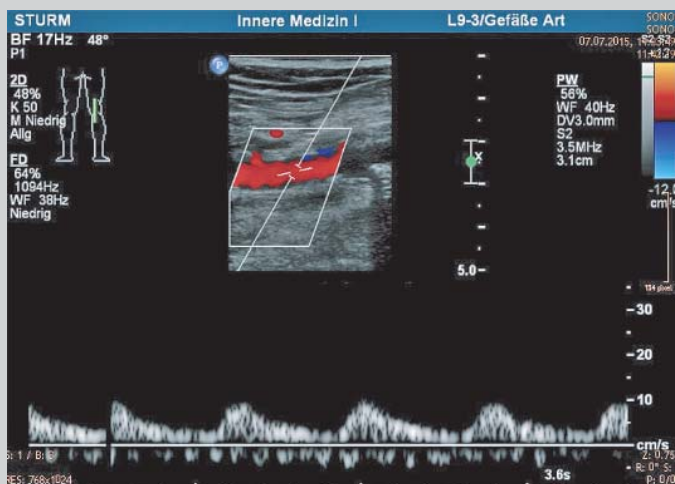


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



THEMENSCHWERPUNKT „GERIATRIE UND GEFÄSSMEDIZIN“

Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei geriatrischen Patienten

W. Sturm

Aktuelle Entwicklungen und Grenzen in der Lipidtherapie

B. Föger

RUBRIKEN

Fallbericht: Duplikatur der Arteria und Vena femoralis superficialis – Eine postnatale Varietät

F.-P. Pfabe

Kongressbericht: 11. Königsberger Gefäßdialog, 7. November 2015, Bad Schöнау

E. Minar

News-Screen

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Member of the



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

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



ArmoLIPID[®] PLUS

Cholesterin natürlich im Griff.



ArmoLIPID[®] Plus für Personen:

- ♥ mit erhöhten Blutfettwerten, die noch keine Medikamente brauchen;
- ♥ die Statine nicht vertragen;
- ♥ die eine medikamentöse Therapie ablehnen.

ArmoLIPID[®] PLUS ist ein Nahrungsergänzungsmittel mit Berberin, rotem Hefereis, Policosanol, Folsäure, Coenzym Q10 und Astaxanthin.

Studien zu **ArmoLIPID[®] PLUS** können unter info@madaus.at angefordert werden.

ArmoLIPID[®] PLUS ist immer im Rahmen einer ausgewogenen Ernährung zu verzehren.

www.meda.at
www.madaus.at

 **ROTTAPHARM** |  **MADAUS**

Inhalt

Brief der Herausgeber	4
M. Brodmann, T. Gary	
Editorial: Themenschwerpunkt „Geriatric und Gefäßmedizin“	5
M. Lechleitner	
Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei geriatrischen Patienten	6
W. Sturm	
Aktuelle Entwicklungen und Grenzen in der Lipidtherapie	9
B. Föger	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Duplikatur der Arteria und Vena femoralis superficialis – Eine postnatale Varietät	16
F.-P. Pfabe	
Kongressbericht	
11. Königsberger Gefäßdialog – 7. November 2015, Bad Schöna	20
E. Minar	
News-Screen	26
Pharma-News	29

Titelbild: Dopplerspektren bei PAVK: Pathologisches Dopplerspektrum bei PAVK II (monophasisch, A. poplitea rechts, A. fem. rechts, verschlossen). Aus: W. Sturm: Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei geriatrischen Patienten, S. 7, Abb. 1b.

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 Fernsendungen, 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.



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



Ass.-Prof. PD Dr. Th. Gary

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* beschäftigt sich mit dem Schwerpunktthema „**Geriatric und Gefäßmedizin**“. Daher finden Sie nach unserem Herausgeberbrief auch ein Editorial von Frau **Prim. Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner**, Ärztliche Direktorin des LKH Hochzirl.

Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für atherosklerotische als auch für venöse thrombotische Geschehen. **OA Dr. Wolfgang Sturm** von der Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck beschreibt in seinem Übersichtsartikel die Schwierigkeiten bei der korrekten Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei geriatrischen Patienten. Speziell die Multimorbidität der Patienten bereitet oft Schwierigkeiten, eine vorliegende PAVK zu diagnostizieren.

Im nachfolgenden Artikel geht **Prim. Univ.-Doz. Dr. Bernhard Föger** von der Abteilung für Innere Medizin des LKH Bregenz auf aktuelle Entwicklungen und Grenzen in der Lipidtherapie ein. Speziell neue Behandlungsmethoden scheinen hier in naher Zukunft eine relevante Senkung des LDL-Cholesterins möglich zu machen. Ob solche Zielwerte sinnvoll sind, erörtert der Autor in seinem Artikel.

Im Fallbericht beschreibt **Dr. Frank-Peter Pfabe** vom Asklepios Klinikum Uckermark einen Patienten mit Duplikatur der Arteria und Vena femoralis superficialis.

Abgerundet wird diese Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* durch einen Kongressbericht vom 11. Königsberger Gefäßdialog von **Univ.-Prof. Dr. Erich Minar**.

Last but not least finden Sie den News-Screen, für Sie zusammengefasst von **PD Dr. Sabine Steiner** von der Abteilung für Interventionelle Angiologie des Universitätsklinikums Leipzig.

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen

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

Ass. Prof. PD Dr. Thomas Gary

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Mödling
Mirko Hirschl, Wien

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

Editorial: Themenschwerpunkt „Geriatric und Gefäßmedizin“

Die Prävalenz der PAVK liegt in der Bevölkerung bei rund 5–10 % und steigt im Lebensalter von über 70 Jahren auf 20 % und von über 90 Jahren auf 30 % an. Risikofaktoren, wie vor allem Rauchen und Diabetes, können zu einer vorzeitigen Manifestation der PAVK als atherosklerotische Komplikation führen. Rauchen gilt als Hauptrisikofaktor für die PAVK, das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht das Risiko um das 3–5-Fache. Die Prävalenz der PAVK bei Diabetikern beträgt 35–50 %. Die diabetische Neuropathie und PAVK bewirken ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines diabetischen Fußulkus, von dem derzeit geschätzte 12–25 % aller Diabetiker im Laufe ihres Lebens betroffen sind. Ein diabetischer Fußulkus und die unter Umständen notwendigen operativen Interventionen, insbesondere Amputationen, resultieren in einer dramatischen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten.

Die PAVK stellt grundsätzlich eine kardiovaskuläre Hochrisikosituation dar. Das Risiko für einen Myokardinfarkt steigt bei PAVK-Patienten um das 4-Fache an, das Risiko für einen Schlaganfall um das 3-Fache. Kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen beeinflussen dementsprechend wesentlich das Mortalitätsrisiko der PAVK-Patienten. Effektive antihypertensive und lipid-senkende Therapiemaßnahmen sind von zentraler Bedeutung, um die Prognose bei PAVK zu verbessern. Die Leitlinien der *European Atherosclerosis Society* und der *European Society for Cardiology* empfehlen für PAVK-Patienten im Rahmen der multimodalen Pharmakotherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern und Antihypertensiva auch eine Behandlung mit Statinen. Klinische Studien konnten aufzeigen, dass die Statintherapie auch mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und Verlängerung der Gehstrecke assoziiert ist.

Der vorliegende Themenschwerpunkt nimmt Bezug auf die Diagnostik der PAVK bei geriatrischen Patienten und die vielversprechenden aktuellen Entwicklungen in der Lipidtherapie.

OA Dr. Sturm beschreibt in seiner Arbeit die diagnostischen Probleme in der Erfassung der PAVK bei älteren Patienten. Die PAVK kann bei geriatrischen Patienten aufgrund von Komorbiditäten (diabetische Neuropathie) sowie funktionellen und kognitiven Einschränkungen ohne typische klinische Symptomatik auftreten. Die fehlende klinische Symptomatik trägt dazu bei, dass die PAVK bei geriatrischen Patienten häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Amputation nimmt jedoch bei einer höhergradigen PAVK signifikant zu. Zu den nicht-invasiven diagnostischen Maßnahmen zählt die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index, dessen Ergebnis jedoch bei Vorliegen einer Mediasklerose verfälscht sein kann. In der klinischen Praxis kommt zur Lokalisierung von Stenosen zunehmend die farbkodierte Duplexsonographie zum Einsatz. Höhergradige Stadien einer PAVK erfordern auch beim geriatrischen Patienten revaskularisierende Maßnahmen, um Amputationen zu vermeiden.

