weniger schwere Blutungen auf [4].

Erfahrungsgemäß dauert es einige Zeit, den Patienten mit neu diagnostiziertem VHF mit einem VKA stabil in die Ziel-INR zu bringen. Deshalb und aufgrund des unter einer VKA-Therapie intrin-

sich erhöhten Risikos für intrakranielle Blutungen ist Pradaxa® gerade auch für die Initialtherapie ausgezeichnet geeignet.

Dabigatran 110 mg 2× tägl. ging mit einer 70%igen Reduktion des Risikos für intrakranielle Blutungen einher [5]. Die Standarddosierung von Pradaxa® 150 mg 2× tägl. erreichte eine 59%ige Risikoreduktion intrakranieller Blutungen ($p < 0,001$) [5]. Die Furcht vor Blutungskomplikationen ist einer der Hauptgründe für den Verzicht einer Antikoagulation trotz eindeutig vorliegender Indikation. Pradaxa® schließt hier eine therapeutische Lücke.

Mittlerweile werden die neuen oralen Antikoagulantien, insbesondere Pradaxa® 150 mg 2× tägl., in den aktuellen ESC- und ACCP-Guidelines bei bestimmten Patienten mit Vorhofflimmern einer Therapie mit VKA vorgezogen [3, 10].

Literatur:

1. Schöllibauer V, et al. Epidemiological Structure, Socioeconomic Effects and Burden of Disease in Patients with OAC and AF in Austria. Presented at ISPOR, Madrid, Spain, November 2011; PCV57.
2. Heeringa J, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
3. Camm AJ, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
4. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
5. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
6. Pradaxa® 150 mg Fachinformation; Stand: Mai 2014.
7. Andersen KK, et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009; 40: 2068–72.
8. Marini C, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115–9.
9. Lin HJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–4.
10. You JJ, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S–e575S.

Fachkurzinformation siehe Seite 34.

Weitere Informationen:

Mag. Matthias Sturm, MAS
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
A-1121 Wien
Dr.-Boehringer-Gasse 5–11
<http://www.boehringer-ingelheim.at>

PRADAXA® BEI VORHOFFLIMMERN¹

NEU:
ZULASSUNG
FÜR TVT/LE²

WEIL JEDER VERHINDERTE
SCHLAGANFALL ZÄHLT!

PRADAXA®
150mg 2x täglich

**DAS
EINZIGE**
ANTIKOAGULANS

mit **überlegener Wirksamkeit** vs. einem
Vitamin-K-Antagonisten in der **Prävention**
von **ischämischen Schlaganfällen** bei
Vorhofflimmern*

Für bestimmte Patientengruppen*:

110mg 2x täglich

Signifikant weniger Blutungen bei
vergleichbarem Schlaganfallrisiko vs.
einem Vitamin-K-Antagonisten*



¹ Details siehe Fachkurzinformation
² Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)
sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen
* Fachinformation Pradaxa® 150 mg, 110 mg Hartkapseln

PX 251/30.07.2014

Die Indikation TVT/LE² wurde als Antrag auf Änderung der Verwendung am 17. Juni 2014 beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger eingebracht und wird im Laufe der nächsten Monate evaluiert.

Apixaban (Eliquis®): Direkte orale Antikoagulanzen interdisziplinär betrachtet*

Redaktion: Dr. Claudia Uhler

Apixaban reduziert gegenüber Warfarin signifikant die Inzidenz von Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, und dies bei geringerem Blutungsrisiko. Ein Vorteil der zweimal täglichen Dosierung ist „forgiveness“ beim Auslassen einer einzelnen Einnahme.

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von 1–2 % in der Allgemeinbevölkerung die häufigste kardiale Arrhythmie und vervielfacht das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls. Einer von fünf Schlaganfällen ist auf VHF zurückzuführen [1]. Die ESC-Guidelines zum Management des VHF empfehlen daher bei allen Patienten mit VHF ab dem 65. Lebensjahr und einem erhöhtem Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2) eine Schlaganfallprävention mit einem oralen Antikoagulans; bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 soll eine solche in Erwägung gezogen werden [2].

