

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Aortenaneurysma und -dissektion: Pathophysiologie, Epidemiologie und Diagnostik

M. Husmann

Pseudoaneurysma bei gedeckter anastomosener Spontanruptur eines femoro-poplitealen ePTFE-P3-Bypasses

F.-P. Pfabe

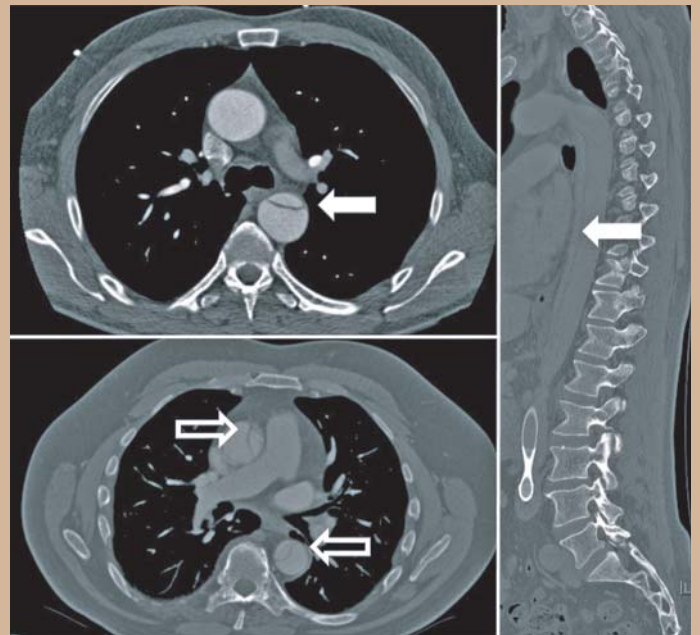
RUBRIKEN

10. Sailersymposium, 18.–19. Juni 2015, Graz – Abstracts

News-Screen

Pharma-News

Medizintechnik



Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Member of the



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

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

Inhalt

Brief der Herausgeber	3
M. Brodmann, T. Gary	
Aortenaneurysma und -dissektion: Pathophysiologie, Epidemiologie und Diagnostik	4
M. Husmann	
Pseudoaneurysma bei gedeckter anastomosenferner Spontanruptur eines femoro-poplitealen ePTFE-P3-Bypasses	9
F.-P. Pfabe	
RUBRIKEN	
10. Sailersymposium, 18.–19. Juni 2015, Graz – Abstracts	15
News-Screen	17
Pharma-News	19
Medizintechnik	22

Titelbild: Darstellung der thorakalen Aorta in axialer Schichtung mit Typ-B-Dissektion (nur descendierende Aorta, oben links), mit Dissektion der ascendierenden und descendierenden Aorta (Typ-A-Dissektion, unten links) sowie sagittale Darstellung des Verlaufs der Dissektionsmembran der Typ-A-Dissektion (rechts). Aus: Husmann: Aortenaneurysma und -dissektion: Pathophysiologie, Epidemiologie und Diagnostik, S. 7, Abb. 3.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Ass.-Prof. PD 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
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 Media Group GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* beschäftigt sich mit der dilatativen Arteriopathie, dem Aneurysma.

PD Dr. Marc Husmann aus der Klinik für Angiologie am Universitätsspital Zürich gibt uns einen Einblick in die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Aortenaneurysmen und Aortendissektionen.

Aneurysma und Dissektion der thorakalen und abdominellen Aorta gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Hauptschlagader und sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert, welche durch Blutung bei Ruptur oder Minderperfusion von Organen bei Dissektion entstehen. Daher ist eine adäquate rasche Diagnostik und Therapieeinleitung umso essentieller. Der Autor beschreibt in seiner Übersicht gesonderte Aspekte des thorakalen und abdominellen Aneurysmas.

Dr. med. Frank-Peter Pfabe, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH, Klinik für Gefäßmedizin in Schwedt, Deutschland, beschreibt den Fall eines Pseudoaneurysmas bei gedeckter anastomosen-ferner Spontanruptur eines femoro-poplitealen ePTFE-P3-Bypasses.

In der Gefäßchirurgie werden neben der bevorzugt verwendeten autologen Vene alloplastische Kunststoff-Prothesen als Gefäßersatz implantiert. Komplikationen, die häufiger bei Kunststoff-Bypassen auftreten, sind der Bypass-Verschluss, die Protheseninfektion und das Anastomosenaneurysma. Die anastomosenferne, gedeckte Ruptur eines ePTFE-Bypasses stellt eine Rarität dar.

Last but not least finden sich auch wieder die Abstracts des diesjährigen Sailersymposiums.

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen

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

Ass.-Prof. PD Dr. Thomas Gary



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



Ass.-Prof. 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, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Aortenaneurysma und -dissektion: Pathophysiologie, Epidemiologie und Diagnostik

M. Husmann

Kurzfassung: Aneurysma und Dissektion der thorakalen und abdominalen Aorta gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Hauptschlagader und sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert, welche durch Blutung bei Ruptur oder Minderperfusion von Organen bei Dissektion entstehen. Die Kenntnisse der Epidemiologie, der Pathophysiologie, sowie der Klinik ermöglichen bei akuten und chronischen aneurysmatischen oder dissezierenden Prozessen eine entsprechend adäquate Diagnostik zur Einleitung der optimalen Behandlung. Beim Aneurysma der abdominalen Aorta ist die vaskuläre Duplexsonographie für das Screening und die Verlaufskontrollen die geeignetste und kostengünstigste

Bildgebung. Beim thorakalen Aneurysma sowie bei akuten Ereignissen mit Ruptur oder Dissektion ist die kontrastmittelverstärkte Computertomographie das diagnostische Verfahren der Wahl.

Schlüsselwörter: Aorta, Aneurysma, Dissektion, Pathophysiologie, Diagnostik

Abstract: Aortic Aneurysm and Aortic Dissection: Pathophysiology, Epidemiology and Imaging. Aneurysms and dissections of the thoracic and abdominal aorta are the most common diseases of the aortic tree and are associated with a high morbidity and mortality caused by

bleeding in case of rupture or malperfusion of vital organs in case of dissection. The knowledge of epidemiology, pathophysiology and clinical presentation allows the most appropriate diagnostic evaluation in both acute and chronic situations. Ultrasound is the ideal and most cost-effective imaging modality for screening and follow-up investigations of abdominal aortic aneurysms. Contrast-enhanced computed tomography is the most appropriate imaging for aneurysm of the thoracic aorta or for acute events with rupture or dissection. **Z Gefäßmed 2015; 12 (2): 4–8.**

Key words: aorta, aneurysm, dissection, pathophysiology, diagnosis

■ Aortenaneurysma

Pathologie, Pathophysiologie, Ätiologie und Epidemiologie

Pathologisch definiert sind beim Aneurysma verum alle drei Wandschichten (Tunica intima, T. media, T. adventitia) der Arterie an der Gefäßerweiterung beteiligt. Als Aneurysma bezeichnet man eine Erweiterung des Gefäßdurchmessers von mindestens 1,5× im Vergleich zum normalen Gefäßdurchmesser. Da neben dem Aneurysma häufig generalisiert ektatische Gefäße vorliegen, kann diese Regel nicht immer angewandt werden. Für die häufigen aortalen und femoro-poplitealen Prädispositionsstellen von Aneurysmen gelten absolute Werte mit > 3 cm für die Aorta abdominalis (> 4 cm thorakal) und > 1,5 cm für die A. poplitea. Neben der Größe werden die Aneurysmen auch morphologisch als spindelförmiges, fusiformes oder sakkuläres Aneurysma beschrieben. Die häufigste Lokalisation des Aneurysma verum ist der infrarenale Aortenabschnitt mit oder ohne Beteiligung der Beckenarterien sowie auch die thorakale Aorta. Häufig finden sich auch Ektasien oder Aneurysmen femoro-popliteal. In der thorakalen Aorta umfassen 60 % den aufsteigenden Abschnitt und die Aortenwurzel und 40 % die absteigende Aorta, welche häufig dann auch die abdominale Aorta mit einbezieht. [1, 2].

Pathophysiologisch spielen für die Entstehung neben degenerativen auch entzündliche Prozesse sowie in der thorakalen Aorta auch Wandbeschaffenheit und Bindegewebsstörungen eine relevante Rolle. Bei den atherosklerotisch-degenerativen abdominalen Aortenaneurysmen stehen entzündliche Prozesse mit vermehrter Proteolyse und erhöhter Metalloproteinase-Aktivität im Vordergrund. Diese inflammatorischen und

immunomodulatorischen Reaktionen führen zu einer Degeneration des Elastins und machen damit die Wand anfälliger für den pulsilen biomechanischen Stress, was die Ausbuchtung begünstigt. Gemäß der Laplace-Gleichung, bei welcher die Wandspannung das Produkt aus transmuralen Druck und Gefäßradius (in Verhältnis zur Wanddicke) darstellt, steigt mit zunehmendem Gefäßdurchmesser (Radius) die Wandspannung. Bei fortschreitender Durchmesserzunahme kann es mit der Zeit zu einer Ruptur des Aneurysmas kommen. Eine freie Perforation führt innerhalb weniger Minuten zum Tod. Ist die Ruptur gedeckt, beispielsweise durch die anliegende Wirbelsäule, kann der Blutverlust langsamer ablaufen und Zeit für eine therapeutische Intervention gewonnen werden [2–7].

Ätiologisch ist in 70–90 % der Fälle die Atherosklerose für das Aneurysma verum verantwortlich, seltener sind es degenerative Gefäßwandprozesse, wie z. B. die idiopathische Medianekrose, oder bakterielle (z. B. das mykotische Aneurysma) und nicht-bakterielle entzündliche Gefäßprozesse (z. B. inflammatorisches Aneurysma bei M. Ormond) [8].

Mikrobiell verursachte Aneurysmen sind das mykotische sowie das luetische Aneurysma. Das meist im Rahmen einer Endokarditis durch bakterielle Streuung entstandene mykotische Aneurysma kann sowohl als echtes wie auch als falsches (ohne Beteiligung aller Wandschichten) Aneurysma auftreten. Weiter gibt es entzündliche, nicht-bakterielle Gefäßwandprozesse wie zum Beispiel das inflammatorische Aortenaneurysma sowie das Aneurysma bei Arteriitiden (Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis). Bei einem inflammatorischen Aortenaneurysma entsteht die Gefäßerweiterung nicht nur durch die Vergrößerung des Gefäßlumens, sondern auch durch die Verdickung der Gefäßwand. Es besteht eine enge Beziehung zur retroperitonealen Fibrose, dem M. Ormond. Selten sind Aneurysmen kongenital oder traumatisch bedingt. Bei Traumata entstehen bevorzugt dissezierende oder falsche Aneurysmen. Bei der thorakalen Aorta kommt neben der „degenerativen“ Ursache die Aortendissektion in Frage.

Eingelangt und angenommen am 1. Oktober 2014, Pre-Publishing Online am 30. März 2015

Aus der Klinik für Angiologie, UniversitätsSpital Zürich, CH

Korrespondenzadresse: PD Dr. Marc Husmann, Klinik für Angiologie, UniversitätsSpital Zürich, CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100; E-Mail: marc.husmann@usz.ch

Epidemiologisch zeigt das Aortenaneurysma eine steigende Prävalenz mit dem Alter und dem männlichen Geschlecht. So findet sich bei > 60-jährigen Männern in 2,6 % ein Aortenaneurysma (> 3 cm) sowie in 11 % eine Ektasie (2–3 cm). Neben dem Alter und dem männlichen Geschlecht sind der Nikotinkonsum und eine positive Familienanamnese (20–30 % für erstgradige Verwandte) relevante Faktoren. Gehäuft finden sich Aortenaneurysmen auch bei atherosklerotischen Erkrankungen wie peripher arterieller Verschlusskrankheit und koronarer Herzkrankheit bzw. entsprechenden Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie.

Klinik

Das infrarenale Aortenaneurysma ist häufig asymptomatisch oder kann sich durch Bauch- und Rückenschmerzen bemerkbar machen. Gefürchtet sind Komplikationen wie aorto-intestinale Fistelbildung und periphere Embolisationen; am gefürchtetsten ist die Ruptur, welche nach einem initialen Schmerzereignis im Schockzustand und in ca. 50 % im Tod resultieren kann. Entsprechend ist ein Screening bei Risikopatienten zur Verhinderung solcher Komplikation zur Reduktion von Morbidität und Mortalität von großer Bedeutung für die Prognose.

Diagnostik

Der Ultraschall eignet sich besonders als Screening- oder Verlaufsuntersuchung des infrarenalen Aortenaneurysmas. Häufig wird ein Aortenaneurysma als Zufallsbefund bei Ultraschalluntersuchungen aus anderen Indikationen entdeckt! Die Duplexsonographie zeigt neben dem Durchmesser des Aneurysmas auch die Wandbeschaffenheit, Plaque- und Thrombusbildung sowie Blutflussgeschwindigkeiten und den Bezug zu den reno-viszeralen Gefäßen. Für das infrarenale Aortenaneurysma gilt die Empfehlung, dass bei Männer > 65. Lebensjahr, insbesondere bei (ehemaligen) Rauchern, eine einmalige Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden sollte, ebenso bei Männern und Frauen mit positiver Familienanamnese (ab dem 55. Lebensjahr). Falls der Durchmesser der Aorta < 3 cm ist, sind keine weiteren Nachkontrollen notwendig. Jährliche Untersuchungen werden bei Durchmessern von 3–4 cm empfohlen und ab 4–4,5 cm halbjährliche, respektive ab 4,5 cm eine Zuweisung zu einem Gefäßspezialisten, da die Indikation für eine endovaskuläre oder offen-chirurgische Versorgung in Abhängigkeit des Wachstums und der Größe des Aneurysmas gestellt wird (Frauen 4,5–5,0 cm, Männer 5,0–5,5 cm) [9, 10].

Die Echokardiographie ermöglicht eine Beurteilung der Größe der Aortenwurzel sowie der Aorta ascendens und des Aortenbogens, jedoch nicht der Aorta descendens, was wiederum der transösophagealen Echokardiographie zugänglich ist. Für eine umfassende und untersucherunabhängige, nicht-invasive Beurteilung der Aorta ist die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (Abb. 1) oder die MR-Angiographie das diagnostische Mittel der Wahl. Bei den thorakalen Aneurysmen gelten grundsätzlich ähnliche Empfehlungen wie beim infrarenalen Aortenaneurysma, wobei in der Regel die Durchmesser +1 cm größer sein dürfen. Bei deutlich manifestem Aneurysma ist auch hier eine Vorstellung bei einem Gefäßspezialisten indiziert, um die weiteren Verlaufskontrollen zu definieren [5, 11].