Prim. Univ. Prof. Dr. Föger gibt in seinem Beitrag einen Überblick über aktuelle Entwicklungen in der Lipidtherapie. Zu den neuen lipidsenkenden Substanzklassen zählen Lomitapid, ein Inhibitor des mikrosomalen Triglyzeridtransferproteins, Mipomersen, ein Antisense-Oligonukleotid, das spezifisch an apoB-100 mRNA bindet und damit zum Abbau führt, Inhibitoren des Cholesterinester-Transfer-Proteins sowie die vor der Zulassung für die klinische Anwendung stehenden Proprotein-Konvertase Subtilisin-Kexin-9- (PCSK9-) Inhibitoren. Aktuelle Studien über die Wirkeffizienz und Sicherheit dieser neuen Substanzklassen werden mit Hinblick auf die klinische Bedeutung dargestellt.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner
Ärztliche Direktion, LKH Hochzirl, Zirl



Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Lechleitner

Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei geriatrischen Patienten

W. Sturm

Kurzfassung: Die Prävalenz der symptomatischen und asymptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) steigt mit dem Alter der Patienten, häufig liegen bei den Betroffenen neben der PAVK mehrere Begleiterkrankungen gleichzeitig vor. Diese Multimorbidität beeinflusst die Symptomatik (verschleierte Symptome bei diabetischer Neuropathie), die Diagnostik (z. B. eingeschränkte Aussagekraft der Knöchel-Arm-Blutdruckmessung [Ankle-brachial-Index, ABI]) und auch das therapeutische Procedere im Anschluss an die Diagnostik. Bereits bei der initialen angiologischen Einschätzung sollten wesentliche Therapieziele bei älteren Patienten

in den weiteren diagnostischen Ablauf miteinbezogen werden, nämlich Erhalt der Lebensqualität, behinderungsfreie Lebensjahre, Erhalt der Mobilität mit geringem Sturzrisiko und Vermeidung einer unnötigen Polypharmazie.

Schlüsselwörter: Diagnostik, PAVK, Geriatrie

Abstract: Diagnostic Approach to Peripheral Arterial Disease in Geriatric Medicine.

Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease (PAD) is increasing with age, most affected patients are suffering from multiple co-morbidities. These co-mor-

bidities influence symptoms (reduced or missing symptoms due to diabetic neuropathy) diagnostic measures (e.g. non diagnostic ankle brachial index (ABI) due to mediasclerosis) and therapeutic procedures as a consequence of diagnostic measures. The initial diagnostic approach of the peripheral arteries of the lower extremity primarily addresses essential therapeutic targets in geriatric patients, as preserved quality of life with years free of disability, preserved mobility with low risk of falls and avoidance of unnecessary medication. **Z Gefäßmed 2015; 12 (4): 6–8.**

Key words: Diagnosis, PAD, geriatric medicine

■ Epidemiologie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine Erkrankung des älteren Patienten, die Prävalenz nimmt mit dem Patientenalter kontinuierlich zu, die Gesamtprävalenz beträgt bei Patienten über 75 Jahre > 20 %, bei Patienten über 80 Jahre > 25 % und bei über 85-Jährigen ca. 30–40 % [1, 2]. Die überwiegende Zahl dieser Patienten „leidet“ an einer asymptomatischen PAVK, was häufig dazu führt, dass diese Erkrankung nicht oder erst im fortgeschrittenen Stadium (III und IV nach Fontaine) diagnostiziert wird. Darüber hinaus wird auch eine bereits diagnostizierte PAVK weniger ernst genommen als z. B. eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung bzw. ein abgelaufener Schlaganfall, obwohl die PAVK häufig mit diesen Erkrankungen gleichzeitig vorliegt und daher auch als KHK-Äquivalent bezeichnet wird. Die PAVK ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität, diese hohe Mortalität wird in erster Linie durch kardiovaskuläre Ereignisse verursacht. Patienten mit einer stabilen PAVK im Stadium II (Claudicatio) haben eine 5-Jahres-Mortalität von 25 %, Patienten mit einer chronischen kritischen Extremitätenischämie (Stadium III [ischämischer Ruheschmerz]) oder Stadium IV (Nekrose) haben eine 1-Jahres-Mortalität von 25 %, die Wahrscheinlichkeit für eine Major-Amputation liegt bei Patienten im Stadium III und IV innerhalb eines Jahres bei ca. 30 % [3–6]. Insgesamt handelt es sich bei der PAVK um eine häufige Erkrankung des älteren Patienten mit hoher Mortalität, im Stadium III und IV besteht zudem ein hohes Risiko für eine Major-Amputation mit konsekutiver Reduktion der Lebensqualität mit verminderter Mobilität und Behinderung [1, 3–8].

■ Risikofaktoren und Ätiologie

Während bei jüngeren PAVK-Patienten nicht-atherosklerotische Ursachen wie Vaskulitis, zystische Adventitia-Degene-

ration oder „popliteal entrapment“ differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen, besteht eine PAVK beim älteren Patienten praktisch immer als Folge einer fortgeschrittenen Atherosklerose, seltener steht die PAVK im Zusammenhang mit einer kardialen oder arterio-arteriellen Embolie oder einer Vaskulitis [5, 6]. Neben dem Alter sind Diabetes und Nikotinkonsum die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer höhergradigen PAVK bzw. einer chronischen kritischen Extremitätenischämie. Wie bei KHK und zerebrovaskulären Erkrankungen besteht natürlich auch eine Assoziation mit Hypertonie und Hyperlipidämie [1, 5, 6, 8, 9].

■ Diagnostik

Symptome und Anamnese

Die Claudicatio ist die stabile PAVK mit ischämiebedingten Muskelschmerzen, die Beschwerden treten je nach Gefäßmorphologie reproduzierbar in der distal der Gefäßpathologie (Stenose, Verschluss) liegenden Muskelgruppe auf, in Ruhe liegt keine Minderdurchblutung und daher auch keine Symptomatik vor. Die kritische Extremitätenischämie ist gekennzeichnet durch ischämischen Ruheschmerz oder einen Gewebsdefekt (Ulkus, Gangrän) [5, 6]. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der klinischen Symptomatik (Tab. 1), differentialdiagnostisch müssen neurologische oder orthopädische Erkrankungen in Erwägung gezogen werden. Häufig (und insbesondere beim alten Menschen) liegen jedoch keine PAVK-Symptome vor, die kardiovaskuläre Ereignisrate ist aber auch bei fehlender Symptomatik hoch, weshalb bei Risikopatienten (Alter > 65, Diabetes, Nikotin) gezielt nach einer PAVK gesucht werden sollte [5, 6].

Klinische Untersuchung

Farbe, Temperatur und Pulsstatus sollten im Seitenvergleich erhoben werden, bei der Inspektion sollten beide unteren Extremitäten exakt auf Fußläsionen untersucht werden. Bei der Auskultation können Strömungsgeräusche (über der Aorta, den Beckenarterien und den Oberschenkelarterien) erfasst werden. Die Ratschow-Lagerungsprobe, bei der der Patient am Rücken liegend mit erhobenen Beinen Beuge- und Streck-

Eingelangt am 9. Juli 2015; angenommen am 13. Juli 2015

Aus der Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck

Korrespondenzadresse: OA Dr. Wolfgang Sturm, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wolfgang.sturm@tirol-kliniken.at

Tabelle 1: Klassifikation der PAVK nach Fontaine und Rutherford. Mod. nach [6].

Fontaine		Rutherford		
Stadien	Symptome	Grad	Kategorie	Symptome
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
IIa	Claudicatio > 200 m	I	1	Leichte Claudicatio
IIb	Claudicatio < 200 m	I	2	Mäßige Claudicatio
		I	3	Schwere Claudicatio
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	Kleine Nekrose
			6	Gangrän

Tabelle 2: ABI – Schweregrade der PAVK. Mod. nach [6]

ABI	Peripherer Blutdruck	Schweregrad/Interpretation
> 1,3	> 220 mmHg	Nicht komprimierbar, v. a. Mediasklerose
0,9–1,3	100–220 mmHg	Normal
0,75–0,9	80–100 mmHg	Leichte PAVK
0,5–0,75	50–80 mmHg	Mittelschwere PAVK
< 0,5	≤ 50 mmHg	Schwere PAVK

bewegungen im Sprunggelenk durchführen soll, ist beim geriatrischen Patienten in vielen Fällen nicht durchführbar. Eine sorgfältige Anamnese mit Symptomerhebung und eine gute klinische Untersuchung sind eine wesentliche diagnostische Basis, eine PAVK kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden [5, 6].

Nicht-invasive Diagnostik

ABI

Die Messung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial-Index, ABI) ist eine einfache Methode, Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer PAVK zu identifizieren. Mit einer einfachen Doppler-Stiftsonde und einer Blutdruckmanschette wird der Perfusionsdruck an Armen (A. brachialis) und Beinen (A. tib. ant. und post.) gemessen, der niedrigere Knöchelarteriendruck dividiert durch den höheren Armarteriendruck ergibt den ABI [10]. Ein ABI < 0,9 ist diagnostisch für das Vorliegen einer PAVK, je niedriger der ABI, desto schwerer die PAVK, nicht komprimierbare Gefäße ergeben falsch hohe Messwerte, ein ABI > 1,3 ist nicht diagnostisch und stellt einen Hinweis auf Mediasklerose dar (Tab. 2). Solche falsch-hohen Werte findet man insbesondere bei älteren Patienten mit Diabetes, Hypertonie und Nierenerkrankungen. Ein pathologischer ABI ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität, Patienten mit einem niedrigem ABI und einem ABI > 1,4 weisen die höchste kardiovaskuläre Ereignisrate auf [3, 5–7, 11, 12].

Der ABI kann auch mit automatischen oszillometrischen Methoden gemessen werden, die Ergebnisse dieser Messungen korrelieren gut mit Dopplermessungen [13].