Apixaban: niedrigeres Schlaganfallrisiko und weniger Blutungen als unter Warfarin

Für Patienten mit nicht-valvulärem VHF stehen mittlerweile direkt wirksame Antikoagulanzen (DOAK) zur Verfügung, die klinisch relevante Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben. Wie **Univ.-Prof. Dr. Helmut Pürerfellner**, 2. Interne Abteilung, KH der Elisabethinen, Linz, im Rahmen eines Symposiums bei der diesjährigen Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)[#] ausführte, konnten mit Apixaban in der ARISTOTLE-Studie [3] im Vergleich zu Warfarin Schlaganfälle und systemische Embolien um 21 % ($p = 0,01$), schwere Blutungen um 31 % ($p < 0,001$) und die Gesamtmortalität um 11 % ($p = 0,047$) verringert werden (jeweils relative Risikoreduktion). Gastrointesti-

nale Blutungen waren unter Apixaban und unter Warfarin vergleichbar häufig. Umgerechnet bedeutet dies: Pro 1.000 Patienten mit nicht-valvulärem VHF und erhöhtem Schlaganfallrisiko, die über 1,8 Jahre mit Apixaban an Stelle von Warfarin behandelt wurden, konnten 6 Schlaganfälle, 15 schwere Blutungen und 8 Todesfälle vermieden werden.

Apixaban verringerte das Risiko für Schlaganfall, Tod und schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin unabhängig von der Art und Dauer des Vorhofflimmerns (Subanalyse der ARISTOTLE-Studie [4]). Die Kardioversion unter Apixaban erwies sich in ARISTOTLE als ebenso sicher wie unter Warfarin: Klinische Ereignisse im Zeitraum von 30 Tagen nach Kardioversion wurden in beiden Gruppen vergleichbar selten beobachtet [5].

Pürerfellner bewertete Apixaban als eine attraktive Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten mit einem günstigen Verhältnis von Effektivität und Sicherheit.

Orale Antikoagulation bei Niereninsuffizienz

Überlegungen zum Einsatz oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion präsentierte **Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz**, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. Er verwies auf das Problem der eklatanten Unterdiagnostik der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease – CKD) sogar im Spitalsbereich. Im Rahmen einer Grazer Studie waren bei Spitalsentlassung nur 38,1 % der Patienten in Bezug auf ihre Nierenfunktion richtig eingestuft und bei vielen Patienten blieb eine eingeschränkte Nierenfunktion unerkannt [6].

Mit sinkender Nierenfunktion steigt die Prävalenz des VHF [7] und das Risiko für thromboembolische Ereignisse [8] wie auch für Schlaganfall [9]. „Diese Daten unterstreichen die Wichtigkeit der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit CKD“, sagte Rosenkranz: „Gerade in dieser Population ist der Ziel-INR einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten insbesondere hinsichtlich des Blutungsrisikos völlig unklar.“ Aus nephrologischer Sicht bestünden, so Rosenkranz, zudem Vorbehalte gegen-

über VKA, da diese die koronare Kalzifizierung fördern könnten [10, 11], die ein Prädiktor für die Mortalität von Dialysepatienten ist [12].

Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bieten sich DOAK als Alternative zu VKA an, wobei die ESC in ihren Guidelines einen Einsatz der DOAK unterhalb einer CrCl von 30 ml/min nicht empfiehlt [2]. DOAK werden in unterschiedlichem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden, wobei die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban eine deutlich geringere renale Clearance aufweisen als der Thrombinhemmer Dabigatran [13]. Gemäß einer Subanalyse aus ARISTOTLE senkte Apixaban das Risiko für Schlaganfall und thromboembolische Ereignisse im Vergleich zur Warfarin unabhängig von der Nierenfunktion. Dabei ist zu beachten, dass Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 25 ml/min ausgeschlossen waren [14].

Bei leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich. Bei Patienten, bei denen zumindest 2 der 3 Kriterien Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg zutreffen, sollte – wie bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) – die Dosis auf Apixaban 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen wird Apixaban bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min oder bei Patienten unter Dialyse nicht empfohlen [15].