Abbildung 1: Juxtarenales, teiltrombosiertes abdominelles Aortenaneurysma in axialer (oben links), sagittaler (unten links) und rekonstruierter 3D-Darstellung (rechts, mit fehlender Darstellung des Wandthrombus).

Aortendissektion

Die Aortendissektion gehört zusammen mit dem intramuralen Hämatom (IMH) und dem symptomatischen penetrierenden Aortenulkus (PAU) zum (akuten) Aortensyndrom.

Pathologie, Pathophysiologie, Ätiologie und Epidemiologie

Pathologisch gesehen gilt ein lokalisierter Einriss der T. intima und T. media der Aortenwand als initiales Ereignis der Aortendissektion. Dieser Einriss in die intimale Oberfläche („entry“) führt zu einer antegraden und/oder retrograden Dissektion der Aortenwand in der Ebene der äußeren Media mit Ausbildung einer Membran („intimal flap“) über eine variable Distanz (s. untenstehende Klassifikationen). Der neu von Blut gefüllte Raum zwischen den aortalen Wandschichten wird als „falsches“ Lumen bezeichnet. Bei 60–70 % der Patienten ist die Membran bzw. der intimomediale Einriss in der Aorta ascendens lokalisiert, die descendierende Aorta ist in 20–30 % betroffen, Aortenbogen und abdominelle Aorta in 5–10 % [12].

Pathophysiologisch entsteht der Einriss durch die hämodynamischen Verhältnisse (Blutdruck, anatomischer Verlauf der Aorta) bei entsprechender Wandbeschaffenheit. Ort des initialen Einrisses ist in jenen aortalen Abschnitten zu finden, welche den größten Druckgradienten sowie Druckunterschieden pro Zeit ausgesetzt sind. Die kardialen Kontraktionsbewegungen während der Herzfüllung und des Auswurfes führen zu Druckbelastungen und Bewegungen der Aortenwand mit einem Maximum in der Aorta ascendens und im proximalen Anteil der descendierenden Aorta thoracalis. Anschließend sind die Druckverhältnisse im falschen Lumen sowie die anatomische Ausdehnung der Dissektion vor allem durch weitere retrograde und antegrade Dissektion, neue intimomediale Einrisse mit Ausbildung sogenannter „re-entry“ in das wahre Lumen

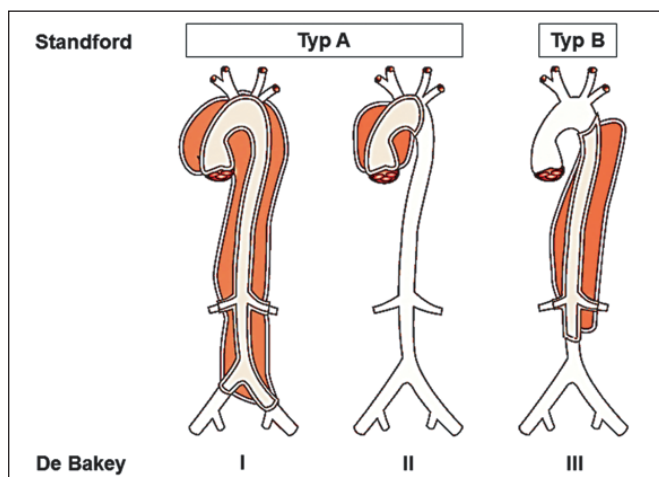


Abbildung 2: Einteilung der Aortendissektionen nach Stanford und DeBakey. Aus: Steffel J, Lüscher T. Herz-Kreislauf. Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin. © Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2014; 193. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer+Business Media.

für den Verlauf entscheidend. Durch den retrograden Einriss kann es zur Dissektion bis in die Koronararterien kommen. Im falschen Lumen herrscht meist ein höherer Druck als im wahren Lumen, was eine Kompression des wahren Lumens in der supraaortalen Strombahn wie auch im Bereich der lumbalen und reno-mesenterialen Abgänge führen kann. Dadurch entsteht in Abhängigkeit der Ausdehnung der Dissektion sowie Lokalisation der Kompression des wahren Lumens eine koronare, zerebrale, spinale, viszerale sowie periphere Malperfusion. Der meist höhere arterielle Druck im falschen Lumen erklärt auch die Tendenz zu einer Vergrößerung des falschen Lumens mit Aneurysmabildung bis hin zur Ruptur.

Ätiologisch wird neben diesen hämodynamischen Ursachen für die Aortendissektion eine Degeneration der T. media durch Verlust glatter Muskelzellen und gleichzeitiger Elastolyse für die Entstehung der Dissektion verantwortlich gemacht. Bei verschiedenen hereditären Erkrankungen – wie dem Ehlers-Danlos- und dem Marfan-Syndrom – ist die Zerstörung des Kollagens und Elastins zu finden, doch sind solche Erkrankungen des Bindegewebes nur für 10–15 % der aortalen Dissektion verantwortlich. Atherosklerotische Veränderungen der Aorta liegen bei Aortendissektion relativ häufig vor, werden aber als begünstigende Ursache kontrovers diskutiert. Als Risikofaktor liegt bei gut 3/4 der Patienten mit einer Typ-B-Dissektion eine arterielle Hypertonie vor, welche bei Patienten mit A-Dissektion weniger häufig vorliegt. Neben der Assoziation mit Risikofaktoren wird eine zirkadiane und saisonale Anhäufung beobachtet, wie das Auftreten in den Morgenstunden zwischen 6 und 10 Uhr sowie in den kälteren Jahreszeiten. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von aortalen Dissektionen sind bikuspidale Aortenklappe, Aortenwurzel-dilatation, Coarctatio aortae, anuloaortale Dilatation, chromosomale Anomalien (Turner-Syndrom, Noonan-Syndrom), Hypoplasie des Aortenbogens, Arteriitis, die oben erwähnten hereditären Erkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom), sowie Schwangerschaft oder Präeklampsie und auch Kokainabusus [13].

Epidemiologische Untersuchungen zeigen eine Inzidenz der akuten Aortendissektionen von 2–4/100.000 Personenjahren

mit deutlicher Bevorzugung des männlichen Geschlechts (80–90 %). Die höchste Prävalenz zeigen die Typ-A-Dissektion im 5.–6. Lebensjahrzehnt und die Typ-B-Dissektion eine Dekade später. Die Aortendissektion wird aufgrund der Symptombauer in eine „akute“ (≤ 14 Tage) und „chronische“ (> 14 Tage) eingeteilt. Anatomisch wird die Dissektion aufgrund der Lokalisation des intimalen Einrisses sowie der Ausdehnung nach Stanford- oder DeBakey-Klassifikation (Abb. 2) eingeteilt [9].

Das intramurale Hämatom sowie das aortale Ulkus sind charakterisiert durch das Fehlen eines in der radiologischen Bildgebung nachweisbaren Einrisses und der Existenz eines in zirkumferentieller und longitudinaler Ausdehnung variablen Hämatomsaums/Ulkus in der Aortenwand. Pathophysiologisch sind neben spontaner Ruptur intramuraler Vasa vasorum ein penetrierendes atherosklerotisches Ulkus mit Verletzung der Intima und Bluteinstrom in die eröffnete Media möglich. Der natürliche Verlauf schließt die Weiterentwicklung hin zum falschen Aneurysma, die Ruptur und die spontane Regression ein. Die Prognose hängt vom Aortendurchmesser (Aneurysmabildung und Ruptur) und der Aortenwanddicke ab.

Penetrierende aortale Ulzerationen (PAU) der thorakalen Aorta sind assoziiert mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit präexistentem Aortenaneurysma. Degenerative atheromatöse Prozesse stehen in Verbindung zum höheren Alter der Patienten im Vergleich zu Patienten mit Dissektion bei ebenfalls deutlich erhöhter Rupturhäufigkeit. Bei 30–40 % der Patienten mit PAU der Aorta descendens finden sich abdominelle Aortenaneurysmen in der Vorgeschichte.

Klinik

Das akute Aortensyndrom äußert sich in akut auftretenden thorakalen Schmerzen von vernichtendem Charakter in > 80 % der Fälle. Die Lokalisation des thorakalen Schmerzes ist bei Typ-A-Dissektion häufig ventral und bei Typ-B-Dissektion dorsal interskapulär angegeben. Abdominelle Schmerzen kommen bei Typ-A- wie auch bei Typ-B-Dissektion vor. Synkopen finden sich bei 5–10 % der Patienten mit Dissektion, häufiger bei A- als bei B-Dissektionen, als Hinweis für Perikardtamponade oder Dissektion in die supraaortalen Arterien.

Arterielle Hypertonie kommt bei > 70 % der Patienten mit Typ-B- und weniger bei Typ-A-Dissektionen vor. Hypotonien sind selten bei Typ-B-, aber häufiger bei Typ-A-Dissektionen als Folge der Aortenklappeninsuffizienz oder als Zeichen der Herzbeuteltamponade oder auch vasovagal zu beobachten [13]. Pulsdefizite traten häufig bei Dissektion im Aortenbogen oder in der thorako-abdominellen Aorta auf.

Da die aortale Dissektion bei Nichterkennen mit einer hohen Morbidität verbunden ist, gilt es, bei suggestiver Klinik die Verdachtsdiagnose zu erheben.

Patienten, die das akute Stadium der Aortendissektion-Typ-B überlebt haben, können im weiteren Verlauf eine spontane Heilung der aortalen Pathologie zeigen, mit Verschwinden der Dissektion unter Verdickung der Wandstrukturen. Weiter kann es zur kompletten Thrombosierung des falschen Lumens oder zur Aneurysmabildung kommen. Neueste Ergebnisse weisen

darauf hin, dass die partielle Thrombosierung des falschen Lumens die Prognose verschlechtert.

Diagnostik

Bei Verdacht auf ein akutes Aortensyndrom ist die kontrastmittelverstärkte Computertomographie mit einer Sensitivität bis 95 % sowie einer Spezifität von 87–100 % für die Diagnosestellung der Aortendissektion das Mittel der Wahl. Die Schichtbildgebung gibt auch die beste Information über die Ausdehnung der Dissektion und damit verbunden über mögliche Organmalperfusion [14, 15]. Das wahre Lumen ist durch die Kontinuität zum nicht-dissezierten Aortenbereich nachverfolgbar und Thromben weisen auf das falsche Lumen hin. Die kontrastmittelverstärkte CT von Thorax und Abdomen mit 3-dimensionaler Bildrekonstruktion erlaubt die Therapieplanung (Abb. 3). Ähnliche Sensitivität und Spezifität für die Diagnosestellung der Aortendissektion gelten für die Magnetresonanztomographie, wobei hier die beschränkte Verfügbarkeit, die Untersuchungsdauer und limitiertes Patientenmonitoring während der Untersuchung relevante Einschränkungen sind. Weitere diagnostische Verfahren wie Thoraxübersichtsaufnahme und transthorakale oder transösophageale Echokardiographie sind im Notfall aus diversen Gründen wenig geeignet.

Die transösophageale Echokardiographie kann im Bedarfsfall bei instabilen Patienten am Patientenbett durchgeführt werden und erlaubt bezüglich der Diagnose der Dissektion zuverlässige

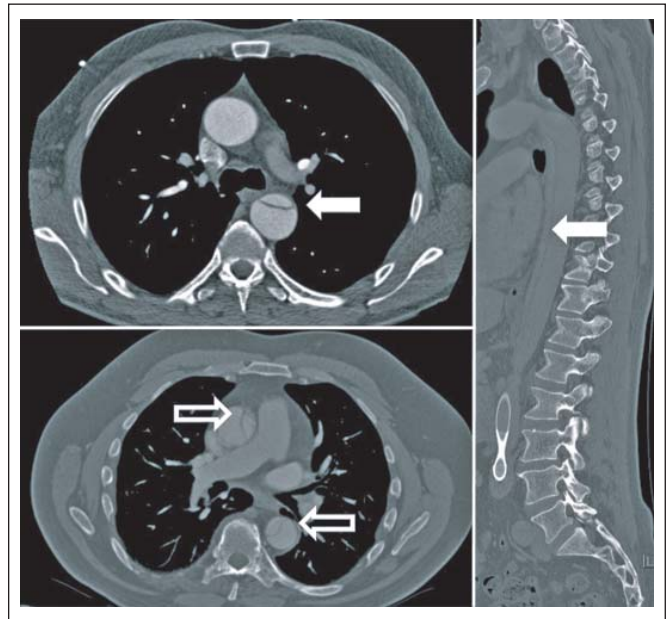


Abbildung 3: Darstellung der thorakalen Aorta in axialer Schichtung mit Typ-B-Dissektion (nur descendierende Aorta, oben links), mit Dissektion der ascendierenden und descendierenden Aorta (Typ-A-Dissektion, unten links) sowie sagittale Darstellung des Verlaufs der Dissektionsmembran der Typ-A-Dissektion (rechts).

ge Aussagen, wobei die gesamte Ausdehnung vor allem bei Typ I und III nach DeBakey sowie auch im supraaortalen Stromgebiet nicht erfasst werden kann [16]. In diesen Fällen kann hier die vaskuläre Duplexsonographie der Hirnzuführen-

Die Zukunft der endoluminalen Krampfadertherapie

ELVeS Radial 2ring™ von biolitec®

**Einzigartige
FUSION® Technologie
der biolitec®**

Die Glasfaserkappen werden
mit der Faser verschweißt
und nicht einfach nur geklebt.
Das heißt ein Maximum an
Sicherheit während der
Anwendung.



ELVeS Radial 2ring™-
Faser im Einsatz



LEONARDO®
Der neue Hightech-Laser für
die minimal-invasive Medizin

Die neuen
ELVeS Radial™-Fasern:
ELVeS
Radial 2ring™
ELVeS
Radial slim™

- SICHER
- SCHONEND
- BEWÄHRT
- SCHMERZARM

**biolitec biomedical
technology GmbH**
Otto-Schott-Str. 15
07745 Jena, Germany
Tel.: +49 3641 519 530
www.biolitec.com

biolitec®, LEONARDO®, FUSION® und ELVeS®
are registered trademarks owned by biolitec.