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

Die FKDS ist gut geeignet, Stenosen und Verschlüsse zu lokalisieren und den Schweregrad einer Stenose zu quantifizieren, sie ist natürlich auch gut geeignet, bei nicht-konklusivem ABI als Folge einer Mediasklerose über die segmentale Analyse

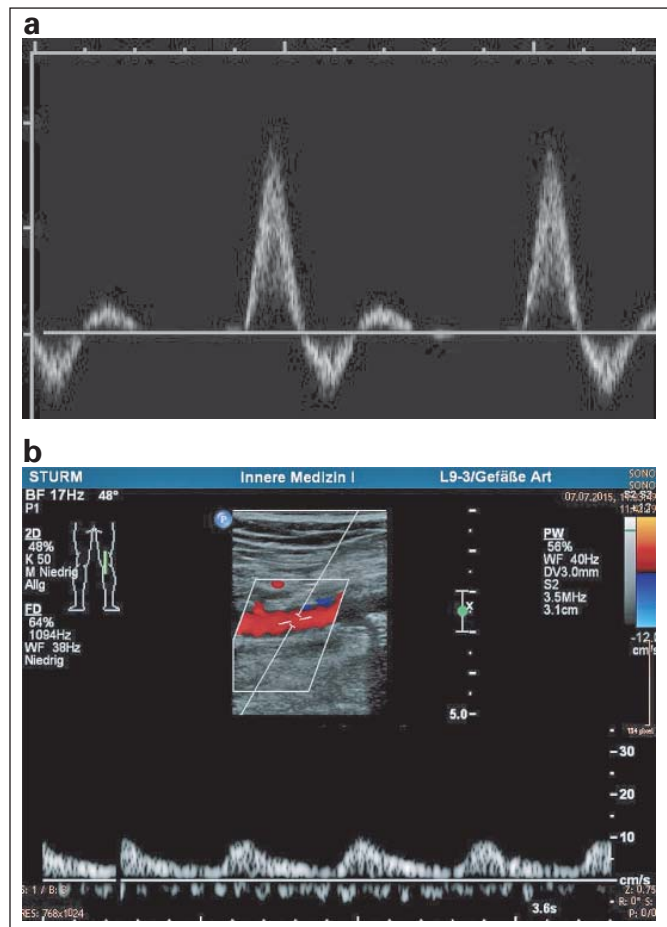


Abbildung 1: Dopplerspektren bei PAVK. (a): Normales Dopplerspektrum beim Gesunden (triphasisch, A. femoralis); (b): Pathologisches Dopplerspektrum bei PAVK II (monophasisch, A. poplitea rechts, A. fem. rechts, verschlossen)

des Dopplerspektrums eine PAVK nachzuweisen oder auszuschließen (Abb. 1). Die Sonographie spielt in Therapieplanung und Differentialdiagnostik am Bein eine zentrale Rolle, ihr kommt als wenig belastende Untersuchung insbesondere beim älteren Patienten in Diagnostik und Nachsorge nach einer Intervention eine besondere Rolle zu [5, 6].

Belastungsuntersuchungen

ABI und FKDS inklusive Spektralanalyse können mit Belastungsuntersuchungen (z. B. Laufband mit 3,2 km/h, 10 % Steigung) kombiniert werden, solche Belastungsuntersuchungen sind allerdings bei geriatrischen Patienten häufig nicht durchführbar, bei mobilen geriatrischen Patienten kann in Einzelfällen ein 6-Minuten-Gehtest in Betracht gezogen werden [5, 6, 14].

Magnetresonanztomographie (MRA), Computertomographische Angiographie (CTA)

MRA und CTA ermöglichen eine geeignete, übersichtliche und komplette Darstellung der Morphologie der Extremitätenarterien, ihr Einsatz kann in Vorbereitung zu einer Bypassoperation oder einer perkutanen endovaskulären Intervention sinnvoll sein. Bei älteren Patienten stellt manchmal ein implantierter Schrittmacher eine Limitation für die MRA dar, bei der CTA ist in der Geriatrie besonders auf die Kontrastmittelbelastung bei einer eventuell vorliegenden Niereninsuffizienz zu achten [5, 6, 14].

Invasive Diagnostik – intraarterielle Angiographie

Die intraarterielle Angiographie als Goldstandard in der Gefäßdarstellung der peripheren Arterien sollte nur bei geplanter perkutaner Intervention in der gleichen Sitzung angewendet werden, auch hier kommen beim geriatrischen Patienten limitierende Faktoren wie stark kalzifizierte Gefäße und Niereninsuffizienz hinzu. Auch kognitive Defizite und Demenz können perkutane Interventionen relevant erschweren, wenn geriatrische Patienten während oder nach einer Intervention durch fehlende Kooperationsfähigkeit Komplikationen wie beispielsweise Blutungen oder Stürze erleiden [5, 6, 14].

Weitere diagnostische Verfahren

Bei nicht-konklusivem ABI kann auch eine Zehendruckmessung zur Erhebung des peripheren Perfusionsdruckes durchgeführt werden, eine rezente Publikation hat jedoch gezeigt, dass die Messung des Zehendrucks meist keine zusätzliche Information über den ABI hinaus liefert. Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcPO₂) liefert Information über die periphere Gewebsoxygenierung, ein Wert < 30 mmHg weist auf eine chronische kritische Extremitätenischämie hin, ein Wert < 10 mmHg geht mit einem hohen Amputationsrisiko einher [5, 6, 15].

■ **Zusammenfassung**

Bei der PAVK-Diagnostik in der Geriatrie ist eine Reihe von altersspezifischen Aspekten und Ko-Morbiditäten zu beachten, in vielen Fällen sind diagnostische Verfahren im Alter erschwert.

Bereits in der Diagnostik ist besonders darauf zu achten, den älteren Patienten nicht durch belastende Untersuchungen zu schaden. Die ausgewogene und stadiengerechte Diagnostik kann in vielen Fällen nicht-invasiv durchgeführt werden, im Stadium III und IV sollte trotzdem umgehend eine Revaskularisation als Folge der Diagnostik angestrebt werden, um Mobilität, Extremitätenerhalt und somit Lebensqualität des geriatrischen Patienten zu erhalten.

■ **Interessenkonflikt**

Der Autor gibt an, dass in Zusammenhang mit diesem Artikel kein Interessenkonflikt besteht.

■ **Relevanz für die Praxis**

- Die PAVK ist auch beim geriatrischen Patienten eine Markererkrankung für hohe kardiovaskuläre Mortalität, im Stadium III und IV nach Fontaine besteht zudem ein hohes Amputationsrisiko mit der Folge der Behinderung des älteren Patienten.
- Altersspezifische Aspekte und Ko-Morbiditäten wie Mediasklerose und Niereninsuffizienz erschweren die PAVK-Diagnostik, die unter Berücksichtigung des klinischen Stadiums und der Begleiterkrankungen erfolgt.
- Die ausgewogene, stadiengerechte Diagnostik zielt in erster Linie darauf ab, dem geriatrischen Patienten nicht zu schaden und im Stadium III und IV einen Therapieplan zu erstellen, um Extremitätenerhalt und Mobilität und somit Lebensqualität zu erhalten.

Literatur:

1. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95–105.
2. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510–5.
3. Hirsch AT, Hiatt WR, Committee PS. PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival—the USA PARTNERS program. *Vasc Med* 2001; 6 (3 Suppl): 9–12.
4. Diehm N, Silvestro A, Baumgartner I, et al. Chronic critical limb ischemia: European experiences. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 50: 647–53.
5. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: 1425–43.
6. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
7. Hyun S, Forbang NI, Allison MA, et al. Ankle-brachial index, toe-brachial index, and cardiovascular mortality in persons with and without diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2014; 60: 390–5.
8. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433–7.
9. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 145–53.
10. Schroder F, Diehm N, Kareem S, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 44: 531–6.
11. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006; 27: 1743–9.
12. Diehm N, Diehm C. Subclinical atherosclerosis of lower limb arteries: a strong predictor for cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2006; 27: 2495–6.
13. Diehm N, Dick F, Czuprin C, et al. Oscillometric measurement of ankle-brachial index in patients with suspected peripheral disease: comparison with Doppler method. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 357–63.
14. Olin JW, Allie DE, Belkin M, et al. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). *Circulation* 2010; 122: 2583–618.
15. Stoeckenbroek RM, Ubbink DT, Reekers JA, et al. Hide and seek: does the toe-brachial index allow for earlier recognition of peripheral arterial disease in diabetic patients? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 192–8.

Aktuelle Entwicklungen und Grenzen in der Lipidtherapie

B. Föger

Kurzfassung: Die unmittelbar bevorstehende Einführung einer neuen, hochwirksamen LDL-C-senkenden Behandlungsmodalität (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9- [PCSK9-] Hemmer) wirft, ähnlich wie zu Beginn der Statin-ära, eine Fülle von Fragen auf: Werden neue, noch niedriger angesetzte Zielwerte (z. B. LDL-C < 50 mg/dl bei Hochrisikopatienten) weiteren klinischen Nutzen bringen? Wird das Problem der statininduzierten Muskelnebenwirkungen durch PCSK9-Hemmer umgangen werden können? Wird die Verfügbarkeit dieser (wohl hochpreisigen) Medikamentengruppe zu einem neuen Fokus auf Screening für familiäre Hypercholesterinämie beitragen?