Warum zweimal täglich besser sein kann als einmal täglich

Langzeittherapien wie die Schlaganfallprävention bei Patienten mit VHF stellen hohe Anforderungen an die Medikamentenadhärenz, also die Übereinstimmung des Verhaltens des Patienten mit den Empfehlungen des Arztes zur Medikamenteneinnahme. Idealerweise wird die verordnete Medikation in der korrekten Dosierung zum vorgegebenen Zeitpunkt über den erforderlichen Zeitraum ohne Unterbrechung eingenommen. Wie **Bernard Vrijens**, Chief Science Officer, MWV Healthcare, Professor für Biostatistik, Universität von Liège, Belgien, festhielt, weichen die Einnahmemuster von Patienten in der Praxis in unterschiedlichem Maß von diesem Ideal ab.

* Nachdruck aus Universum Innere Medizin 6/2014

[#] „Direkte orale Antikoagulanzen – eine interdisziplinäre Betrachtung“, Satellitensymposium von Bristol-Myers Squibb/Pfizer im Rahmen der ÖKG-Jahrestagung, Salzburg, 29.05.2014

Eine Warfarin-Therapie wurde einer Persistenzstudie zufolge nur von 35 % der Patienten länger als 5 Jahre fortgesetzt [16]. Eine Studie zur Adhärenz ergab, dass 36 % der Patienten über 20 % ihrer Warfarin-Dosen nicht eingenommen hatten, und 10 % der Patienten zusätzliche Dosen zumindest der Packung entnommen hatten [17].

Auf den ersten Blick scheint eine einmal tägliche Gabe eines Medikaments in Hinblick auf die Adhärenz einen Vorteil gegenüber einer zweimal täglichen Gabe zu haben. So zeigen drei Reviews einen inversen Zusammenhang zwischen Adhärenz und Dosisfrequenz [18–20]. Speziell bei oralen Antikoagulanzen könnte sich jedoch eine zweimal tägliche Einnahme als günstig erweisen, und dies nicht nur wegen der konstanteren Plasmaspiegel: Denn gerade das Dosisregime von oralen Antikoagulanzen sollte ein einmaliges Vergessen möglichst „verzeihen“. Diese „forgiveness“ ist ein wichtiger Vorteil einer zweimal täglichen Gabe: Abbildung 1 zeigt in einem pharmakokinetischen Modell (Substanz mit Pharmakokinetik 1. Ordnung, 1-Kompartiment-Modell) den Unterschied im Serumspiegelverlauf unter beiden Einnahmeregimen. Wird einmalig auf die Einnahme eines einmal täglich einzunehmenden Wirkstoffs vergessen, sinkt die Serumkonzentration bereits deutlich ab. Bei Aufteilung der Gesamttagesdosis auf 2 Einzelgaben wird ein vergleichbar tiefer Talspiegel jedoch erst nach zwei bis drei ausgelassenen Einzeldosen erreicht. Das deutet auf eine höhere „forgiveness“ eines zweimal täglichen Therapieregimes hin.

Ein wesentlicher Faktor für hohe Adhärenz ist unzweifelhaft die ausführliche Information des Patienten über die Notwendigkeit einer dauerhaften oralen Antikoagulation zur Senkung des Schlaganfallrisikos. Ein gezieltes Gespräch auf Basis von zuverlässigen Adhärenzdaten kann ein fehlerhaftes Einnahmeverhalten bewusst machen und das Verhalten des Patienten nachhaltig verbessern [21, 22].

Die AEGEAN- (Assessment of an Education and Guidance Programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation-) Studie soll Aufschluss darüber geben, ob eine spezifische Schulung von Patienten innerhalb