**bio
LITEC**®
biomedical technology

den sowie der viszerale Gefäße die entsprechende Information bieten. Obwohl gewisse biochemische Marker für die Aorten-dissektionen – wie zum Beispiel das „smooth muscle myosin heavy chain protein“ – erforscht werden, können Erhöhungen von Akutphase-Markern wie C-reaktives Protein, Fibrinogen, D-Dimere oder Troponin-T nachgewiesen werden, sind jedoch bis auf positives Troponin oder negatives D-Dimer bei akuten Schmerzen ohne additiven Wert [17].

EKG-Veränderungen sind bei Typ-A-Dissektionen häufig unspezifisch mit in ca. 1–2 % der Fälle vorliegender ST-Hebung.

■ Relevanz für die Praxis

Da aufgrund der Pathologie und Pathophysiologie dilatative und dissezierende Erkrankungen der Aorta mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen, ist bei entsprechender Risikokonstellation oder Klinik die bildgebende Diagnostik entscheidend. Beim Aortenaneurysma sind Risikofaktoren (Mann, positive Familienanamnese, Nikotin, arterielle Hypertonie) oder kardiovaskuläre Erkrankungen (periphere arterielle Verschlusskrankheit) klinische Grundlagen, die ein Screening mittels Ultraschall bei asymptomatischen Patienten aus medizinischer und ökonomischer Sicht rechtfertigen. Bei akuten Geschehen wie der Ruptur oder Dissektion der Aorta ist die schnellste und umfassendste Diagnostik in der Regel die kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat Verbindungen zu folgenden Firmen: Abbott Endovascular, Medtronic, EV3, Cordis, 1aMedical, Sanofi Aventis, Daiichi Sankyo, Bayer, Boehringer Ingelheim und AstraZeneca. Neben der Rolle als Investigator in Studien über endovaskuläre und medikamentöse Therapien umfassen diese Beziehungen auch Unterstützung durch Forschungsgelder, Honorare für Vorträge und Beratungen sowie Reisespesen.

■ Danksagung

Für die finanzielle Unterstützung durch die Schweizerische Herzstiftung und durch den Matching Fund der Universität Zürich.

Literatur:

1. Baumann F, Makaloski V, Diehm N. [Aortic aneurysms and aortic dissection: epidemiology, pathophysiology and diagnostics]. *Internist (Berl)* 2013; 54: 535–42.
2. Mistovich JJ, Griffiths B. Aortic dissection and aortic aneurysm: pathophysiology, assessment and management. *EMJ* 2001; 30: 49–55.
3. Campens L, Renard M, Callewaert B, Coucke P, De Backer J, De Paepe A. New insights into the molecular diagnosis and management of heritable thoracic aortic aneurysms and dissections. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 693–700.
4. Dua MM, Dalman RL. Hemodynamic influences on abdominal aortic aneurysm disease: Application of biomechanics to aneurysm pathophysiology. *Vascul Pharmacol* 2010; 53: 11–21.
5. Golledge J, Norman PE. Pathophysiology of abdominal aortic aneurysm relevant to improvements in patients' management. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 532–8.
6. Ruddy JM, Jones JA, Ikonomidis JS. Pathophysiology of thoracic aortic aneurysm (TAA): is it not one uniform aorta? Role of embryologic origin. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56: 68–73.
7. Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Kleemann R, Verhaaren BF, van Bockel JH, Lindeman JH. The pathophysiology of abdominal aortic aneurysm growth: corresponding and discordant inflammatory and proteolytic processes in abdominal aortic and popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1479–87.
8. The abdominal aortic aneurysm. Genetics, pathophysiology, and molecular biology. Proceedings of a conference. April 3–5, 2006. New York, New York, USA. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085: 1–408.
9. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of aortic aneurysm and aortic dissection (JCS 2011): digest version. *Circ J* 2013; 77: 789–828.
10. Chiu KW, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V. Ultrasound measurement for abdominal aortic aneurysm screening: a direct comparison of the three leading methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 367–73.
11. Hafez H, Druce PS, Ashton HA. Abdominal aortic aneurysm development in men following a "normal" aortic ultrasound scan. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 553–8.
12. Patel PD, Arora RR. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 439–68.
13. House-Fancher MA. Aortic dissection: pathophysiology, diagnosis, and acute care management. *AACN Clin Issues* 1995; 6: 602–13.
14. Moon MC, Greenberg RK, Morales JP, et al. Computed tomography-based anatomic characterization of proximal aortic dissection with consideration for endovascular candidacy. *J Vasc Surg* 2011; 53: 942–9.
15. Moore AG, Eagle KA, Bruckman D, et al. Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Am J Cardiol* 2002; 89: 1235–8.
16. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1350–6.
17. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 3067–75.

Pseudoaneurysma bei gedeckter anastomosen-ferner Spontanruptur eines femoro-poplitealen ePTFE-P3-Bypasses

F.-P. Pfabe

Kurzfassung: In der Gefäßchirurgie werden neben der bevorzugt verwendeten autologen Vene alloplastische Kunststoff-Prothesen als Gefäßersatz implantiert. Komplikationen, die häufiger bei Kunststoff-Bypassen auftreten, sind der Bypass-Verschluss, die Protheseninfektion und das Anastomosenaneurysma. Die anastomosenferne, gedeckte Ruptur eines ePTFE-Bypasses stellt eine Rarität dar. Wechselwirkungen zwischen Implantat und Wirtsorganismus, Herstellungsfehler und eine unsachgemäße Handhabung intraoperativ führen ebenso zu einer Degradation und Destruktion der Ultrastruktur wie fortschreitende Veränderungen der Nativgefäße sowie biomechanische und hämodynamische Belastungen. Neben offen-chirurgischen Verfahren stellt das endovaskuläre Vorgehen, insbesondere im

Notfall und als Bridging-Therapie, eine Behandlungsalternative dar.

Schlüsselwörter: alloplastischer Gefäßersatz, ePTFE, anastomosenferne, gedeckte Spontanruptur, Degradation, gecoverter Stent

Abstract: Pseudoaneurysm at a Covered, Nonanastomotic Spontaneous Rupture Site in a Femoro-Popliteal PTFE-P3-Graft. In vascular surgery alloplastic prostheses are implanted as an alternative to autologous vein grafting, which is preferably used. Complications which occur more frequently after implantation of alloplastic grafts are bypass occlusion, graft infection and aneurysms of the anastomoses. Non-

anastomotic, covered rupture and pseudo-aneurysm of an ePTFE bypass is a rarity. Interactions between graft and host organism, structural defects of the graft fabric or improper handling intraoperatively may lead to degradation and destruction of the graft-ultrastructure as well as progressive degenerative modifications in native vessels or biomechanical and hemodynamic stress may do. In addition to open surgical management, the endovascular approach provides, especially in an emergency and as a bridging therapy, a treatment alternative. **Z Gefäßmed 2015; 12 (2): 9–14.**

Key words: alloplastic bypass, ePTFE- graft, covered nonanastomotic spontaneous rupture, degradation, covered stent

■ Einleitung

Neben der autologen Vene ist seit mehr als 60 Jahren das alloplastische Kunststoffimplantat der wichtigste Gefäßersatz der peripheren Bypasschirurgie.

Aufgrund der fehlenden biologischen Anpassungsfunktion und der Degradation durch die Inkorporationsreaktion sowie hämodynamische und biomechanische Belastungen ist der alloplastische Gefäßersatz im Langzeitverlauf (Spätergebnisse) der autologen Vene unterlegen.

Im Langzeitverlauf treten Komplikationen überwiegend im Bereich der Bypass-Anastomose auf (Anastomosenaneurysma, Bypass-Ausriss, Protheseninfektion und -verschluss), eine gedeckte, anastomosenferne Spontanruptur ist dagegen äußerst selten.

■ Falldarstellung

Anamnese, Klinik, Aufnahmebefund

Vier Jahre nach femoro-poplitealer Bypass-Anlage auf das P3-Segment rechts stellte sich ein 57-jähriger Patient in der gefäßchirurgischen Ambulanz mit Schmerzen im rechten Oberschenkel vor, die 5 Tage zuvor plötzlich eingesetzt hatten. Neben einer drastischen Verkürzung der schmerzfreien Gehstrecke bemerkte der Patient eine umschriebene Schwellung im proximalen rechten Oberschenkel.

Anamnestisch lagen eine CAVK und PAVK vom Mehretagen-Typ vor. Neben einer TEA 3/2010 bei symptomatischer Karotisstenose rechts (TIA 4/2009) erfolgte 4/2010 die Anlage eines aorto-bi-iliacalen Bypasses (Dacron 16 × 8 mm), 9/2010 die Anlage eines femoro-poplitealen P2-Bypasses (ePTFE, 8 mm) links und 10/2010 eine femoro-popliteale P3-Bypassanlage (ePTFE, 8 mm) rechts. Aufgrund eines drohenden Bypass-Verschlusses bei fortgeschrittenen Veränderungen der Unterschenkel-Arterien erfolgte 12/2013 eine Angioplastie infragenaal links.

Der rechte proximale Oberschenkel des 57-jährigen Patienten wies eine medial gelegene, moderat pulsatile Erhabenheit auf, wobei Hautkolorit und -temperatur in diesem Bereich normal waren (Abb. 1). Ein Hämatom, Prellmarken oder anderweitige Zeichen eines vorausgegangenen Traumas fanden sich nicht. Es bestand kein Anhalt für ein systemisches oder lokal entzündliches Geschehen. Die Leistenpulse waren beidseits palpabel, Fußpulse links abgeschwächt, rechts nicht palpabel.



Abbildung 1: Lokalfotografie mit umschriebener Schwellung (Pfeile) des proximalen Oberschenkels rechts bei Aneurysma spurium nach gedeckter Bypass-Ruptur.

Eingelangt und angenommen am 20. November 2014; Pre-Publishing Online am 30. März 2015

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

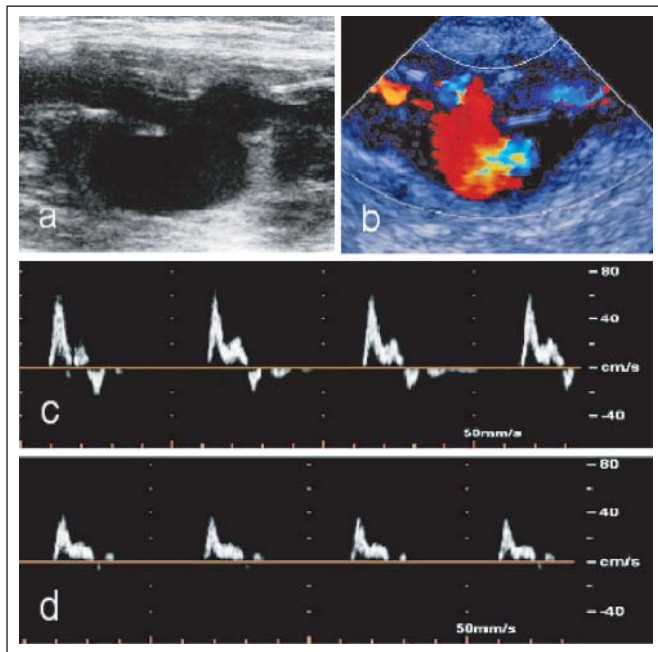


Abbildung 2: Duplexsonographische Diagnostik. **(a):** Bypass-Ruptur mit Dehiszenz der Rupturränder im B-Mode (Pfeil); **(b):** Pseudoaneurysma nach gedeckter Bypass-Ruptur im Color-Mode; **(c):** PW-Dopplersignal proximal der Ruptur; **(d):** PW-Dopplersignal distal des pulsierenden Hämatoms.

Laborwerte bei Aufnahme (Normwerte in Klammern)

Bei Aufnahme waren bis auf eine geringe Eosinophilie von 47 Gpt/l (0–0,45), eine leichte Erhöhung des C-reaktiven Proteins von 8,3 mg/l (< 5,0) und eine Hyperurikämie von 497 µmol/l (200–417) die übrigen Parameter im Normbereich.

Funktionelle und bildgebende Diagnostik

Bei einer schmerzfreien Gehstrecke von 50 m unter modifizierten Laufbandbedingungen (1,7 km/h, Steigung 12 %) gelang duplexsonographisch der Nachweis eines Aneurysmas spurium im anastomosenfernen, proximalen Segment des femoro-poplitealen Bypasses rechts. Bei semizirkulärer Bypass-Ruptur war eine Kontinuitätsunterbrechung durch Dehiszenz der Rupturränder von 10 mm nachweisbar. Ansonsten unauffällige ePTFE-Prothesenstruktur (Doppellamelle) ohne sonographische Zeichen einer Protheseninfektion.

Das abgekapselte, 20 × 30 mm dimensionierte, semizirkuläre Hämatom wies bei Teilthrombosierung ein durchströmtes Lumen von 16 × 21 mm auf.

Das PW-Dopplersignal des femoro-poplitealen ePTFE-Bypasses war proximal der Ruptur doppelgipfelig und biphasisch, die maximale systolische Vorflusgeschwindigkeit betrug 70 cm/s. Distal war der biphaseische Charakter des PW-Dopplersignals nahezu aufgehoben und die Flussgeschwindigkeit mit 40 cm/s reduziert (Abb. 2).