Während der Nutzen der LDL-C-Senkung 2015, auch aufgrund der überzeugenden „Rehabilitation“ von Ezetimib, eindeutig ist, ist HDL als kausaler Risikofaktor aufgrund von „Mendelian Randomisation Analyses“ und der negativen bzw. neutralen Interventionsstudien mit den „HDL-anhebenden Medikamenten“ Torcetrapib, Dalcetrapib und Niacin ± Laropirant immer mehr

umstritten. Eine Klärung ist hier nur mittelfristig unter besonderer Berücksichtigung der HDL-Funktionalität zu erwarten. Grenzen der Lipidtherapie 2015 sind einerseits klinische Trägheit und damit oft unzureichende Lipidintervention des Behandlers, sowie andererseits unzureichende Adhärenz auf Patientenseite, u. a. aufgrund von realen oder fiktiven Nebenwirkungen. Weit fortgeschrittene Organerkrankungen wie schwere Aortenstenose, dialysepflichtiges Nierenversagen oder schwere Herzinsuffizienz lassen sich durch LDL-Senkung dann auch erwartungsgemäß nicht mehr (wesentlich) günstig beeinflussen.

Schlüsselwörter: LDL-C, HDL-C, PCSK9, CETP, Statine, FH

Abstract: Current Developments and Frontiers in Lipid Lowering Treatment. The advent of PCSK9-inhibitors, a drug class highly effective in LDL-lowering, raises a number of questions: Will achieving even lower LDL-C target levels yield clinical benefit in high risk patients?

Will PCSK9-inhibitors solve the dilemma of statin-associated muscle symptoms? Will new focus be put on identification and molecular characterization of FH-patients?

While the benefit of LDL lowering is obvious, the role of HDL as a causal factor in atherosclerosis is increasingly being challenged. Negative intervention studies with two different classes of HDL-raising drugs, i. e. niacin and the CETP-inhibitors torcetrapib and dalcetrapib have importantly contributed to this development. Treatment fatigue both on part of physicians and patients continues to be a major obstacle to optimal protection from atherosclerotic complications. However, sometimes we come too late. Severe aortic stenosis, severe heart failure, and end-stage renal disease are settings where LDL lowering has been proven in large intervention trials to be of little use anymore. **Z Gefäßmed 2015; 12 (4): 9–14.**

Key words: LDL-C, HDL-C, PCSK9, CETP, Statins, FH

■ Aktuelle Entwicklungen in der Lipidtherapie

Ezetimib: Endgültiger Wirksamkeitsbeweis 2014 in IMPROVE IT erbracht

Ezetimib (EZE) senkt durch spezifische Bindung an NPC1L1 (Niemann-Pick C-1 like 1-protein) die Resorption von Cholesterin aus dem Dünndarm. Dies betrifft sowohl das Nahrungscholesterin als auch, quantitativ bedeutsamer, über die Galle ausgeschiedenes Cholesterin und führt durch Hochregulierung von LDL-Rezeptoren v. a. in der Leber zu einer LDL-C-Senkung von ca. 18 %.

In der **IMPROVE IT-Studie** wurden 18.144 Patienten innerhalb von 10 Tagen nach Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (ACS) auf Simvastatin 40 mg ± Ezetimib 10 mg randomisiert. Explizit ausgeschlossen wurden Patienten mit manifester LDL-C-Erhöhung, sodass lediglich Patienten mit LDL-C 50–125 mg/dl (bzw. 50–100 mg/dl bei lipidsenkender Vorbehandlung) eingeschlossen werden konnten. 29 % der Patienten erlitten einen STEMI, 47 % einen NSTEMI und 24 % instabile AP (= IAP). Das mediane LDL-C in der Kontrollgruppe lag mit 69,5 mg/dl im Zielbereich von < 70 mg/dl (unter anderem aufgrund einer Auftitrierung auf 80 mg Simvastatin bei 27 % der Kontrollpatienten); das mediane LDL-C in der Simvastatin+EZE-Gruppe lag bei 53,7 mg/dl, also $\approx$ 16 mg/dl niedriger. Der primäre Studienendpunkt (CV-Tod, Myokard-

infarkt, Schlaganfall, IAP und koronare Revaskularisierung > 30 Tage nach Randomisierung) wurde bei 34,7 % der Kontrollpatienten und 32,7 % der Simvastatin+EZE-Patienten erreicht, was einer „number-needed-to-treat“ (NNT) von 50 Patienten über 7 Jahre, um ein derartiges erstmalig auftretendes Ereignis zu verhindern, entspricht (HR 0,94; $p = 0,016$). Beachtet man allerdings nicht nur erstmalige, sondern auch rekurrente vaskuläre Ereignisse, so ergibt sich für diese totalen vaskulären Ereignisse eine deutlich robustere Risikoreduktion (RR) von 9 % (HR 0,91; $p = 0,007$). Die (allerdings nicht prädefinierte und demnach nicht adäquat gepowerte) Analyse der Einzelereignisse zeigt eine signifikante Reduktion von MCI ($p = 0,002$) und ischämischem Schlaganfall ($p = 0,008$) und keinen Effekt auf die kardiovaskuläre und die Gesamtsterblichkeit. Kontroversiell könnte die Diskussion über die Subgruppenanalyse der diabetischen Patienten (27 % der Kohorte), welche besonders profitierten, werden. Patienten mit Diabetes wiesen unter Simvastatin einen primären Endpunkt (EP) in 45 % auf, unter Simvastatin+EZE nur in 40 %, was einer NNT von 20 pro 7 Jahre entspräche. Trotz signifikantem Interaktionstest ($p = 0,023$) sollte die Gesamtstudie global sowohl für nicht-diabetische als auch für diabetische Patienten positiv gewertet werden. Erfreulicherweise traten in der Simvastatin+EZE-Gruppe weder Muskel- noch Leber-NW vermehrt auf.

Insgesamt können 3 wesentliche Schlüsse aus „IMPROVE IT“ gezogen werden:

1) Erstmals liegt ein unbestreitbarer Wirksamkeitsnachweis für eine Kombination von Nicht-Statins-Lipidsenkern (und zwar Ezetimib) in Kombination mit Statinen vor. Dies war u. a. durch die AHA/ACC-Leitlinien vom November 2013 heftig in Abrede gestellt worden.

Eingelangt am 29. Mai 2015, angenommen am 2. Juni 2015

Aus dem LKH Bregenz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Bernhard Föger, Abteilung für Innere Medizin, LKH Bregenz, A-6900 Bregenz, Carl-Pedenz-Straße 2; E-Mail: bernhard.foeger@lkhb.at

Tabelle 1: Fazit der IMPROVE IT-Studie. © B. Föger

- Erste Studie mit unzweifelhaftem Beleg für ein Lipidsenker-add-on zu einem Statin
- Reduktion der CV-Ereignisse (NNT 50), jedoch nicht der Gesamtsterblichkeit
- Besonderer Nutzen bei der diabetischen Subgruppe
- Keine Sicherheitsbedenken
- IMPROVE IT belegt den Nutzen der LDL-C-Senkung „on top of statins“

CV: kardiovaskulär; NNT: „number needed to treat“

2) Erstmals konnte prospektiv gezeigt werden, dass selbst ein LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl noch nicht optimal ist („the lower, the better“).

3) Weitere wesentliche Information kommt aus dem zeitlichen Verlauf der Kurven: Eine Separierung der Kurven erfolgt erst nach ca. 1 Jahr; der Nutzen der LDL-C-Senkung beeinflusst also nicht so sehr die Akutereignisse unmittelbar nach ACS, sondern die chronische Phase der KHK in den Jahren danach (Tab. 1).

Bereits die **SHARP-Studie** an 9270 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) hatte über eine Studiendauer von knapp 5 Jahren durch eine LDL-C-Senkung von 107 auf 74 mg/dl eine 17%-Absenkung der schweren vaskulären Ereignisse (MACE) durch Simva20mg+EZE vs. Placebo gebracht ($p < 0,002$) [1]. Die Wirksamkeit war bei den 2/3 der Patienten in der Prä dialyse klar, während bei dem 1/3 der dialysierten Patienten kein eindeutiger Nutzen zu sehen war. Dementsprechend können 3 wesentliche Schlüsse aus SHARP gezogen werden:

- 1) Atorvastatin (in der 4D-Studie) und Rosuvastatin (in der AURORA-Studie) erbrachten negative Ergebnisse, weshalb Statine bei CKD < 30 ml/min auch nicht als evidenzbasiert gelten können. Dementsprechend war Placebo für SHARP der geeignete Referenzarm.
- 2) Die Kombination von Simvastatin und Ezetimib erwies sich in der schwierigen Situation der Prä dialyse und Dialyse sowohl effektiv als auch sicher. Sie stellt also für viele ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine valide Behandlungsoption dar.
- 3) Die Empfehlung der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) für obige Situation lautet daher salomonisch: Statin-Ezetimib (1A) oder Statin. Für die Statinanwendung werden bei eGFR < 60 ml/min (!) folgende, reduzierte Grenzdosen empfohlen: Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 20 mg und Rosuvastatin 10 mg.