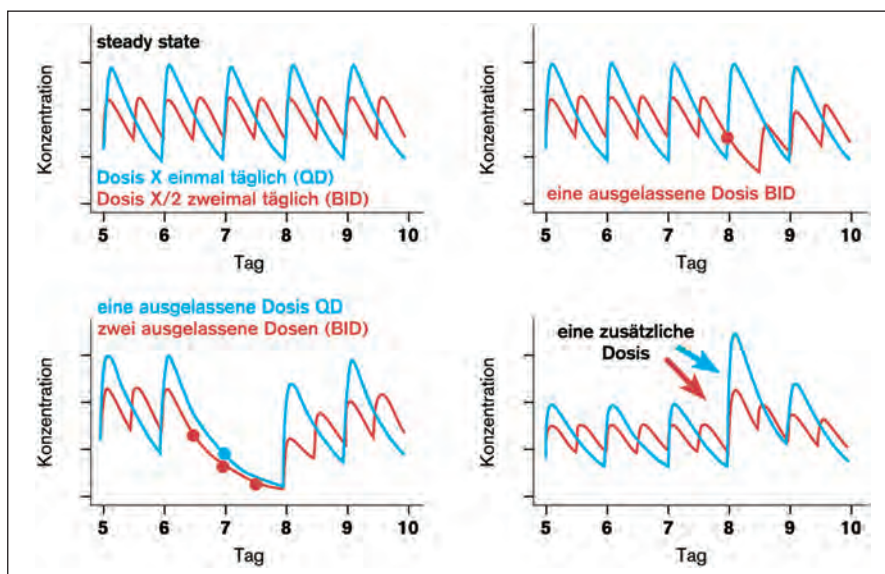


Abbildung 1: Einfluss ausgelassener bzw. doppelter Einnahme von Wirkstoffen auf die Serumspiegelverläufe: 1× vs. 2× tägliche Einnahme ($T_{1/2} = 12\text{h}$, $T_{\text{max}} = 3\text{h}$) (Quelle: Vrijens B, 2014, MWV Adherence Knowledge Center).

der ersten sechs Monate einer Therapie mit Apixaban die Adhärenz gegenüber einer allgemein üblichen Standardinformation verbessern kann. Evaluieren werden auch die optimale Dauer eines solchen Programms sowie die Risikofaktoren für mangelnde Adhärenz. Diese multizentrische europäische Interventionsstudie wird insgesamt > 1.000 Patienten einschließen und soll im September 2015 abgeschlossen werden.

Literatur:

1. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
2. Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.
3. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
4. Al-Khatib SM et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2464–71.
5. Flaker G et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1082–7.
6. Friedl C et al. Awareness of chronic kidney disease in Austria: a frequently under-recognized clinical picture. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 362–7.
7. Reinecke H. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705–11.
8. Go AS et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–9.
9. Olesen JB et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625–35.
10. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504–10.
11. Krueger T et al. Vitamin K deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int* 2009; 76: 18–22.

12. Shantouf RS et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 419–25.
13. Hart RG et al. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 569–78.
14. Hohnloser SH et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.
15. Eliquis®-Fachinformation in der aktuellen Fassung.
16. Gallagher AM et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1500–6.
17. Kimmel SE et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 229–35.
18. Claxton AJ et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–310.
19. Bae JP et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care* 2012; 18: 139–46.
20. Coleman CI et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 527–39.
21. Vrijens B et al. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 115–21.
22. Demonceau J et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013; 73: 545–62.

Weitere Informationen:

Mag. Andrea Schuecker
Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstr. 1
E-Mail: Andrea.Schuecker@pfizer.com

DDI Katrin Radakovits
Bristol-Myers Squibb GesmbH
A1200 Wien, Handelskai 92
Rivergate, Gate 1, 5.OG
E-Mail: katrin.radakovits@bms.com

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:** Pharmacotherapeutische 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.**