Zur Beurteilung der Gesamtsituation der peripheren Perfusion und zur Therapieplanung führten wir eine kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie durch. Neben der anastomosenfernen Bypass-Ruptur 11 cm distal der rechten proximalen Anastomose wurden reguläre Anastomosenverhältnisse und die Intaktheit der übrigen Bypässe beschrieben. Rupturnah fand sich ein periprothetisches Hämatom, keine Lufteinschlüsse,

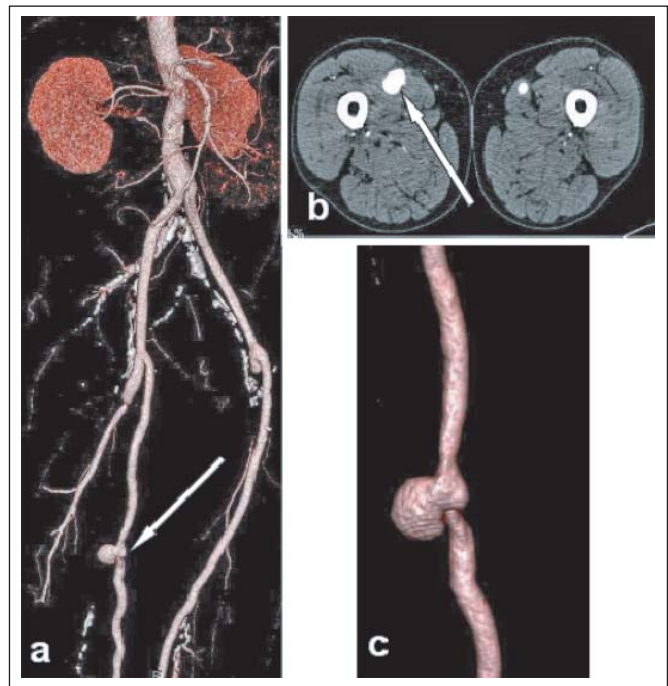


Abbildung 3: Kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie. **(a):** Übersicht nach mehrfacher gefäßchirurgischer Rekonstruktion aorto-bi-ilio-femoral und beidseits femoro-popliteal („volume rendering technique“, VRT), anastomosenferne, gedeckte Bypass-Ruptur mit Pseudoaneurysma rechts (Pfeil); **(b):** kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie (Transversal-Schnitt) des pulsierenden Hämatoms rechts (Pfeil); **(c):** Aneurysma spurium nach semizirkulärer gedeckter Bypass-Ruptur rechts (VRT).

kein Hinweis für eine Protheseninfektion (Abb. 3). Die Perfusion im rechten Unterschenkel war durch ausgeprägte Veränderungen aller drei Unterschenkelarterien charakterisiert.

Therapie und Verlauf

Bei fehlenden Infektions- und Kompressionszeichen favorisierten wir unter Berücksichtigung des Patientenwunsches eine interventionelle Behandlung als Bridging-Therapie, um dann im Intervall einen Teilaustausch der Prothese vorzunehmen.

Nach kranio-kaudaler Bypass-Punktion rechts erfolgte durch Kontrastmittelgabe die Visualisierung der rupturbedingten pathologischen Bypass-Hämodynamik. Diese war durch eine eindrucksvolle Kreiselströmung, ein Stase- und ein Milking-Phänomen im Pseudoaneurysma charakterisiert.

Erst nach kompletter Kontrastierung des Aneurysmas spurium war mit einer Verzögerung von 3–4 s eine identische Kontrastierung des postaneurysmatischen Bypass-Segmentes zu verzeichnen (Abb. 4).

Die Ausschaltung des Pseudoaneurysmas erfolgte durch Implantation eines gecoverten, ballonexpandierbaren Stents (Advanta V12, 9/59 mm), der mit 9 atm implantiert und mit einem Ballon 10/40 mm „oversized“ wurde. Der Kontrastmittel-Fluss im distalen Bypass-Segment war nach Stentimplantation weiterhin pulsatil und leicht verzögert (Abb. 5).

Postprozedural war die schmerzfreie Gehstrecke unbegrenzt. Der ABI wurde rechts mit 0,79 und links mit 0,76 bestimmt. Duplexsonographisch erfolgte der Nachweis einer optimalen Stententfaltung und effektiven Aneurysmaausschaltung. Eine

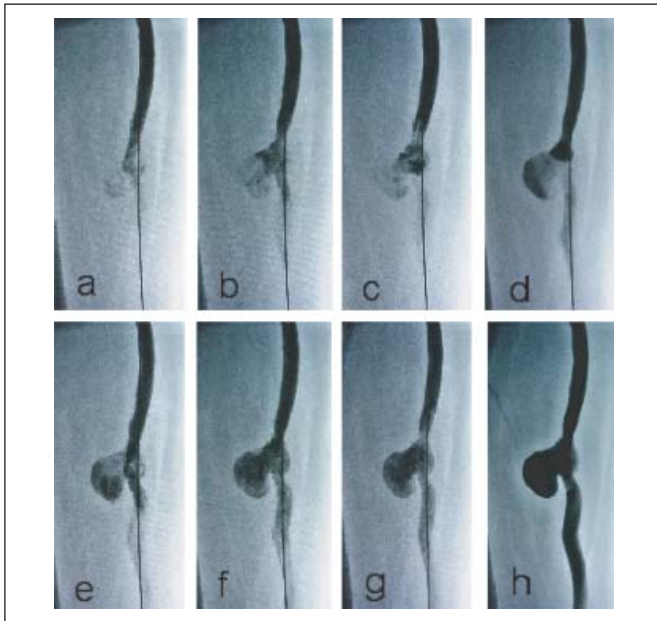


Abbildung 4a-h: Sequenzielle, angiographische Darstellung der pathologischen Bypass-Hämodynamik mit verzögerter Kontrastierung des postaneurysmatischen Bypass-Segments. Die Abbildungen a-h visualisieren einen Zeitabschnitt von 4 Sekunden. Darstellung der Kreiselströmung, des Milking-Phänomens und der Stase im Aneurysmasack.

duale Thrombozytenaggregation mit Clopidogrel 75 mg und ASS 100 mg jeweils 1 × 1 /d wurde für 3 Monate verordnet.

Die vereinbarte ambulante Kontrolle wurde vom Patienten nicht wahrgenommen. 5 Monate später Wiedervorstellung in der Notaufnahme mit Schmerzen im rechten Oberschenkel, ohne dass ein pulsatile Tumor oder ein Hämatom nachweisbar waren.

Bildgebend wurde eine Stentfraktur Typ III des gecoverten Stents diagnostiziert. An gleicher Stelle wie zuvor war erneut ein Pseudoaneurysma von 12 mm Durchmesser nachweisbar (Abb. 6).

Funktionsaufnahmen des Oberschenkels bei 80° Beugung im Hüftgelenk bewiesen eine extreme mechanische Belastung des Stentabschnitts oberhalb der Frakturzone (Dehnung, Beugung und Torquierung), während der distale Stentbereich keine wesentlichen Formveränderungen aufwies (Abb. 7).

Trotz mehrfachen Kinkings des proximalen Bypass-Segments konnte mittels intraarterieller Druckmessung eine hämodynamische Relevanz mit Abfall des Perfusionsdrucks unterhalb der Frakturzone ausgeschlossen werden.

Die funktionsabhängigen Verlaufs- und Formveränderungen des Bypasses bzw. des Stents ließen sich nur damit erklären, dass es am Übergang vom epifaszial zum subfaszial verlaufenden Bypass-Segment zu enormen biomechanischen Belastungen kam, die auf eine unterschiedliche Fixierung der Bypass-Abschnitte im umgebenden Gewebe zurückzuführen sind. Letztendlich führte dies zu einer Materialermüdung sowohl des Bypasses als auch des gecoverten Stents.

Es erfolgte der Bypass-Teilaustausch durch Interposition einer ringverstärkten ePTFE-Prothese (8 mm) mittels End-zu-

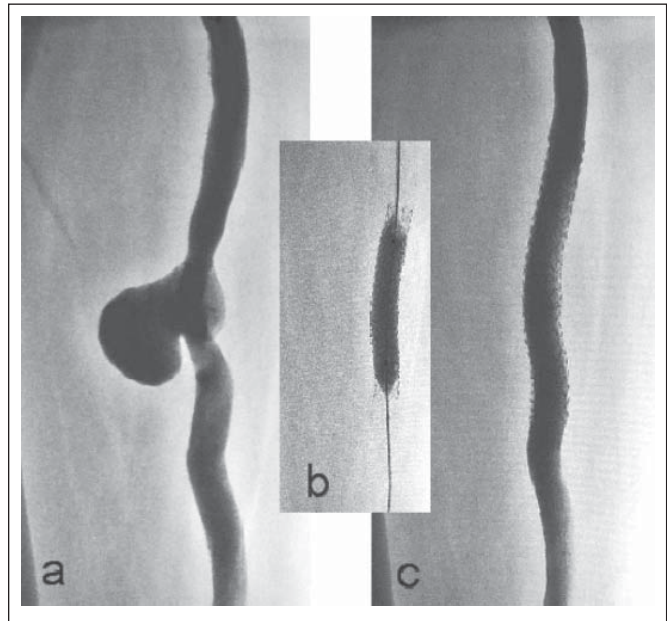


Abbildung 5: (a): Angiographische Darstellung des Aneurysmas spurium nach Bypass-Ruptur; (b): Nachdilatation des gecoverten Stents mit einem Ballon 10/40 mm; (c): Abschluss-Angiographie nach Implantation eines gecoverten Stents (9/59 mm).

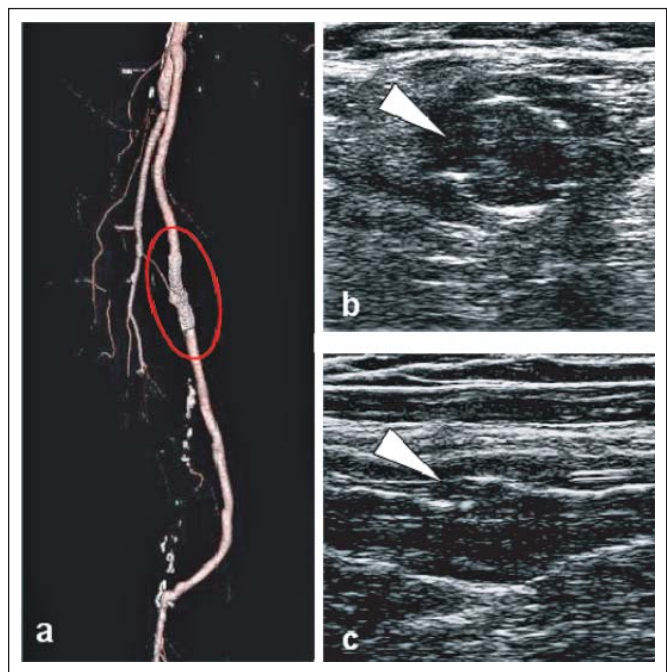


Abbildung 6: Pseudoaneurysma bei Stentfraktur Typ III in der bildgebenden Diagnostik. (a): Kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie (VRT); (b): sonographische Darstellung der Stentfraktur Typ III im B-Mode (Querschnitt) mit Visualisierung der Kontinuitätsunterbrechung des Stents (weißer Pfeil), links lateral thrombosierte Pseudoaneurysma; (c): sonographische Darstellung (Längsschnitt) der Stentfraktur Typ III (weißer Pfeil).

End-Anastomose. Auf eine Resektion des rupturierten Bypass-Segments wurde aufgrund der ausgeprägten periprothetischen Verwachsungen verzichtet.

■ Diskussion

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG) wird die Verwendung einer körpereigenen Vene bei kritischer Ischämie oder Claudicatio intermittens (Verschlussprozesse der Oberschenkelarterien vom Typ TASC C

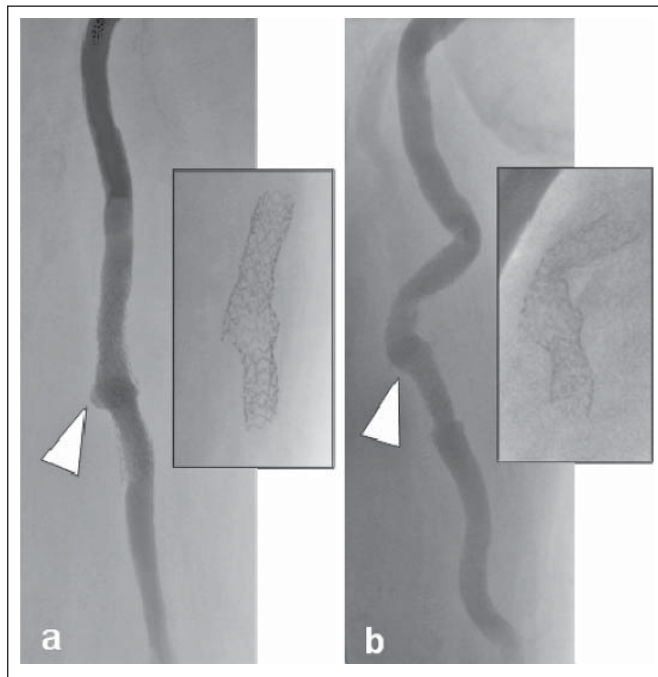


Abbildung 7: Angiographische Darstellung des Bypass-Verlaufs und der Stentarchitektur. **(a):** Bei Streckung des Oberschenkels, 12-mm-Pseudoaneurysma nach Stentfraktur Typ III (siehe weißer Pfeil), Destruktion der Stentarchitektur (kleines Bild); **(b):** angiographische Darstellung der Verlaufsveränderungen des Bypasses bei Oberschenkel-Beugung von 80° im Hüftgelenk, Pseudoaneurysma am Übergang zum bindegewebig fixierten Bypass-Segment (weißer Pfeil), korrespondierende Veränderung der Stentarchitektur (kleines Bild).

und TASC D) zur Revaskularisation empfohlen (Empfehlungsgrad A), da die Anwendung künstlicher Implantate der wichtigste Risikofaktor für einen Bypass-Verschluss darstellt, der bei alloplastischem Material häufig mit einem Kompartmentsyndrom oder einer Major-Amputation einhergeht [1–3].

Grundlage des alloplastischen Gefäßersatzes sind polymere Kunststoffe wie Polyethylenterephthalat (PET), Polytetrafluorethylen (PTFE) und Polyurethan (PUR).

Gestrickte oder gewebte PET-Gefäßprothesen (Dacron) kommen insbesondere bei großen und mittleren Gefäßen zum Einsatz. Zur Verbesserung der Formstabilität sind sie in Falten gelegt und können ringverstärkt sein.

Ihre Ultrastruktur ist durch Faserbündel mit einem Durchmesser von 80–100 µm sowie geflochtene oder gewebte Knoten von 200–500 µm Größe charakterisiert. Dacron-Gefäßprothesen sind flexibler als PTFE-Prothesen und werden mit unterschiedlichen Beschichtungen versehen (Gelatine, Kollagen, Silber, Heparin, Karbon oder Fluoropolymer).