MTP-Hemmer Lomitapid und apoB-Synthese-Hemmer Mipomersen zur klinischen Anwendung bei homozygoter FH zugelassen

Das Mikrosomale Triglyzerid- (TG-) Transferprotein (MTP) ist im endoplasmatischen Retikulum von Enterozyten und Hepatozyten lokalisiert und vermittelt den Transfer von Neutralfetten, v. a. TG in neu synthetisiertes apoB, einem kritischen Schritt in der Synthese von Chylomikronen und VLDL. Bei vollständigem Fehlen von MTP kommt es zur klinischen Abetalipoproteinämie, einem Malabsorptionssyndrom mit Fehlen apoB-haltiger Lipoproteine im Plasma, Steatorrhoe, Vitamin-E-Mangel und Neurodegeneration. Lomitapid ist ein

kleinmolekularer, oral verfügbarer Inhibitor von MTP, welcher additiv zu Statinen und Lipidapherese eine zusätzliche LDL-C-Senkung von 40 % bewirkt. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (NW) sind vom Wirkmechanismus von Lomitapid ableitbar und waren gastrointestinale Beschwerden, Reduktion von Vitamin E im Plasma, Transaminasenerhöhung (14 % $> 5 \times$ ULN) und Fettleber. Das MR-spektrometrisch gemessene Leberfett stieg von im Mittel 1 % auf 8,6 % nach 6 Monaten an; danach blieb es konstant (8,3 % nach 18 Monaten). Lomitapid hemmt CYP3A4 direkt und steigert damit z. B. die Plasmaspiegel von Simvastatin um das ca. 1,7-Fache; zudem bestehen PK-Interaktionen mit Kumaninen und Substraten von P-Glykoprotein (wie z. B. Digoxin). Im Dezember 2012 bzw. 2013 erhielt Lomitapid die FDA- und EMA-Zulassung zur Behandlung der homozygoten FH (Juxtapid; Lojuxta) [2].

ApoB-100 ist das zentrale Strukturapoprotein von VLDL, IDL und LDL beim Menschen mit weitgehend selektiver Expression in der Leber. Mipomersen ist ein Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotid, welches im Hepatozyten spezifisch an apoB-100-mRNA bindet und zu deren Abbau führt. Damit wird die apoB-100-Produktion gebremst. Eine 1x/Woche subkutane Applikation von Mipomersen führt bei behandelten Patienten mit homozygoter FH zu einer weiteren ca. 25%-Senkung von Plasma apoB, LDL-C und Nicht-HDL-C sowie zu einer 17%-Senkung der TG und einer 31%-Senkung von Lp(a). Die LDL-C-Senkung war hierbei äußerst variabel (zwischen +2 % und -82 %). Unerwünschte Wirkungen waren lokale und systemische Injektionsreaktionen sowie Hepatopathie. 12 % der Patienten entwickelten eine SGPT-Erhöhung $> 3 \times$ ULN und einzelne Patienten entwickelten eine, aufgrund des Wirkmechanismus ableitbare, ausgeprägte Fettleber. Im Januar 2013 erhielt Mipomersen (Kynamro) die FDA-Zulassung zur Behandlung der homozygoten FH; eine europäische Zulassung liegt aktuell nicht vor.

Fazit: Die erste klinische Anwendung von Antisensestrategien in der Lipidintervention (wie Mipomersen) stellt jedenfalls einen Meilenstein dar. Aktuell sind MTP- und apoB-Synthese-Hemmer allerdings lediglich in der Nischenindikation homozygote FH zugelassen, was einerseits am NW-Spektrum (Transaminasenerhöhung bis NAFLD) und andererseits am hohen Preis liegt. Nachdem epidemiologische Analysen unter Einbeziehung Mendelianischer Randomisation klar zeigen, dass TG-reiche Lipoproteine (TGRLP) (IDL, VLDL-Remnants, Chylomikronen-Remnants) eine wichtige Komponente des residualen kardiovaskulären Risikos unter Statintherapie darstellen, steht die Senkung von TGRLP nunmehr ganz im Fokus. Die Weiterentwicklung obiger Therapieprinzipien (z. B. apoC-III-Hemmung mit Antisensetechnologie) bietet hierzu jedenfalls einen vielversprechenden Ansatz [2].

Cholesterinester-Transfer-Protein- (CETP-) Inhibitoren: *quo vadis?*

CETP katalysiert den Austausch von TG und Cholesterinestern zwischen TGRLP auf der einen und LDL- und HDL-Partikeln auf der anderen Seite. Dies führt, nach weiteren Lipolyse-schritten, zu einer Absenkung der HDL-C-Konzentration im Plasma, was nach traditionellem Verständnis pro-atherogen sein sollte. Basierend auf scheinbarer Atheroprotektion bei Men-

Tabelle 2: Zielstrukturen von PCSK9 (2015). © B. Föger

- PCSK9: Autoproteolyse Q 152 (= enzymatisch; 2014)
- LDL-R ↓ : vorwiegend in der Leber (= als Chaperon; 2004)
- VLDL-R, apoER2, LRP ↓: unabhängig von LDL-R (z. B. im Fettgewebe als Chaperon; 2008)
- Lp(a): Sekretionsteigerung (?); 2008
- apoB-100: Sekretionsteigerung; 2012
- TICE: Suppression (= Mechanismus unklar; 2013)

TICE: transintestinal cholesterol excretion; LDL-R: low density lipoprotein-receptor; VLDL-R: very low density lipoprotein-receptor; apoE-R: apolipoprotein E-receptor; Lp(a): Lipoprotein (a)

Tabelle 3: Biologische Prozesse mit einer Rolle von PCSK9 (2015). © B. Föger

- Atherogenese ↔ fasting/feeding cycle
 - GOF D374Y → Schwere FH (2004)
 - LOF Y1742X → Atheroprotektion (2006)
- Lipideffekte tragen zu „innate immunity“ bei (z. B. LBP)
- PCSK9 = NARC-1: Embryogenese Gehirn/Leber (Maus/Ratte 2003)
- PCSK9: Leberregeneration nach partieller Hepatektomie (Ratte; 2003)



GOF: gain-of-function; LOF: loss-of-function; LBP: lipopolysaccharide-binding-protein; NARC-1: neural-apoptosis-regulated-convertase-1

schen mit genetischer CETP-Defizienz und vermehrter Atherosklerose im CETP-transgenen Mausmodell suchte man nach spezifischen Inhibitoren dieses Stoffwechselwegs. Der CETP-Hemmer Torcetrapib führte in der **ILLUMINATE-Studie** trotz einer robusten Anhebung von HDL-C um 72 % zu mehr kardiovaskulären Ereignissen und höherer Mortalität. Dalcetrapib erhöhte HDL-C nur moderat um 31 % und war kardiovaskulär weder nützlich noch schädlich. Diese beunruhigenden Ergebnisse könnten mit einem „off-target“-Effekt von Torcetrapib (Hypertonie, Hyperaldosteronismus) und der fehlenden LDL-C-Absenkung durch Dalcetrapib erklärt werden. Eine rezente MRA stützt nochmals das theoretische atheroprotektive Potenzial einer ganz moderaten, langdauernden CETP-Absenkung auf genetischer Basis. Die CETP-Hemmer Anacetrapib und Evacetrapib führen zu einem ausgeprägten HDL-C-Anstieg von 130 %, einer LDL-C-Senkung von 40 %, einer Lp(a)-Senkung von 39 % sowie einer TG-Senkung ohne ungünstigen Effekt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [3]. Für eine Wirksamkeit spricht die – mechanistisch nicht endgültig geklärte – LDL- und Lp(a)-Senkung der CETP-Hemmer; gegen eine Wirksamkeit sprechen qualitative Störungen der HDL-Partikel mit möglichem pro-atherogenem Potenzial. Laufende Phase-III-Studien beider Substanzen werden die ca. 25 Jahre laufende Kontroverse um CETP-Hemmung als antiatherosklerotischen Therapieansatz in den nächsten Jahren wohl endgültig lösen.

Fazit: Die schwierige Entwicklung der CETP-Inhibitoren, MRA sowie rezente Effluxstudien betonen die HDL-Funktionalität als kritische Determinante der Atheroskleroseentstehung. In diesem Zusammenhang ist es also weniger wichtig, wie sehr HDL erhöht (oder u. U. sogar gesenkt) wird, sondern über welchen molekularen Mechanismus dies geschieht und wie sich das dann auf den reversen Cholesterintransport und andere wichtige HDL-Funktionen auswirkt.

Proprotein-Convertase Subtilisin-Kexin 9- (PCSK9-) Inhibitoren *ante portas*

Proprotein-Convertasen (PC) sind Enzyme, die inaktive Proteinvorläufer wie z. B. Peptid-Prohormone oder Rezeptoren in aktive Proteinmoleküle umwandeln. PCSK9 stellt das neunte und zuletzt entdeckte Mitglied dieser Enzymfamilie dar und wird beim Menschen vorwiegend in Leber, Darm und Niere synthetisiert. PCSK9 wirkt als negatives Chaperon und führt zu einer profunden Down-Regulation des LDL-Rezeptors, v. a. in der Leber und, in der Folge, zu erhöhtem LDL-Cholesterin. PCSK9 bindet im Cytoplasma der Leberzelle den ebenfalls dort gebildeten LDL-Rezeptor und bewirkt damit ein „routing“ des PCSK9-LDL-Rezeptor-Komplexes in das Lysosom zur folgenden proteolytischen Zerstörung (= intrazellulärer „pathway“). PCSK9 wird aber auch vom Hepatozyten in das Plasma sezerniert, wo es zu ca. 70 % frei zirkuliert und zu ca. 30 % an das wesentliche Strukturprotein der LDL-Partikel, also apo-B, bindet. Lediglich freies PCSK9 ist in der Lage, an der Zell-Oberfläche vorwiegend von Hepatozyten den LDL-Rezeptor zu binden und damit wiederum die Endozytose und letztlich lysosomale Zerstörung des LDL-Rezeptors auszulösen (= extrazellulärer „pathway“). Aktuell verfügbare AK gegen PCSK9 verhindern isoliert den extrazellulären Wirkmechanismus von PCSK9 und steigern damit die LDL-Rezeptoren und senken das Plasma-LDL-C (Tab. 2, 3).