Pridax 20 Mikrogramm/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 1 ml enthält 20 μ g Alprostadil. **Hilfsstoffe:** 788 mg/ml wasserfreies Ethanol. **Anwendungsgebiete:** Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadien III und IV nach Fontaine, wenn eine lumen-erweiternde Therapie nicht möglich oder erfolglos ist. **Gegenanzeigen:** Pridax ist kontraindiziert bei – Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der sonstigen Bestandteile, – Patienten mit hämodynamisch wirksamen Herzrhythmusstörungen, – Patienten mit nicht hinreichend behandelter Herzinsuffizienz, – Patienten mit nicht hinreichend behandelter koronarer Herzkrankheit, – Myocardinfarkt bzw. Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn, – schweren hypotonen Zuständen, – Patienten, bei denen klinisch bzw. radiologisch der Verdacht auf ein akutes Lungenödem besteht und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei denen anamnestisch ein Lungenödem aufgetreten ist, – schwerer chronisch obstruktiver (COPD) oder venookklusiver Lungenerkrankung (PVOD), – disseminierten Lungeninfiltrationen, – Patienten mit Zeichen einer akuten Leberschädigung (erhöhte Transaminasen oder gamma GT) oder mit bekannter schwerer Leberschädigung, – wenn Blutungskomplikationen zu erwarten sind (frische Magen-Darm-Geschwüre, Polytrauma), – Mitralklappenstenose und/oder -insuffizienz, – der postpartalen Phase, – Schwangerschaft und Stillzeit, – Patienten mit verpflichtender Alkoholkarenz, – Kindern und Jugendlichen. Weiters gelten die allgemeinen Gegenanzeigen der Infusionstherapie, wie dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödem, Nierenfunktionsstörungen (Oligo-Anurie) und Hyperhydratation. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Prostaglandine, ATC-Code: C01EA01 **Packungsgrößen:** 10 Ampullen zu 1 ml. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** Yellow-Box, RE1 **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Österreich. **Stand der Fachkurzinformation:** 30.01.2012. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hyprolose. Kapselhülle: Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack, Eisen(II,III)oxid (E 172), Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter $\geq$ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie; Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter $\geq$ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie; Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl $<$ 30 ml/min); – Akute, klinisch relevante Blutung; – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten.; – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten; – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt; – Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron; – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

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 Plasmaproteinkonzentrationen 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.**

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.

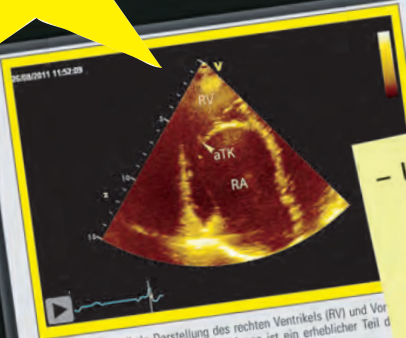


Abbildung 5: Apikale Darstellung des rechten Ventrikels (RV) und Vorhofs. Durch die Verlagerung der Trikuspidalklappe ist ein erheblicher Teil des Ventrikels atrialisiert. aTK = anteriores Trikuspidalsegel.

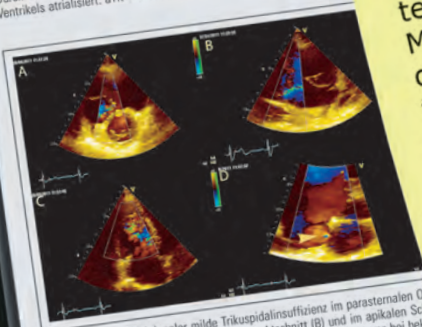


Abbildung 7: Im Farbdoppler milde Trikuspidalinsuffizienz im parasternalen Querschnitt (A), im rechtsventrikulären Einflusstraktschnitt (B) und im apikalen Schnitt (C). Turbulenter Farbdopplerfluss im Bereich des interatrialen Septums bei bekanntem kleinen ASD II (D).

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. Interessierend ist jedoch der Anteil des verbleibenden rechtsventrikulären Auswurfs, der bei < 35 % mit einem ungünstigen Outcome assoziiert sind.

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

maßes (Abb. 7 A–C). Bei M. Ebstein sind Ausflüsse kardialer Pathologien, insbesondere ein ASD oder PFO, gelegentlich auch ein VSD, ein Mitralklappenprolaps oder ein Reizleitungsstamm, nicht ungewöhnlich. Auch über eine begleitende Non-Compaction-Kardiomyopathie wird berichtet. Ein weiterer Patient war bereits ein kleiner ASD verschluckt, welcher in Form und Schrittmacher-Taktungen im Bereich des Vorhofs zum Ausdruck kam (Abb. 8 D).

Alt: Mit der 3D-Echokardiographie ist es möglich, neue Einblicke in das Krankheitsbild des M. Ebstein zu gewinnen. 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

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 34

AstraZeneca 

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




CRESTOR®
Rosuvastatin