PTFE-Implantate (Teflon) werden als Textil und in expandierter Form (ePTFE) mit und ohne Ringverstärkung bei mittleren und kleinen Gefäßen verwendet. Der gestrickte oder gewebte Polyester kann mit oder ohne Kollagen bzw. Gelatine beschichtet sein [1]. Aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften ist ein „pre-clotting“ nicht erforderlich.

Im Vergleich zu Dacron ist die Mikrostruktur aus Filamenten (1 µm) und Knoten (2,5–40 µm) filigraner. Die länglichen Knoten verlaufen zirkulär zum Gefäßlumen, die Filamen-

te, die die Knoten miteinander verbinden, dagegen parallel. Die Einheilungsphase alloplastischer Prothesen ist durch eine Früh-, eine Organisations- und eine Spätphase charakterisiert [4–6].

Eine 2008 von Roll et al. [7] veröffentlichte Meta-Analyse von 9 randomisierten, kontrollierten Trials (1999–2008) erbrachte keinen Unterschied im Vergleich von Dacron- und PTFE-Prothesen hinsichtlich primärer und sekundärer Offenheitsrate.

Schweiger et al. [8] wiesen diesbezüglich jedoch kritisch darauf hin, dass die sekundäre Offenheitsrate nur selten mit der Häufigkeit von Revisionen und Folgeeingriffen in Studien verglichen wird.

Die Auseinandersetzung des Körpers mit dem Implantat (Inkorporationsreaktion) führt an der Zell-Kunststoff-Kontaktzone durch oxidative und hydrolytische Reaktionen zu Degradation und Destruktion der Ultrastruktur des Polymers und beeinflusst somit den Prothesenumbau, der entscheidend den klinischen Langzeitverlauf, die Komplikationsrate und die Bypass-Offenheit bestimmt [4, 5].

Neben einem thrombotischen Verschluss des Bypasses (Stagnationsthrombose) sind das Anastomosenaneurysma, degenerative Veränderungen der vor- und nachgeschalteten Nativgefäße und die Bypassinfektion die häufigsten Verlaufskomplikationen nach alloplastischem Gefäßersatz [8, 9]. Veränderungen, die der Arteriosklerose vergleichbar sind und zum Prothesenumbau führen, werden am äußeren und inneren Mantel des Implantats beobachtet [5].

Weitere Faktoren, die eine Degradation des alloplastischen Gefäßersatzes bewirken, sind hämodynamische und biomechanische Belastungen des Bypass-Materials sowie die Fremdkörperreaktion (Monozyten-Makrophagen-System) [4].

Während Sofortverschlüsse (bis 48 Stunden postoperativ) auf operationstechnische Probleme, Thrombosen und Embolien zurückzuführen sind, beruhen Frühverschlüsse alloplastischer Bypässe (3 Tage bis 1 Jahr postoperativ) hauptsächlich auf einer neointimalen Hyperplasie im distalen Anastomosenbereich. Spätverschlüsse (nach 1 Jahr auftretend) werden dagegen durch ein Fortschreiten der allgemeinen Arteriosklerose der Nativgefäße, eine myointimale Hyperplasie, Materialdegeneration und septische Thrombosen durch Protheseninfektion hervorgerufen [10]. Im Vergleich zum Venenbypass spielen anatomische Ursachen beim Verschluss des alloplastischen Gefäßersatzes eine untergeordnete Rolle.

Die im Anastomosenbereich nachweisbare intimale Hyperplasie (pseudointimale zelluläre Proliferation) ist durch ein überschießendes Wachstum und eine Migration von glatten Muskelzellen sowie eine gesteigerte Synthese der extrazellulären Matrix charakterisiert. Ursache dieser Prozesse sind das Operationstrauma sowie veränderte Flusseigenschaften im Anastomosenbereich, die zu strömungsbedingten Belastungen der Intima führen („confluence mismatch“) [4, 5, 10].

Veränderungen der Hämodynamik, insbesondere im Bereich der distalen End-zu-Seit-Anastomose des alloplastischen Ge-

fäßersatzes sind durch ein „compliance mismatch“ (unterschiedliches Dehnungsverhalten von Wirtsarterie und Bypass), ein tubuläres „mismatch“ (reduzierte pulsatile Elastizität mit fehlender Speicherung der kinetischen Energie) und ein anastomotisches „mismatch“ (Impedanzänderung im Anastomosenbereich) charakterisiert [11–14].

Mit der Entwicklung interventioneller und endovaskulärer Techniken wird bei einem Fortschreiten der Arteriosklerose der alloplastische Gefäßersatz immer häufiger zum Punktionort und/oder zum Zielgefäß einer Intervention. Implantat-Manipulationen dieser Art können ebenfalls zu einer mechanischen Wandschädigung und potenziellen Komplikationen im weiteren Verlauf führen [4].

Im Rahmen des Wundverschlusses kommt es im Punktionbereich zu einer Infiltration der Gefäßprothese mit Fremdkörper-Riesenzellen. Diese leiten Abbauprozesse in der Prothesenwand ein, die wiederum zu einer lokalen Störung der Materialintegrität und einem Verlust der Materialeigenschaften führen können [4].

Des Weiteren muss darauf verwiesen werden, dass eine Punktion des alloplastischen Materials mit einer erheblichen Gefahr einer Protheseninfektion einhergeht, sodass engmaschige duplexsonographische Kontrollen nach Bypass-Punktion erforderlich sind.

Bis 2001 waren nach einer Recherche von Lang et al. weniger als 20 Fälle über anastomosenferne Pseudoaneurysmen bei ePTFE-Prothesen publiziert [15–18].

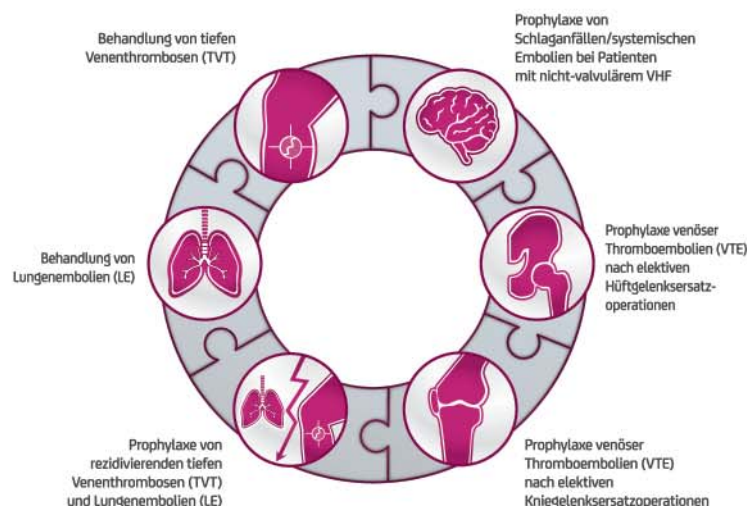
Geiger und Krempin konnten nachweisen, dass bereits nach 6 Monaten eine Auseinanderdrängung von Fibrillen beobachtet werden kann, die Fibrillen in ihrer Kontinuität unterbrochen sind und nach einem Jahr Teilrupturen der Fibrillen auftreten, die nach mehreren Jahren auch an den Knötchen nachweisbar sind [19].

Es ist davon auszugehen, dass an allen Gefäßprothesen degenerative Veränderungen ablaufen, ohne dass dies mit einer Ruptur zwangsläufig einhergehen muss. Beweise für eine Biodegeneration liegen bisher nicht vor, auch wenn bekannt ist, dass ePTFE-Partikel von Makrophagen phagozytiert werden, wie Lang et al. berichteten [15].

Andere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen der geringeren Compliance von ePTFE-Prothesen und dem Auftreten von anastomosenfernen Komplikationen aufgrund der daraus resultierenden stärkeren biomechanischen Belastung des alloplastischen Materials. Dafür spricht auch die Tatsache, dass selbst an ringverstärkten ePTFE-Prothesen anastomosenferne Rupturen beobachtet und beschrieben wurden [20–22].

In der dargestellten Kasuistik handelte es sich initial um eine gedeckte anastomosenferne Spontanruptur eines femoropoplitealen ePTFE-Bypasses vier Jahre nach Implantation. Da diesem Ereignis kein Trauma vorausging und Zeichen einer Protheseninfektion sowohl klinisch als auch laborchemisch fehlten, musste von einer umschriebenen Material-Degeneration und Degradation anderer Ursache ausgegangen werden.

Jetzt können noch mehr Patienten von ELIQUIS® profitieren



ELIQUIS®: Gut dokumentiertes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil in allen Indikationen^{1*}

VHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern TVT = Tiefe Venenthrombose
LE = Lungenembolie VTE = Venöse Thromboembolie

* ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, angezeigt zur:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq II$).¹
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.¹
- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.¹

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Berichtssystem zu melden.

Literaturangabe: 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

Freigabedatum: April 2015 EUAPI759 ELI-016-15/1/17.02.2015 www.eliquis.at

Bristol-Myers Squibb GesmbH und Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien

Fachkurzinformation siehe Seite 24

Einen Klemmschaden sahen wir unter Berücksichtigung der Lokalisation (11 cm distal der proximalen Anastomose) als unwahrscheinlich an, sodass neben herstellungs-, lagerungs- und sterilisationsbedingter Materialschädigung alternativ ein übermäßiger Zug ebenso in Betracht gezogen werden musste, wie eine unsachgemäße Handhabung des Implantats intraoperativ.

Auch wenn somit vieles spekulativ blieb, musste von einem multifaktoriellen Schädigungsmuster ausgegangen werden, sodass eine hämodynamisch bedingte Degeneration potenziell ebenso berücksichtigt werden musste wie eine mögliche Materialerschöpfung durch eine prolongierte Inkorporationsreaktion. Einige Autoren beschrieben eine Abnahme der Reißfestigkeit von Dacron-Prothesen nach 10 Jahren um 32 % [15, 24].

Warum, wie in diesem Fall, sich eine Bypass-Ruptur als pulsatile Hämatom (gedeckte Ruptur) manifestieren kann, wird mit einer Reorganisation des periprothetischen Gewebes im Rahmen der Inkorporationsreaktion erklärt, die eine diffuse Blutung (freie Ruptur) in das umliegende Gewebe verhindert [15]. Eine Bypass-Ruptur kann aber nicht nur als pulsatile Tumor oder Weichteileinblutung imponieren, sondern auch als Claudicatio intermittens oder periphere Embolie durch Thrombus-Verschleppung aus dem Pseudoaneurysma.

Im Gegensatz zur peripheren Ischämie bei diffuser Einblutung in das periprothetische Gewebe ist bei einem Aneurysma spurium infolge einer Bypass-Ruptur nicht der Blutverlust, sondern die veränderte Hämodynamik für auftretende Beschwerden verantwortlich. Durch die Querschnittszunahme im aneurysmatischen Bereich kommt es zu einer verlangsamten Blutströmung (Kreiselströmung) mit Verlust des kinetischen Strömungsdrucks, was sich klinisch als Claudicatio manifestieren kann oder zu einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Gehstreckenverkürzung führt. Die Abnahme der systolischen Vorflusgeschwindigkeit im distalen Bypass-Segment werteten wir als Zeichen einer drohenden Bypass-Dysfunktion. Sandmann und Kremer verwiesen 1983 in diesem Zusammenhang bereits auf die Tatsache, dass die Grenzwertgeschwindigkeit, bei der mit einem Verschluss eines Gefäßersatzes zu rechnen ist, bei autologen Venen deutlich niedriger liegt als bei alloplastischen Prothesen [23].

Während das traditionell-chirurgische Vorgehen bei infektiösen und langstreckigen Veränderungen des alloplastischen Bypass-Materials alternativlos ist, kann ein endovaskuläres Verfahren zumindest eine Alternative in Notfallsituationen darstellen oder als kurzzeitiges Bridging bei nicht-infektiösen Rupturen angewandt werden.

Dieser Fall unterstreicht die Notwendigkeit einer engmaschigen gefäßmedizinischen Nachsorge von Patienten mit Gefäßersatz auch Jahre nach Bypassimplantation. Die Duplexsonographie ist nicht nur die bildgebende Methode der Wahl zur Erfassung von Verlaufskomplikationen nach infrainguinalem, alloplastischem Gefäßersatz, sondern kann durch Bestimmung der Flussgeschwindigkeit einen drohenden Bypass-Verschluss rechtzeitig vorhersagen.

■ Relevanz für die Praxis

Eine anastomosenferne Ruptur als Komplikation nach infrainguinalem alloplastischen Gefäßersatz stellt eine Rarität dar. Es können Zeichen einer diffusen periprothetischen Einblutung (freie Ruptur) oder ein pulsatile Hämatom (gedeckte Ruptur) beobachtet werden. Ebenso kann eine Claudicatio intermittens auftreten oder eine bereits bestehende sich verstärken. Diagnostisch ist die Duplexsonographie die bildgebende Methode der Wahl. Endovaskuläre Techniken haben bei anastomosenferner Bypass-Ruptur ihren Platz in der Notfallbehandlung und als Bridging-Therapie.