Menschen mit Mutationen, die zu einer vermehrten Aktivität von PCSK9 führen (sogenannte „Gain-of-function“-Mutationen), leiden an Mangel an LDL-Rezeptoren, sehr hohem LDL-C und schwerer Atherosklerose. Derartige Mutationen führen also zu einer klinischen familiären Hypercholesterinämie (FH).

Im Gegensatz dazu weisen Menschen mit „Loss-of-function“-Mutationen in PCSK9 einen Überschuss an LDL-Rezeptoren,

Tabelle 4: Wege zur PCSK9-Inhibition. © B. Föger

Mechanismus	Wirkort	Entwicklung	Substanzen	Zulassung
Antikörper	Extrazellulär	Ph3	Evolocumab Alirocumab Bococizumab	Repatha® Praluent®
Impfung	Extrazellulär	Präklinisch/Ph 1		–
Niedermolekular	Intrazellulär	Präklinisch		–
Antisense-Oligonukleotid	Intrazellulär	Präklinisch		–
siRNA	Intrazellulär	Ph-1	ALN-PCS	–

Ph-1: Phase-1; Ph-3: Phase-3; siRNA: small-inhibitory RNA

Tabelle 5: Statine: UAW 2015 – Gegenstand der Reviews der CDN- und US-Arbeitsgruppen 2013/2014. © B. Föger

- Muskeleffekte (toxisch, immune-mediiert)
- Diabetes mellitus
- Hepatische Effekte
- Intrakranielles Hämatom
- Gastrointestinale Effekte
- Medikamenteninteraktionen
- Renale Effekte (?)
- ZNS-Effekte (kognitive Beeinträchtigung?)

Tabelle 6: Pathogenese toxischer Statinmyopathien. © B. Föger

- Zu niedriger Cholesterinspiegel: *völlig unplausibel*
- Mangel an Isoprenoiden wegen „früher“ Blockade der Cholesterinbiosynthese (v. a. Ubiquinone): *möglich*
- „Zu hohe“ Statinspiegel wirken toxisch am Muskel aufgrund abnormer Pharmakogenetik (z. B. SLCO1B1)
- „Zu hohe“ Statinspiegel wirken toxisch am Muskel aufgrund abnormer Pharmakokinetik (z. B. Drug-drug-interactions)
- „Normale“ Statinspiegel wirken toxisch am Muskel aufgrund abnormer Muskelgenetik (z. B. Mitochondriopathien)

sehr niedriges LDL-C und ausgeprägten Schutz vor Atherosklerose auf. Derartige Mutationen führen also zu der klinisch günstigen Konstellation der familiären Hypo-Beta-Lipoproteinämie.

Am weitesten fortgeschritten in der PCSK9-Hemmung sind Antikörper-Strategien (Tab. 4). Evolocumab (Repatha, Amgen) und Alirocumab (Praluent, Sanofi) stellen vollhumane AK dar, während Bococizumab (Pfizer) ein humanisierter AK ist. Evolocumab (140 mg sc alle 2 Wochen oder 420 mg sc jedes Monat) und Alirocumab (75 mg oder 150 mg sc alle 2 Wochen) wurden 2015 sowohl in Europa als auch in den USA zugelassen.

In der **LAPLACE-Studie** wurden Patienten mit einem LDL-C von > 150 mg/dl eingeschlossen, wenn sie behandlungsnaiv waren, und Patienten mit einem LDL-C von > 100 bzw. > 80 mg/dl, wenn sie bereits mit einem moderat intensiven oder hoch-intensiven Statin vorbehandelt waren. Beide Evolocumab-Dosen (2-wöchentlich oder monatlich) erbrachten sowohl in Kombination mit moderat intensiven Statinen (Atorvastatin [A] 10 mg, Rosuvastatin [R] 5 mg, Simvastatin 40 mg) als auch in Kombination mit potenten Statinen (A 80 mg, R 40 mg) eine zusätzliche LDL-C-Senkung von ca. 65 %. Die mittleren LDL-C-Werte unter Behandlung mit Evolocumab + moderaten Statinen lagen zwischen 40 und 50 mg/dl; die mittleren LDL-C-Werte unter Behandlung mit Evolocumab + Power-Statinen lagen zwischen 30 und 40 mg/dl. Etwa 1/4 der Patienten wies bei 2 aufeinanderfolgenden Lipidkontrollen LDL-C-Werte von < 25 mg/dl auf, was die enorme Potenz dieser Kombinationstherapien belegt. *A priori* überraschend war, dass PCSK9-Hemmer voll additiv auch bei vorbestehender intensiver LDL-R-Aufregulation mit z. B. der Kombination von potenten Statinen und EZE wirken. Der Grund hierfür dürfte sein, dass PCSK9-Hemmer einen unerwünschten Nebeneffekt der Statine, nämlich die Hinaufregulierung von PCSK9, konterkarieren. Eine Analyse der randomisierten, offenen

Tabelle 7: Statine: Relevante Arzneimittel. © B. Föger

- Fibrate (bsd. Gemfibrozil)
- Immunsuppressiva (bsd. Cyclosporin A)
- HIV-Medikamente (z. B. Ritonavir)
- Makrolide (bsd. Erythromycin)
- Antimykotika (bsd. Itraconazol, Voriconazol)
- Niacin
- Kalzium-Antagonisten (bsd. Verapamil)
- Amiodaron
- Grapefruitsaft
- Ranolazin
- Dronedaron
- Colchicin
- Rifampin
- Daptomycin
- Fusidinsäure
- Trabectedin
- Dasatinib
- Elthrombopag

OSLER-Studie untersuchte ca. 4500 Patienten über einen Zeitraum von knapp 1 Jahr und erbrachte eine signifikante Halbierung der Atherosklerose-Ereignisse (HR 0,47 [0,28–0,78; $p = 0,003$]) [4]. Weitgehend analoge Daten fanden sich im Alirocumab-Studienprogramm **ODYSSEY Long Term** mit 2431 Patienten über 1,5 Jahre (HR für CV-Ereignisse 0,52 [0,31–0,9]; $p = 0,02$) [5]. Es handelt sich hierbei allerdings lediglich um exploratorische bzw. *Post-hoc*-Analysen, sodass der formale Beweis der Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern in der Reduktion atherosklerotischer Endpunkte aktuell noch nicht erbracht ist. Bisher liegen Studiendaten über einen Beobachtungszeitraum von > 1 Jahr vor, welche weiterhin ein äußerst günstiges Nebenwirkungsprofil von PCSK9-Hemmern nahelegen. Seitens der Zulassungsbehörden haben neurokognitive Ereignisse (z. B. totale globale Amnesie) Aufmerksamkeit gefunden, wobei auffällt, dass sowohl in der OSLER-Langzeitstudie (Evolocumab 0,9 % vs. Standardtherapie 0,3 %) als auch in ODYSSEY-Long Term (Alirocumab 1,2 % vs. Standardtherapie 0,5 %) mehr derartige Vorkommnisse zu beobachten waren. Aktuell ist eine eindeutige statistische Differenz bzw. ein überzeugender zugrunde liegender Mechanismus allerdings nicht darstellbar.

In der **FOURIER-Studie** werden ca. 27.000 Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose und LDL-C > 70 mg/dl verblindet auf Evolocumab vs. Placebo aufgeteilt. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 40 und 85 Jahren in der Sekundärprävention mit einem LDL-C > 70 mg/dl. Die **ODYSSEY-OUTCOME-Studie** untersucht 18.000 Patienten nach ACS, welche verblindet auf Alirocumab vs. Placebo zugeteilt werden.

Fazit: PCSK9-hemmende Antikörper senken LDL-Cholesterin um weitere 50–60 %, voll additiv zu potenten Statinen ± Ezetimib. PCSK9-Hemmer senken zudem apoB und Nicht-HDL-C um ca. 50 %, Lp(a) um 30 % und TG um 10–20 %. PCSK9-hemmende Antikörper sind besonders attraktiv für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), für statinintolerante Patienten und für Patienten mit hohem Lp(a). Präliminäre kardiovaskuläre Endpunktdaten sind vielverspre-

Tabelle 8: Thx-Alternativen bei statinassoziierten Muskelbeschwerden. Mod. nach [Auer J, et al. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? Eur J Prev Cardiol 2014; (Epub ahead of print)].

- Ezetimib und „Low-dose“-Statin
- Nicht-tägliche Dosierung von Statinen
- PCSK9-Inhibitoren
- „Red Yeast Rice!“
- Lipidapherese

chend; adäquat gepowerte klinische Endpunktstudien laufen und werden für 2017/2018 erwartet.

■ Grenzen in der Lipidtherapie

Keine Wirkung von Statinen bei ARDS, Pneumonie, exazerbierter COPD, rheumatischen Erkrankungen etc.

Atherosklerose ist ein inflammatorischer Prozess unter Beteiligung sowohl der „unspezifischen“ (z. B. Komplement) wie der „spezifischen“ Abwehr (B-Zellen, T-Zellen). Statine wirken antiinflammatorisch, wie der Abfall z. B. von hsCRP unter Statintherapie belegt. Der Abfall von hsCRP korreliert schlecht mit dem Abfall von LDL-C, was nahelegt, dass direkte zelluläre Mechanismen wie z. B. die Beeinflussung der Isoprenoidproduktion beteiligt sind. Zudem sind Statine immunmodulatorisch, wie in der Transplantsituation belegt. Große Phase-III-Studien mit dem Ziel, die Letalität bei ARDS bzw. Pneumonie oder die Exazerbationsfrequenz bei COPD günstig zu beeinflussen, sind allerdings gescheitert. Allerdings war Simvastatin 80 mg, welches aufgrund seiner Lipophilie eine hohe Penetration der Blut-Hirn-Schranke aufweist, in Phase-II-Studien in der Lage, die zunehmende Hirnatrophie bei sekundär progressiver Multipler Sklerose (MS) zu halbieren ($p = 0,003$). Dies wird immunmodulatorischen und direkt neuroprotektiven Eigenschaften des Statins zugeschrieben und rechtfertigt laut Studienautoren eine Phase-III-Studie [6].

Keine Wirkung von Statinen (mehr) bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz, fortgeschrittener Aortenstenose etc.

Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz läuft der atherosklerotische Prozess selbst u. a. durch den gestörten Ca-Ph-Metabolismus ganz anders als beim Nierengesunden ab. Zudem spielen sowohl bei dialysepflichtiger NI als auch bei schwerer nicht-ischämischer und ischämischer Herzinsuffizienz der plötzliche Herztod sowie nicht-atherosklerotische Prozesse eine dominante Rolle. Lipidsenkung ist hier deshalb kaum oder nicht mehr wirksam. Kalzifizierende Aortenstenose (AS) weist viele epidemiologische und histologische Ähnlichkeiten zur Atherosklerose auf. Ca. 50 % der Patienten mit homozygoter FH leiden bereits in jungen Jahren an einer AS und eine Variation im apo(a)-Gen verursacht über erhöhte Lp(a)-Spiegel eine kalzifizierende AS [7]. Es spricht daher sehr viel dafür, dass konsequente, langdauernde Senkung von LDL und Lp(a) AS verhindern kann. Bereits bei mittelgradiger AS ist die Lipidsenkung allerdings nicht mehr in der Lage, die Progression der Klappenerkrankung zu beeinflussen.

Tabelle 9: Meilensteine in der Lipidtherapie: alle 10 Jahre... © B. Föger

LRC-CPPT (1984)	Cholestyramin vs. Placebo senkt in der Primärprävention LDL-C um 12,6 % und MACE um 19 % ($p < 0,05$)
4S (1994)	Simvastatin vs. Placebo senkt bei KHK-Patienten LDL-C um 35 % und den primären Endpunkt, Gesamtsterblichkeit um 30 % ($p = 0,0003$)
PROVE IT (2004)	Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg senkt nach ACS LDL-C um 29 % und MACE um 16 % ($p = 0,005$)
IMPROVE IT (2014)	Simvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg vs. Simvastatin 40–80 mg senkt LDL-C um 16 % und MACE um 6,4 % ($p = 0,016$)

MACE: major adverse cardiovascular events

Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS): Das Protokoll einer Begriffsverwirrung

Statine weisen eine Reihe möglicher unerwünschter Nebenwirkungen auf [8] (Tab. 5). Muskelbeschwerden sind ein wesentlicher Grund für die hohe Rate an Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen bei Statindauerverabreichung in der klinischen Praxis (1–10 %). Die Begriffe Myalgie, Myopathie, Myositis und Rhabdomyolyse werden von Regulatoren und diversen Leitlinienkomitees sehr unterschiedlich definiert, was einen Literaturvergleich erschwerte (Tab. 6, 7). RCTs finden nur geringe Raten von schweren Ereignissen (NNH für Rhabdomyolyse 1:10.000), was unter anderem wohl an der Exklusion intoleranter Patienten in der Run-in-Phase, der Exklusion kritischer Ko-Medikationen und einer geringen Beobachtung milder-moderater Symptome liegt. Die Entwicklung wirksamer, alternativer Lipidinterventionen stellt jedenfalls eine wichtige klinische Notwendigkeit dar [9] (Tab. 8, 9).

■ Relevanz für die Praxis

- LDL-C-Senkung ist 2015 zweifelsfrei etabliert
- PCSK9-Inhibitoren und u. U. CEPT-Inhibitoren werden es erlauben, neue Zielwerte zu prüfen (LDL-C < 40 mg/dl)
- PCSK9-Inhibitoren weisen fünf wesentliche Vorteile auf:
 - Massive „Add-on“-Wirksamkeit zu Statinen + EZE
 - Lp(a)-Senkung um ca. 25 %
 - Kein Statindiabetes
 - Keine Interaktionen
 - Weniger/keine Myopathien

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist als Referent oder Berater für folgende Firmen tätig: MSD, AstraZeneca, Sanofi, Amgen.

Literatur:

1. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92.

2. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen. Two first-in-class drugs for reducing LDL cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 129: 1022–32.

3. Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous

familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015; 385: 2153–61.

4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.

5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. Efficacy and safety of alirocumab

in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.

6. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus M, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 2213–21.

7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–57.

8. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, et al. Statin-associated muscle symptoms - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–22.

9. Lechleitner M. Lipidtherapie beim geriatrischen Patienten. *Z Gefäßmed* 2013; 10: 20–2.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Praluent®, 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** noch nicht zugewiesen. **Stand der Information:** September 2015. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

...zusätzliche LDL-C-Senkung,
wenn die lipidsenkende Standard-
therapie allein nicht ausreicht

**PRALUENT
75 mg**

**PRALUENT
150 mg**

**Praluent® –
starke zusätzliche
WIRKSAMKEIT ...**

**... und noch mehr
WIRKSAMKEIT,
wenn erforderlich**

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Dosierungsoptionen

Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von Praluent®.
Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite



Fallbericht: Duplikatur der Arteria und Vena femoralis superficialis – Eine postnatale Varietät

F.-P. Pfabe

Aus der Klinik für Gefäßmedizin, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH

Abkürzungsverzeichnis:

A Arteria	SSL.....Scheitel-Steiß-Länge
MF Malformation	V..... Vena

Zusammenfassung

Es wird von einem 46-jährigen männlichen Patienten berichtet, bei dem zufällig im Rahmen einer AVK-Diagnostik eine Doppelung der A. femoralis superficialis rechts und der V. femoralis superficialis beidseits nachgewiesen wurde.

Die Duplikatur der A. femoralis superficialis ist eine seltene Verlaufsvariation der großen Oberschenkelarterien und wird wie die Aplasie und die Doppelung der A. profunda femoris in der Regel zufällig entdeckt. Ihr Nachweis ist klinisch bedeutungslos, jedoch von anatomisch-akademischem Interesse. Eine Dysplasie der A. femoralis superficialis bei Persistenz einer A. ischiadica wird dagegen aufgrund klinischer Ereignisse (Ischämien durch thromboembolische oder thrombotische Gefäßverschlüsse) diagnostiziert. Doppelungen, Verlaufs- und Mündungsanomalien der Leitvenen des Oberschenkels sind meist Zufallsbefunde und ohne klinische Relevanz.

Einleitung

Vaskuläre MF sind angeborene Variationen und Fehlbildungen, die durch eine Entwicklungsstörung in unterschiedlichen Stadien der Embryogenese entstehen. Sie entwickeln sich simultan mit dem Körperwachstum und sind initial meist asymptomatisch, sodass sich oftmals erst in späteren Lebensjahren eine Klinik manifestiert. Lediglich arterio-venöse MF können auch erworben sein (Trauma, Operation, Punktion).

Die Klassifikation vaskulärer MF erfolgt nach hämodynamischen Gesichtspunkten („low flow“ und „high flow“), nach dem embryologischen Ursprung (trunkulär, extratrunkulär) sowie nach dem betroffenen Gefäßsystem (arteriell, venös, lymphatisch, kapillär und kombiniert).

Während venöse und lymphatische Fehlbildungen und Normvariationen am häufigsten beobachtet werden, ist die Variationsbreite des arteriellen Gefäßverlaufs am Oberschenkel vergleichsweise gering.

Falldarstellung

Anamnese

Ein 46 Jahre alter Patient wurde mit einer PAVK vom Becketttyp im klinischen Stadium IIb rechts stationär eingewie-

sen, nachdem ambulant ein proximaler Beckenarterienverschluss rechts bei unauffälligem Gefäßbefund links duplexsonographisch diagnostiziert worden war. Des Weiteren bestand der Verdacht einer Duplikatur der A. femoralis superficialis rechts. Das aktuelle Risikoprofil war durch Zigarettenrauchen, Hyperlipoproteinämie und einer familiären Prädisposition charakterisiert.

Weiterhin waren eine COPD, eine Hypothyreose, eine mittelgradige Nierenarterienstenose rechts und eine beidseitige Varikose bekannt. Anamnestisch bestand bereits seit einigen Jahren eine Claudicatio intermittens mit kontinuierlicher Verkürzung der schmerzfreien Gehstrecke auf aktuell 100 m rechts.

Aufnahmebefund

Bei der Aufnahme wurde ein unauffälliger allgemein-inter-nistischer Status erhoben.

Der Lokalbefund an der rechten unteren Extremität war durch ein Phlebödem bei Insuffizienz der V. saphena magna (Hach IV) mit epifaszialer chronisch venöser Insuffizienz charakterisiert (Abb. 1).