Aufgrund des permanenten Prothesenumbaus durch die Inkorporationsreaktion sowie hämodynamische und biomechanische Belastungen des alloplastischen Gefäßersatzes ist ein kontinuierliches, lebenslanges Follow-up der Patienten erforderlich. Funktionen alloplastischer Prothesen sind prinzipiell zu vermeiden und sollten nur in Ausnahmefällen erfolgen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur:

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (vasculäre und endovaskuläre Chirurgie) (DGG). Leitlinie Erkrankungen der Oberschenkelarterien. http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL_pAVK_Oberschenkelarterien_2011.pdf
2. TASC Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD) Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). Eur J Vasc Endovasc Surg 2000; 19: 51–244.
3. Jackson MR, Belotti TP, Dickason T, et al. The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. J Vasc Surg 2000; 32: 498–505.
4. Hagemeyer TP. Aneurysmen von Gefäßprothesen – Morphologie und Pathogenese. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, 2002. <http://www-brs.uni-bochum.de/netatml/HSS/Diss/HagemeyerThomasPablo/diss.pdf>
5. Hildebrand A. Neointima und Neendothel in Gefäßprothesen, Untersuchungsbefunde von Dacron- und Teflon-Prothesen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, 2001. <http://www-brs.uni-bochum.de/netatml/HSS/Diss/HildebrandAnnette/diss.pdf>
6. Müller KM, Dasbach G. The Pathology of Vascular Grafts. In: Berry C (ed). Current Topics in Pathology. Vol 86. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1994.
7. Röll S, Müller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, et al. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery-systematic review and meta-analysis. BMC Surgery 2008; 8: 22.
8. Schweiger H, Hofmann J, Bernard P, Binder F, Woldrich F. Folgeeingriffe nach P1-Bypass im Stadium II. Gefäßchirurgie 2006; 11: 423–8.
9. Devine C, McCollum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass: Five-year results of a prospective randomized multicenter clinical trial. J Vasc Surg 2004; 40: 924–31.
10. Neumayr C, Panhofer P, Nanobashvili J, Polterauer P. Therapie des Femoralisverschlusses: Indikation, Technik und Ergebnisse aus Sicht des Gefäßchirurgen. Z Gefäßmed 2005; 2: 4–11.
11. Kipper B. Der femoropopliteale P1-Bypass mittels Fluoropolymer-Erfahrungen mit einem neuen alloplastischen Gefäßersatz. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, 2003. <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/626>
12. Abbott WM, Megemann J. Effect of compliance mismatch upon vascular graft patency. J Vasc Surg 1987; 5: 376–82.
13. Adili F, Reichert V, Schmidt-Rixen T. Die Bedeutung der Vorspannung Compliance biologischer und synthetischer Gefäßprothesen. In: Maurer PC, von Somogyi S (Hrsg). Gefäßchirurgie im Fortschritt. Blackwell-Verlag, Berlin, 1995.
14. Chervu A, Moore WS. An overview of intimal hyperplasia. Surg Gynec Obstetrics 1990; 171: 433–43.
15. Lang G, Storck M, Orend KH, Schmitz-Rixen T, Sunder-Plassmann L. Zweimalige gedeckte Ruptur eines anastomosenfernen Falschaneurysmas nach femoropoplitealem Bypass. Chirurg 2001; 72: 606–9.
16. Mohr LL, Smith LL. Polytetrafluoroethylene graft aneurysms: a report of five aneurysms. Arch Surg 1980; 115: 1467–70.
17. Campbell CD, Brooks DH, Webster MW, Bondi RP, et al. Aneurysm formation in expanded polytetrafluoroethylene prostheses. Surgery 1976; 79: 491–3.
18. Roberts AK, Johnson N. Aneurysm formation in an expanded microporous polytetrafluoroethylene graft. Arch Surg 1978; 113: 211–3.
19. Geiger G, Krempien B. Strukturanalyse von expanded Polytetrafluoräthylen-Prothesen nach Langzeitimplantation beim Menschen. Angio 1988; 10: 169–78.
20. Geiger G. Deterioration of PTFE-protheses wall. A SEM study. J Cardiovasc Surg 1991; 2: 660–3.
21. Akiyama K, Hirota J, Shiina Y, Ohkado A, et al. Thrombotic obstruction of a reinforced ringed expanded polytetrafluoroethylene graft caused by formation of a pseudoaneurysm at a nonanastomotic site: report of a case. Surg Today 1996; 26: 936–9.
22. Piazza D, Ameli FM, von Schroeder HP, Lossing A. Nonanastomotic pseudoaneurysm of expanded polytetrafluoroethylene axillofemoral bypass graft. J Vasc Surg 1993; 17: 777–9.
23. Sandmann W, Kremer K. Materialprobleme in der Gefäßchirurgie. Gefäßchirurgie 1983; 54: 433–43.
24. Riepe G, Loos J, Imig H, Schroder A, et al. Long-term in vivo alterations of polyester vascular grafts in humans. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 13: 540–8.

Alle Links zuletzt gesehen: 28.1.2015.

10. Sailersymposium

„Gerinnungssymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin“

mit Workshops

der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren
des Landes Steiermark

in Zusammenarbeit mit:

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

18.–19. Juni 2015, Graz

Kongressorganisation: PD Dr. Thomas Gary, Ass. Dr. Peter Rief, Graz

Abstracts in alphabetischer Reihenfolge (nach Erstautoren)

Survival in Giant Cell Arteritis – A Cohort Based Analysis

F. Hafner, J. Mandl, G. Hackl, P. Rief, T. Gary, L. Ghanim, J. Fessler, N. Ghanim,
H. Urdl, M. Brodmann
Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

Introduction Giant cell arteritis (GCA) is a chronic autoimmune disease of the elderly affecting large and medium sized arteries. GCA is characterized by local inflammation of the arteries and systemic inflammatory response. Current research is not in agreement on whether GCA affects the mortality outcomes for patients, with some studies finding a higher mortality rate and some no change. There is some indication that GCA does increase aortic aneurysm and dissection related mortality.

The current study is a retrospective analysis of a cohort of CGA patients, aiming to assess the mortality outcomes for this group and any connection between aortic aneurysms and mortality.

Materials and Methods Records for 177 patients diagnosed with GCA at the division of Angiology at the Medical University of Graz between 1995 and 2012 were collected. The final patient group was 158 after exclusions. Data was collected for diagnostic factors, risk factors, adverse events, adjuvant therapies and survival.

Results The study population consisted of 112 (70.9%) females and 46 (29.1%) males. Average age of diagnosis was 71.4 ± 9.5 years. 62.7% patients were diagnosed with GCA alone and 37.3% had GCA + PMR. Of the 158 patients, 38 patients died (24.1%). The crude mortality rate in the patient group is 1.41% per year. The mean age at death was 80.53 ($SD \pm 6.7$). There was a higher occurrence of death in the patients with cranial manifestation of GCA versus those with PMR ($p = 0.046$). Patients with an older age at diagnosis appeared to have poorer mortality outcomes ($p = 0.023$). Furthermore, a history of stroke, ischaemic optic neuropathy and other ocular manifestations of GCA were associated with a higher mortality ($p = 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Patients taking statins had better survival than those who were not ($p = 0.017$). A positive biopsy was associated

with poorer outcomes than a negative one ($p = 0.001$). There were no reported incidences of aortic aneurysm as cause of death.

Conclusion This study revealed several factors to be associated with mortality in GCA: older age at diagnosis, cranial manifestation of GCA, presence of ocular manifestations, history of stroke, lack of use of statins and a positive biopsy result. The results are comparable to the literature analysed and represent useful information to inform the clinician on particular patient types that need closer medical monitoring and are at higher risk for complications.

The AST/ALT (De-Ritis) Ratio: A novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease Patients

P. Rief¹, M. Pichler², F. Hafner¹, A. Gerger², P. Eller¹, G. Hackl¹, M. Brodmann¹, T. Gary¹
¹Division of Vascular Medicine; ²Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

Background The AST/ALT (De-Ritis) Ratio (AAR) is an easily applicable blood test. An elevated AAR on the one hand has been associated with an increase in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD on the other hand is associated with an increase in cardiovascular disease, all cause mortality and diabetes. As the AAR is also elevated in case of muscular damage, we investigated AAR and its association with critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease (PAOD) patients.

Methods and Findings We evaluated 1782 PAOD patients treated at our institution from 2005 to 2010. Patients with chronic alcohol consumption (> 20 grams/day) were excluded. AAR was calculated and the cohort was categorized into tertiles according to the AAR. An optimal cut-off value for the continuous AAR was calculated by applying a receiver operating curve analysis to discriminate between CLI and non-CLI.

In our cohort occurrence of CLI significantly increased with an elevation in AAR. As an optimal cut-off value, an AAR of 1.67 was identified.

tified. Two groups were categorized, one containing 1385 patients (AAR < 1.67) and a second group with 397 patients (AAR > 1.67). CLI was more frequent in AAR > 1.67 patients (166 [41.9%]) compared to AAR < 1.67 patients (329 [23.8%]) ($p < 0.001$), as was prior myocardial infarction (28 [7.1%] vs 54 [3.9%], $p = 0.01$).

Regarding inflammatory parameters, C-reactive protein (median 8.1 mg/l [2.9–28.23] vs median 4.3 mg/l [2.0–11.5]) and fibrinogen (median 427.5 mg/dl [344.25–530.0] vs 388.0 mg/dl [327.0–493.0]) also significantly differed in the two patient groups (both $p < 0.001$). Finally, an AAR > 1.67 was associated with an OR of 2.0 (95 % CI 1.7–2.3) for CLI even after adjustment for other well-established vascular risk factors.

Conclusions An increased AAR is significantly associated with patients at high risk for CLI and other cardiovascular endpoints. The AAR is a broadly available and cheap marker, which might be useful to highlight patients at high risk for vascular endpoints.

Venous Thromboembolism during Concomitant Presence of acquired Inhibitor to Coagulation Factor V – A case Report

P. Rief¹, G. Hackl¹, F. Hafner¹, R. B. Raggam², A. Wölfler³, M. Brodmann¹, T. Gary¹
¹Division of Angiology, Department of Internal Medicine; ²Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics; ³Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

We report a case of a 55-year-old male who developed a deep vein thrombosis in the presence of an idiopathically acquired, asymptomatic factor V inhibitor (2.65 Bethesda Units; factor V activity < 8%) which was diagnosed 7 months before during a routine preoperative coagulation testing.

The patient was successfully treated with steroids regaining a factor V activity of 42% within 8 weeks. After 7 months of treatment the patient developed a deep vein thrombosis in the right femoral vein as well as a pulmonary embolism. Coagulation testing showed again a reduced FV activity of 21%, a titer of 1.08 Bethesda units and a prothrombin time-international normalized ratio of 1.99.

These findings clearly indicate that even if substantial pro-coagulant inhibition exists, thromboembolic events must be considered in such patients.

Eukaryotic Translation Initiation Factors in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors – A TMA based Study

E. Smolle, B. Sipos, P. Kump, M. Thalhammer, R. Lipp, J. Haybaeck
 Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

Eukaryotic translation initiation factors (eIFs) are mediators of start codon recognition in eukaryotic cells. If mutated, they might alter cell growth and cell proliferation, and thus contribute to carcinogenesis.

In the course of the neuroendocrine tumor- (NET-) study project at the Medical University of Graz, we have analyzed various eIF subunits in gastroenteropancreatic (GEP-) NETs in a tissue microarray- (TMA-) based immunohistochemical analysis. To the best of our knowledge, not much is yet known about eIFs in NETs in literature, and thus we aimed to gain knowledge about their expression patterns.

We have analyzed several eIF subunits in NET- and neuroendocrine carcinoma- (NEC-) samples by assessing the cytoplasmic expression intensity (score 0, 1+, 2+ or 3+), and the density of cells featuring a positive expression (%). As healthy controls, we have analyzed eIFs in the corresponding normal tissues (e.g. normal exocrine or endocrine pancreatic tissue).

Furthermore we correlated the patients' prognosis, e.g. time-to-relapse and overall-survival, with eIF expression levels. Thereby we aim to assess whether eIFs may be useful as future disease biomarkers.

Our analysis shows that eIFs are obviously de-regulated in NETs and NECs, as compared to healthy controls. Interestingly, some eIF subunits seem to be up-regulated in tumor tissue, whilst others are down-regulated in tumors, compared to the normal tissue samples.

As conclusion, eIFs display altered expression patterns in NETs and NECs. Thus most likely differential expression of eIFs in NETs influences NET- and NEC-tumorigenesis.

In future eIFs may be potentially useful as prognostic biomarkers, and they might also serve as therapeutic targets.

Acknowledgement To Professor Aurel Perren, MD and Annika Blank, MD (Institute of Pathology, University of Bern, Switzerland) for providing NET and NEC tissue samples for our analysis.

News-Screen

S. Steiner

Aus der Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

■ Ischemic Brain Lesions After Carotid Artery Stenting Increase Future Cerebrovascular Risk

Gensicke H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 521–9.

Abstract

Background: Brain lesions on diffusion-weighted imaging (DWI) are frequently found after carotid artery stenting (CAS), but their clinical relevance remains unclear.

Objectives: This study sought to investigate whether periprocedural ischemic DWI lesions after CAS or carotid endarterectomy (CEA) are associated with an increased risk of recurrent cerebrovascular events.

Methods: In the magnetic resonance imaging (MRI) sub-study of ICSS (International Carotid Stenting Study), 231 patients with symptomatic carotid stenosis were randomized to undergo CAS (n = 124) or CEA (n = 107). MRIs were performed 1 to 7 days before and 1 to 3 days after treatment. The primary outcome event was stroke or transient ischemic attack in any territory occurring between the post-treatment MRI and the end of follow-up. Time to occurrence of the primary outcome event was compared between patients with (DWI+) and without (DWI-) new DWI lesions on the post-treatment scan in the CAS and CEA groups separately.

Results: Median time of follow-up was 4.1 years (interquartile range: 3.0 to 5.2). In the CAS group, recurrent stroke or transient ischemic attack occurred more often among DWI+ patients (12 of 62) than among DWI- patients (6 of 62), with a cumulative 5-year incidence of 22.8% (standard error [SE]: 7.1%) and 8.8% (SE: 3.8%), respectively (unadjusted hazard ratio: 2.85; 95% confidence interval: 1.05 to 7.72; p = 0.04). In DWI+ and DWI- patients, 8 and 2 events, respectively, occurred within 6 months after treatment. In the CEA group, there was no difference in recurrent cerebrovascular events between DWI+ and DWI- patients.

Conclusions: Ischemic brain lesions discovered on DWI after CAS seem to be a marker of increased risk for recurrent cerebrovascular events. Patients with periprocedural DWI lesions might benefit from more aggressive and prolonged antiplatelet therapy after CAS. (A Randomised Comparison of the Risks, Benefits and Cost Effectiveness of Primary Carotid Stenting With Carotid Endarterectomy: International Carotid Stenting Study; ISRCTN25337470)

Kommentar

Die hier vorgestellte ICSS- (International Carotid Stenting Study-) Substudie untersuchte die Inzidenz von zerebralen Ereignissen (transiente ischämische Attacke/Schlaganfall) bis zu vier Jahre nach Karotis-Stenting (CS) bzw. Karotis-Endarterektomie (CEA) bei 231 Patienten. In dieser Subgruppe wurde

vor und nach dem Eingriff eine diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie-Untersuchung durchgeführt, um das Auftreten frischer ischämischer Läsionen nach dem Eingriff nachzuweisen.

Schon in früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass diese Läsionen nach CS oder CEA keine Auswirkung auf kognitive Leistungen haben. Nun wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem postinterventionellen Auftreten dieser Läsionen im MR und späteren symptomatischen ischämischen Ereignissen (TIA/Schlaganfall) gibt. Dabei wurde eine positive Assoziation zwischen MRT-Läsionen und nachfolgenden neurologischen Ereignissen nur in der CS-Gruppe gefunden, jedoch nicht in der CEA-Gruppe.

Praxisrelevanz

Die klinische Relevanz der Beobachtung ist nicht geklärt, aber die Autoren schlagen vor, dass Patienten mit postinterventionellen neuen Läsionen in der MRT nach CS von einer prolongierten intensivierten Thrombozytenaggregationshemmung profitieren könnten. Dies sollte noch in prospektiven Studien untersucht werden.

◆ ◆ ◆

■ Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Robinson JG, et al. *NEJM* 2015; 372: 1489–99.

Abstract

Background: Alirocumab, a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9), has been shown to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in patients who are receiving statin therapy. Larger and longer-term studies are needed to establish safety and efficacy.

Methods: We conducted a randomized trial involving 2341 patients at high risk for cardiovascular events who had LDL cholesterol levels of 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) or more and were receiving treatment with statins at the maximum tolerated dose (the highest dose associated with an acceptable side-effect profile), with or without other lipid-lowering therapy. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive alirocumab (150 mg) or placebo as a 1-ml subcutaneous injection every 2 weeks for 78 weeks. The primary efficacy end point was the percentage change in calculated LDL cholesterol level from baseline to week 24.

Results: At week 24, the difference between the alirocumab and placebo groups in the mean percentage change from

baseline in calculated LDL cholesterol level was -62 percentage points ($p < 0.001$); the treatment effect remained consistent over a period of 78 weeks. The alirocumab group, as compared with the placebo group, had higher rates of injection-site reactions (5.9% vs 4.2%), myalgia (5.4% vs 2.9%), neurocognitive events (1.2% vs 0.5%), and ophthalmologic events (2.9% vs 1.9%). In a post hoc analysis, the rate of major adverse cardiovascular events (death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization) was lower with alirocumab than with placebo (1.7% vs. 3.3%; hazard ratio, 0.52; 95% confidence interval, 0.31 to 0.90; nominal $p = 0.02$).

Conclusions: Over a period of 78 weeks, alirocumab, when added to statin therapy at the maximum tolerated dose, significantly reduced LDL cholesterol levels. In a post hoc analysis, there was evidence of a reduction in the rate of cardiovascular events with alirocumab. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; ODYSSEY LONG TERM ClinicalTrials.gov number, NCT01507831.)

Kommentar

In dieser ersten von zwei rezent im *New England Journal of Medicine* erschienenen Studien zum Thema Inhibitoren des Proteins Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) wurde in einer doppelblinden, 2:1 randomisierten Studie der monoklonale PCSK-9-Antikörper Alirocumab gegen Placebo bei 2341 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und maximal tolerierter Statintherapie über einen Zeitraum von 78 Wochen verglichen. Neben einer Reduktion des LDL-Cholesterins von 62 % wurde in einer *Post-hoc*-Analyse auch eine signifikante fast 50-%-Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gefunden.

Auffällig war in dieser wie auch der folgenden Studie mit Evolocumab ein Anstieg von neurokognitiven Nebenwirkungen in der mit dem PCSK9-Inhibitor behandelten Gruppe, wie zum Beispiel Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen im Denken und der Wahrnehmung sowie geistige Verwirrtheit.



■ Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Sabatine MS, et al. *NEJM* 2015; 372: 1500–9.

Abstract

Background: Evolocumab, a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9), significantly reduced low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in short-term studies. We conducted two extension studies to obtain longer-term data.

Methods: In two open-label, randomized trials, we enrolled 4465 patients who had completed 1 of 12 phase 2 or 3 studies ("parent trials") of evolocumab. Regardless of study-group assignments in the parent trials, eligible patients

were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either evolocumab (140 mg every 2 weeks or 420 mg monthly) plus standard therapy or standard therapy alone. Patients were followed for a median of 11.1 months with assessment of lipid levels, safety, and (as a prespecified exploratory analysis) adjudicated cardiovascular events including death, myocardial infarction, unstable angina, coronary revascularization, stroke, transient ischemic attack, and heart failure. Data from the two trials were combined.

Results: As compared with standard therapy alone, evolocumab reduced the level of LDL cholesterol by 61%, from a median of 120 mg per deciliter to 48 mg per deciliter ($p < 0.001$). Most adverse events occurred with similar frequency in the two groups, although neurocognitive events were reported more frequently in the evolocumab group. The risk of adverse events, including neurocognitive events, did not vary significantly according to the achieved level of LDL cholesterol. The rate of cardiovascular events at 1 year was reduced from 2.18% in the standard-therapy group to 0.95% in the evolocumab group (hazard ratio in the evolocumab group, 0.47; 95% confidence interval, 0.28 to 0.78; $p = 0.003$).

Conclusions: During approximately 1 year of therapy, the use of evolocumab plus standard therapy, as compared with standard therapy alone, significantly reduced LDL cholesterol levels and reduced the incidence of cardiovascular events in a prespecified but exploratory analysis. (Funded by Amgen; OSLER-1 and OSLER-2 ClinicalTrials.gov numbers, NCT01439880 and NCT01854918.)

Kommentar

Auch in dieser Arbeit wurde wie in der zuvor beschriebenen Studie ein PCSK9-Inhibitor, in diesem Fall Evolocumab, über einen längeren Zeitraum (zirka 1 Jahr) im Vergleich zu Placebo untersucht. Insgesamt wurden 4465 Patienten im Verhältnis 2:1 auf Evolocumab plus Standardtherapie oder alleinige Standardtherapie randomisiert. Es konnte ebenfalls eine deutliche Reduktion der LDL-Cholesterinwerte erzielt werden. In einer explorativen Analyse wurde ebenfalls wie durch Alirocumab eine signifikante 50-%-Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen erreicht.

Praxisrelevanz

Neben der bereits in verschiedenen Untersuchungen gezeigten Senkung des LDL-Cholesterins durch PCSK9-Inhibitoren konnte nun in zwei explorativen Analysen auch eine Halbierung von kardiovaskulären Ereignissen durch diese Substanzgruppen belegt werden. Diese Ergebnisse lassen auf einen günstigen Ausgang der laufenden Phase-III-Studien hoffen, die im Rahmen der nächsten Monate verfügbar sein sollten und in weiterer Folge auch zur Zulassung der neuen lipidsenkenden Therapien führen könnten.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner
Abteilung für Interventionelle Angiologie
Universitätsklinikum Leipzig
D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18
E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

Xarelto® (Rivaroxaban)

Durchgehend orale Monotherapie bei VTE/PE. Auch sensible Patientengruppen wie fragile oder niereninsuffiziente¹ VTE/PE-Patienten profitieren von einer „Single-Drug-Therapie“ mit Rivaroxaban, weiters unterstützen erste Register-Daten die Studienergebnisse von Rivaroxaban.

„Der Einsatz von Rivaroxaban anstelle von Enoxaparin/Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Behandlung und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Pulmonalembolien (PE) bei Erwachsenen kann die Behandlung erleichtern“, bestätigt Univ.-Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Klinikum Darmstadt, bei einem GTH-Symposium in Düsseldorf [1]. „Denn mit Rivaroxaban ist eine durchgehende orale ‚Single-Drug‘-Therapie in fixer Dosierung¹ möglich und ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring nicht mehr erforderlich.“ Eine suffiziente Therapie unmittelbar nach dem thromboembolischen Ereignis sei schon deshalb indiziert, „weil die VTE-Rezidivrate innerhalb der ersten vier Wochen [2] besonders hoch ist“ (Monat 1: rVTE 0,19 vs. Monat 2: rVTE 0,05; $p < 0,001$).

Fragile Patienten

Laut gepoolten EINSTEIN-Studien-daten [3] mit > 8000 VTE-Patienten ist die orale Rivaroxaban-Monotherapie Enoxaparin/VKA in der Wirksamkeit (symptomatische VTE-Rezidive) nicht unterlegen, schwere Blutungen traten jedoch signifikant seltener auf (sekundärer Sicherheitsendpunkt; HR 0,54 [95 %-CI: 0,37–0,79], $p = 0,002$). Diese Beobachtung spiegelt sich auch in der Subgruppenanalyse der fragilen Patienten (Alter > 75 Jahre und/oder CrCl < 50 ml/min und/oder Gewicht ≤ 50 kg) [3] wider: Unter Enoxaparin/VKA wurden bei fragilen Patienten signifikant mehr schwere Blutungen als unter Rivaroxaban beobachtet (HR 0,27; 95 %-CI: 0,13–0,54), während die Rate

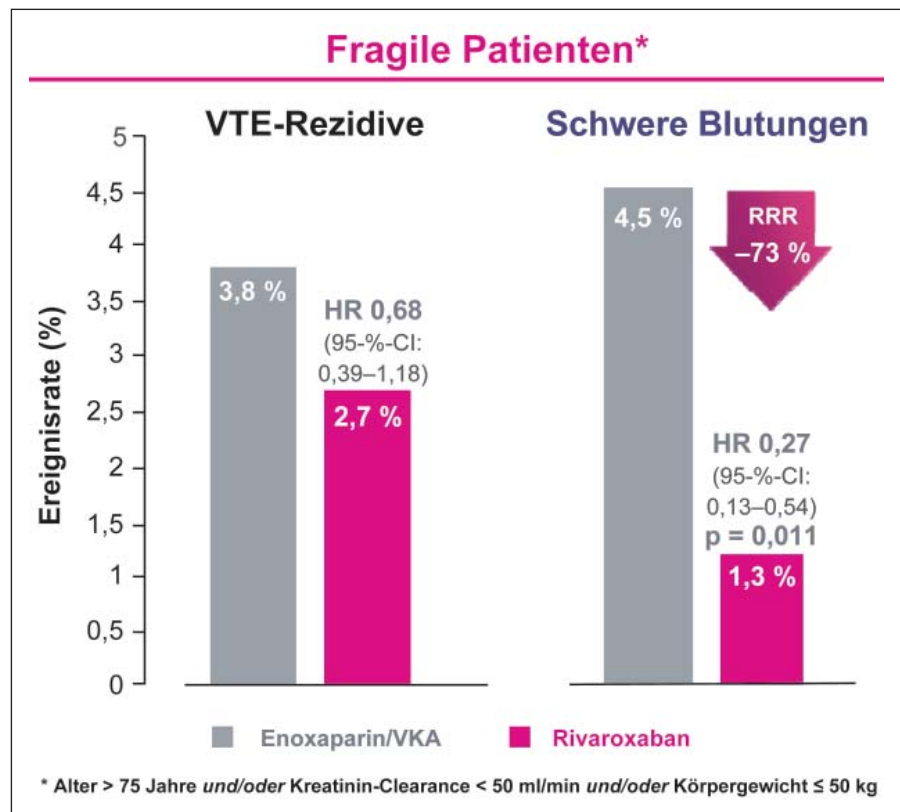


Abbildung 1: EINSTEIN: Gepoolte Analyse. Mod. nach [3]. © Bayer Austria.

1573 Patienten (19 %) der EINSTEIN-TVT- bzw. PE-Studie wurden als fragil eingestuft. Die VTE-Rezidivrate war bei fragilen Patienten generell höher als bei nicht-fragilen Patienten, aber im Rivaroxaban-Arm nicht-signifikant niedriger (21 vs. 30 Ereignisse). Schwere Blutungen traten bei fragilen Patienten unter Rivaroxaban vs. Enoxaparin/VKA signifikant seltener auf (10 vs. 35 Ereignisse, RRR von 73 %). Rivaroxaban zeigte vs. Enoxaparin/VKA bei fragilen Patienten einen signifikant besseren klinischen Netto-Nutzen (Net Clinical Benefit = Kombination aus symptomatischen VTE-Rezidiven und schweren Blutungen). RRR = Relative Risikoreduktion

an VTE-Rezidiven in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war (Abb. 1).

Niereninsuffiziente Patienten

Ein ähnliches Bild zeichnet die Subgruppenanalyse [4] der Patienten mit Niereninsuffizienz – immerhin ein Drittel (32,7 %) des EINSTEIN-Kollektivs, „was durchaus dem klinischen Alltag entspricht“, kommentiert Bauersachs. „Wie erwartet, nahmen in beiden Behandlungsarmen (Rivaroxaban und Enoxaparin/VKA) die VTE-Rezidive bei steigender Niereninsuffizienz zu.“ Allerdings gab es wiederum signifikante Unterschiede bei den schweren Blutungen. „Diese blieben unter Rivaroxaban auch bei zunehmender Niereninsuffizienz konstant auf niedrigem Niveau, unter Enoxaparin/VKA beobachteten wir je-

doch mit zunehmender Ausprägung der Niereninsuffizienz² einen signifikanten Anstieg dieser Ereignisse ($p < 0,001$).“ Das gute Ergebnis von Rivaroxaban könnte auf die pharmakologischen Eigenschaften zurückzuführen sein, so verlängert sich die Halbwertszeit von Rivaroxaban auch bei schwerer Niereninsuffizienz nur um zirka eine Stunde [5], sodass das Akkumulationspotenzial gering ist.

Daten aus dem klinischen Alltag

Daten aus dem klinischen Alltag unterstützen inzwischen die Studienergebnisse von Rivaroxaban. „Erste Auswertungen unseres prospektiven Dresdner NOAK- (non-VKA oral anticoagulant-) Registers [6] zeigen beispielsweise, dass das jährliche Risiko für schwere Blutungen unter

¹ Dosierschema Rivaroxaban bei VTE: Tag 1–21 nach akuter VTE 15 mg 2x tgl., ab Tag 22 bzw. zur VTE-Sekundärprophylaxe 20 mg 1x tgl. (Dosisreduktion bei CrCl 15–49 ml/min auf 15 mg 1x tgl. falls Blutungsrisiko höher als erwartetes Rezidivrisiko), Anwendung mit Vorsicht bei CrCl 15–29 ml/min, Anwendung nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min.

² Unterteilt in leichte (CrCl 79–50 ml/min), mittelschwere (CrCl 49–30 ml/min) und schwere (CrCl < 30 ml/min) Niereninsuffizienz.

*Rivaroxaban bei Schlaganfallprophylaxe bei nVHF bei 3,1 % liegt*¹, berichtet der Mitinitiator des Registers, PD Dr. Jan Beyer-Westendorf, TU Dresden¹. Zum Vergleich: Unter VKA liegt vorangegangenen Studien [7] zufolge das jährliche Risiko für schwere Blutungen bei etwa 6 %. „Zudem wurden in unserem Register 60 % der Blutungen unter Rivaroxaban als leicht eingestuft und erforderten keine weiteren Maßnahmen – etwa leichtes Bluten nach dem Zähneputzen.“ Das Dresdner NOAK-Register enthält mittlerweile Daten von 1775 Rivaroxaban-Anwendern aus verschiede-

nen Indikationsgebieten, darunter auch VTE/PE-Patienten.

Literatur:

1. Satellitensymposium der Firma Bayer, 39. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), 25.02.2015, Düsseldorf.
2. Limone BL, et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2013; 132: 420–6.
3. Prins MH, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.
4. Bauersachs RM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J* 2014; 12: 25.
5. Kubitz D, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety

of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 703–12.

6. Beyer-Westendorf J, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients – results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015; 17: 530–8.

7. Beyth RJ, et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91–9.

Fachkurzinformation siehe Seite 25.

Weitere Informationen:

Mag. Michaela Hack

Bayer Austria Gesellschaft m. b. H.

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

Tel.: 01/71146-3651

E-Mail: michaela.hack@bayer.com

¹ Vgl. Seite 19

Indikationsbreite und Langzeiterfahrung

Mit der Zulassung des direkten Thrombininhibitors Pradaxa® wurde in der Geschichte der oralen Antikoagulation ein neues Kapitel aufgeschlagen. Pradaxa® ist seit mehr als sechs Jahren auf dem Markt, in mehr als 100 Ländern weltweit zugelassen und die Erfahrung wächst sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch im Behandlungsalltag stetig an.

Pradaxa® ist nach der erfolgten Zulassung bei TVT/LE für ein breites Patientenkollektiv geeignet und aktuell für folgende Indikationen zugelassen [1]:

- Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke; Alter ≥ 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
- Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz

Pradaxa®, ein direkter Thrombininhibitor, war der erste auf dem Markt befindliche Vertreter einer neuen Generation direkter oraler Antikoagulantien, die den großen medizinischen Bedarf an Arzneimitteln zur Prävention und Behandlung akuter und chronischer thromboembolischer Erkrankungen decken sollen [2, 3]. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten, die über verschiedene Gerinnungsfaktoren wirken, führt Pradaxa® zu einer effektiven, vorhersagbaren und zuverlässigen Gerinnungshemmung. Der Wirkstoff weist nur ein geringes Potenzial für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf und zeigt keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln. Pradaxa® erfordert im Regelfall weder ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring noch Dosisanpassungen [1–3].



Dies macht die Therapie mit Pradaxa für Arzt und Patienten im klinischen Alltag zu einer attraktiven Behandlungsoption. Mit Dabigatran 150 mg 2× tgl. und Dabigatran 110 mg 2× tgl. steht für Patienten mit VHF bzw. Patienten mit TVT/LE ein einheitliches Dosierungsschema zur Verfügung [1], welches die Therapie mit Pradaxa® für den Arzt einfach macht.

Langzeitdaten und insbesondere auch Real-World-Erfahrungen sind sehr wertvoll, da dadurch Einblicke in das Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels bei verschiedenen Patientenkollektiven im klinischen Alltag gewonnen werden können.

Für Dabigatran liegen als einziges NOAK bereits Langzeitdaten vor. Mit einer am Kongress der American Heart Association (AHA) 2013 in Dallas präsentierten kombinierten Auswertung der RELY®- und der RELY-ABLE™-Studien [4] liegen für Dabigatran nun Studiendaten zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF über einen Zeitraum von mehr als 6 Jahren vor, die das positive Nutzen-Risiko-Profil auch in der Langzeitanwendung bestätigen.

Weiters bekräftigen verschiedene Analysen an über 200.000 Patienten aus dem klinischen Alltag die Sicherheit und die Wirksamkeit von Pradaxa auch in der täglichen Praxis eindrucksvoll [5–10].

Auch bei der venösen Thromboembolie gibt es für Dabigatran wertvolle Langzeitdaten. Als einziges der NOAKs gibt es für Dabigatran mit der Remedy-Stu-

die einen Vergleich eines NOAKs mit VKA in der erweiterten Sekundärprophylaxe bei TVT/LE [11]. Diese Studie bestätigt bei vergleichbarer Wirksamkeit die deutlich erhöhte Sicherheit von Dabigatran vs. Warfarin bei Patienten mit TVT/LE über einen Zeitraum von 36 Monaten.

Literatur:

1. Fachinformation Pradaxa®, Stand: Juli 2014.
2. Stangier J, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555–63.
3. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–95.
4. Ezekowitz M, et al. RE-LY and RELY-ABLE: Long-term Follow-up of Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran Etexilate for Up to 6.7 Years. Oral presentation #10684 on Monday, November 18th, 2013 at the American Heart Association's Scientific Sessions, Dallas, Texas, USA.
5. Southworth MR, et al. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 1272–4.
6. Graham DJ, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
7. Seeger JD, et al. Safety and effectiveness of dabigatran relative to warfarin in routine care. Presented on November 18th, 2014, at the American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/41579>.
8. Villines TC, et al. The comparative safety and effectiveness of the oral anticoagulant (OAC) dabigatran versus warfarin utilized in a large healthcare system in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients. Presented on November 17th, 2014 at the American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/37812>.
9. Larsen TB, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–6.
10. Larsen TB, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127: 329–36.
11. Schulman S, et al. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–18.

Fachkurzinformation siehe Seite 24.

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>

STA R Max® Exzellenz durch Expertise

Der STA R Max® ist das neueste Mitglied der Max Generation von Stago und wurde als Analysengerät für Gerinnungslabore mit hohem Probenaufkommen entwickelt.

Als innovatives und leistungsstarkes Analysengerät passt sich der STA R Max® an alle Labor-Organisationen an, kann bei Bedarf mit einem Laborautomationssystem (LAS) verbunden werden und zeichnet sich sowohl im Routine- als auch Spezial-Gerinnungslabor durch Produktivität und Zuverlässigkeit aus.

- Große Betriebsautonomie durch hohe Ladekapazität: 215 Proben, 70 Reagenzienpositionen, 1000 Küvetten
- Hervorragendes Notfallmanagement, kurze Bearbeitungszeiten (TAT)
- TAT-Reports zur Verfolgung der Bearbeitungszeiten
- Vollautomatische technische Validierung durch Reflextests und Regeln, die auf Ihr Labor abgestimmt und auf Anfrage verfügbar sind.
- Verfügbarkeit 24 Stunden/7 Tage die Woche ohne Reboot
- Das Hardware-Design wurde mit dem Ziel entwickelt, die Ergonomie am Arbeitsplatz zu verbessern.
- Die intuitive Software gewährleistet einfachste Bedienung für den Anwender und optimale Integration in den Laborablauf.
- Vollständige Rückverfolgbarkeit, um den Qualitätsanforderungen zu entsprechen, lückenloses Management der Reagenzienchargen und Küvetten, **Speicherung der gesamten Patientenresultate und Rohdaten, automatisches Wartungslogbuch und Warnmeldungen**



- Neue Dienstleistungen: **Akkreditierungs-Funktionen, E-Learning und Video-Tutorials, Statistikmodul, Möglichkeit der Fernwartung.**
- Viskositätsbasiertes Detektionssystem (VBDS): unempfindlich gegen Interferenzen durch gefärbte Plasmen, maximale Präzision bei schwachen Gerinnseln, Standardisierung über alle Analysensysteme der STA®-Linie.
- Die Qualität der Reagenzien gewährleistet Patientenresultate mit maximaler Sicherheit.
- Schonung der Umwelt und wirtschaftlicher Nutzen: weniger Flüssigabfälle, optimale Nutzung des Verbrauchsmaterials durch Verwendung von Einzelküvetten.
- Erweiterbare und an alle Labor-Organisationen anpassbare Lösung: „Plug and Play“; Präkonfiguration des Geräts gewährleistet eine unkomplizierte Anbindung an Laborautomationssysteme; STA R Max®

arbeitet autonom: dieselbe Art der Probenpipettierung, dasselbe Notfallmanagement, derselbe Arbeitsrhythmus usw.

- Automatische Positionierung der Proben-Barcodes
- Flexibles Konzept zur Verwendung unterschiedlicher Probengefäße, auch auf einem Rack
- Komplettes Produktportfolio von speziellen Reagenzien, Qualitätskontrollen und Kalibratoren für Gerinnungstests, darunter **zahlreiche präkalibrierte Flüssigreagenzien**

Fordern Sie eine Beratung für den STA R Max® bei uns an!

Weitere Informationen:

Stago Österreich GmbH
A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11
Tel. 01/25303030
E-Mail: info@at.stago.com
www.stago.at

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

PDFs mit
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.

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

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.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Eliquis 2,5 mg Filmtabletten Eliquis 5 mg Filmtabletten Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation) **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 oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT** NR, apothekenpflichtig Stand: 02/2015 **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.**

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 fibrinogenbündendes 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 ≥ 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 ≥ 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.**

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, Natriumdoodecylsulfat, 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. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **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 Antikoagulantien, 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; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **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; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 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:** Dezember 2014. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.

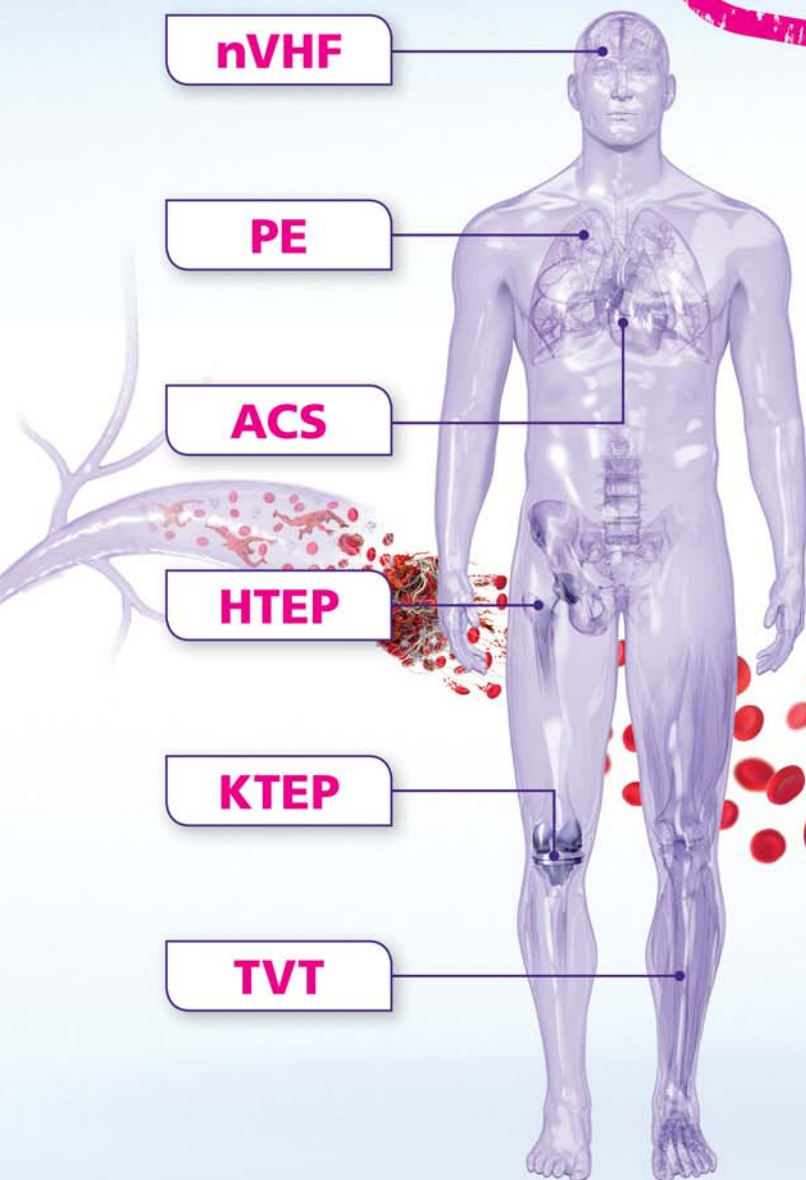
Xarelto 2,5 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

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: 2,5 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 33,92 mg Lactose (als Monohydrat). **Anwendungsgebiete:** Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), 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. Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine Behandlung in Kombination mit anderen Plättchenhemmern als ASS und Clopidogrel/Ticlopidin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. 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:** Behandlung in Kombination anderen Plättchenhemmern als Aspirin und Clopidogrel/Ticlopidin; bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min) oder bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln; bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind oder ein niedriges Körpergewicht (< 60 kg) aufweisen; bei Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie. Patienten, die mit Xarelto und ASS oder Xarelto und ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin behandelt werden, sollten nur eine gleichzeitige Behandlung mit NSAIDs erhalten, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen 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, Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff, Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase, GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), 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:** Dezember 2014. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.



Science For A Better Life

Xarelto®
DAS AM HÄUFIGSTEN
VERSCHRIEBENE DOAK
in Österreich und weltweit¹



Das DOAK mit den meisten zugelassenen Indikationen



Schlaganfallprophylaxe
bei nicht-valvulärem **VHF**



Behandlung und
Sekundärprophylaxe der **PE**



Sekundärprophylaxe
nach **ACS** mit erhöhten
kardialen Biomarkern*



VTE-Prophylaxe nach
HTEP/KTEP



Behandlung und
Sekundärprophylaxe der **TVT**

Details siehe FKI Seite 25

ACS = akutes Koronarsyndrom; DOAK = direktes orales Antikoagulans; HTEP= elektive Hüftgelenkersatzoperationen; KTEP = elektive Kniegelenkersatzoperationen; PE = Pulmonalembolie; TVT= tiefe Venenthrombose; nVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern; VTE = venöse Thromboembolie

*Troponin-I/T; Creatinkinase (CK-MB):

¹ IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales July 2014, IMS Health, DPMÖ Datenbank Stand Oktober 2014.

L.AT.02.2015.1625



Xarelto®
rivaroxaban