Die Umfangsdifferenz betrug im Seitenvergleich 1–2 cm zugunsten rechts. Die arteriellen Pulse waren rechts infrainguinal nicht palpabel.



Abbildung 1: Lokalbefund der unteren Extremität. (a): Geringe Umfangsdifferenz (1–2 cm) zugunsten rechts, Varikose rechts > links; (b): Seitenast-Varikose am rechten Unterschenkel bei V. saphena magna-Insuffizienz Hach IV.

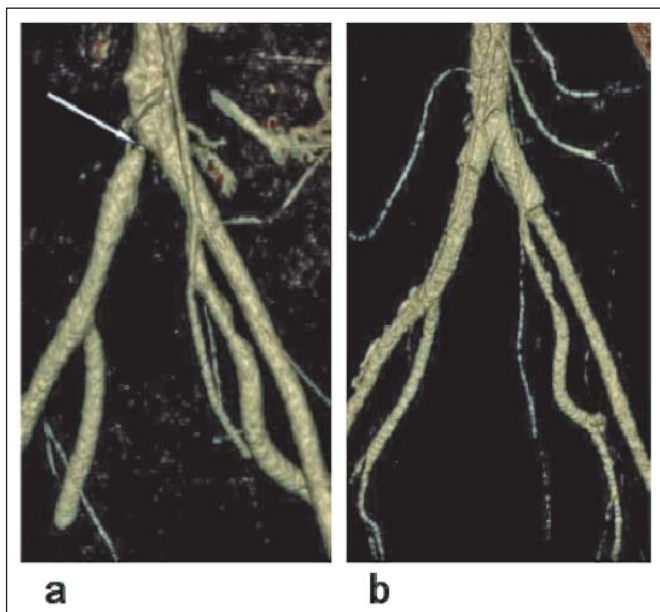


Abbildung 2: CT-Angiographie der Becken-Arterien in „volume rendering technique“ (VRT). **(a):** Höchstgradige proximale Beckenarterienstenose rechts (Pfeil); **(b):** Primärergebn nach Rekonstruktion der Aortenbifurkation in Kissing-Stent-Technik.

■ Diagnostik und Therapie

Laborchemisch (Normwerte in Klammern) waren bis auf die Thrombozyten 137 Gpt/l (150–400), das Gesamt-Cholesterin 6,7 mmol/l (< 5,2), das LDL-Cholesterin 4,6 mmol/l (< 4,1) und das Myoglobin 22 ng/ml (28–72) die übrigen Laborparameter im Normbereich.

Durch eine **Laufbanduntersuchung** konnte die Claudicatio intermittens objektiviert werden, wobei ein Abbruch wegen rechtsseitiger Schmerzen nach 80 m erfolgte.

Die **Becken-Bein-Angiographie** bestätigte den Befund einer höchstgradigen proximalen Beckenarterien-Stenose rechts, während die Beckenarterien links lediglich unterkritische bis mäßige Wandveränderungen aufwiesen. Auffällig war im Seitenvergleich der hohe A. iliaca interna-Abgang links.

In gleicher Sitzung erfolgte die interventionelle Wiedereröffnung der verschlossenen A. iliaca communis rechts und die Rekonstruktion der Aortenbifurkation durch bilaterale Implantation ballonexpandierbarer Stents in Kissing-Stent-Technik mit gutem Primärergebn (Abb. 2).

Nebenbefundlich wurde eine Duplikatur der rechten A. femoralis superficialis visualisiert. Das Gefäß teilte sich etwa 3 cm nach regelrechtem Ursprung in 2 parallel verlaufende Schenkel, die einen konstanten Durchmesser von 3,2 mm und 4,4 mm aufwiesen und sich nach 22 cm wieder vereinigten (Abb. 3).

Die arterielle Versorgung des gleichseitigen Unterschenkels war ebenfalls durch eine anatomische Variante charakterisiert. Die A. poplitea wies eine hohe Teilung auf, sodass die A. tibialis posterior ihren Ursprung aus dem PII-Segment nahm, während aus dem nach ventral verlaufenden Truncus tibio-

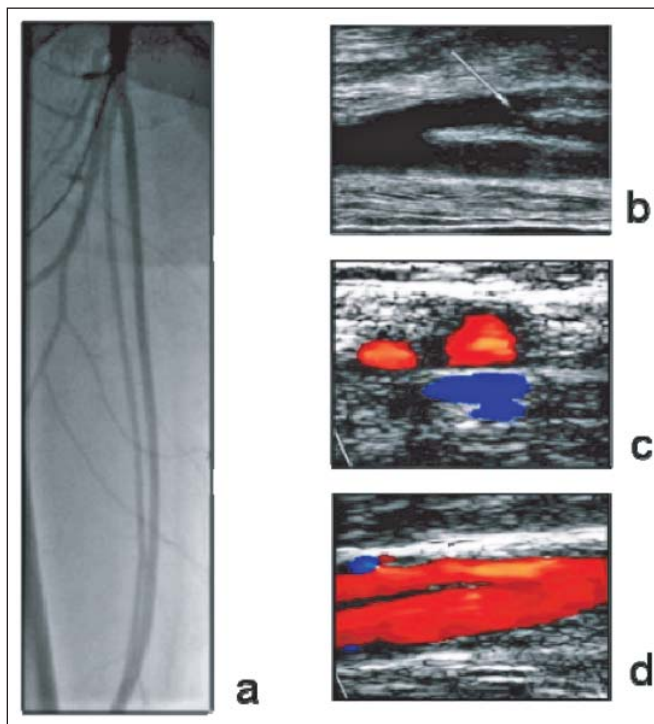


Abbildung 3: Doppelung der A. femoralis superficialis rechts. **(a):** Angiographische Darstellung mit Visualisierung der differenten Gefäß-Kaliber; **(b):** sonographische Darstellung der proximalen Teilung im Längsschnitt (B-Bild); **(c):** Darstellung im Querschnitt des mittleren Drittels des Oberschenkels (Duplex-Mode); **(d):** distale Wiedervereinigung der beiden Schenkel im Längsschnitt (Duplex-Mode).

fibularis die A. fibularis und die A. tibialis anterior hervorgingen. Links waren der anatomische Verlauf und die Morphologie der Beinarterien unauffällig (Abb. 4).

■ Verlauf

Postinterventionell wurde bei unbegrenzter Gehstrecke ein Ankle-Brachial-Index beidseits von 1,0 registriert. Das PW-Dopplersignal der peripheren Arterien war beidseits normal. Bei funktionell unauffälligen tiefen Beinvenen fand sich bilateral eine Duplikatur der V. femoralis superficialis (Abb. 5) sowie eine V. saphena magna-Insuffizienz rechts (Hach IV).

Die Entlassung des Patienten erfolgte unter Verordnung einer 4-wöchigen dualen Plättchen-Aggregation mit 75 mg Clopidogrel und 100 mg Acetylsalicylsäure täglich.

■ Diskussion

Eine postnatale Abweichung des Verlaufs der arteriellen Oberschenkelgefäße von der Norm stellt eine Seltenheit dar. Verglichen mit den venösen Verlaufsvarianten und denen der Unterschenkelarterien ist der arterielle Gefäßverlauf am Oberschenkel nahezu konstant.

Zu den 3 postnatalen Verlaufsvarianten der Oberschenkelarterien zählen die Aplasie oder Doppelung der A. profunda femoris, die Aplasie oder Hypoplasie der A. femoralis superficialis bei postnatal persistierender A. ischiadica und die Doppelung der A. femoralis superficialis [1, 2].

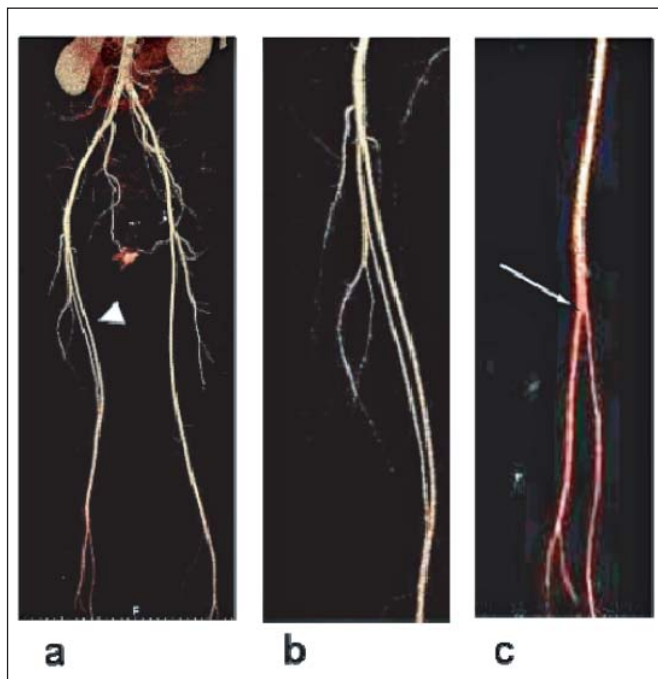


Abbildung 4: CT-Angiographie (VRT) nach interventioneller Rekonstruktion der Aortenbifurkation. (a): Becken-Bein-Übersicht beidseits mit Duplikatur der Oberschenkelarterie rechts (Pfeil); (b): Doppelung der A. femoralis superficialis rechts mit Inselbildung (Pfeil); (c): hohe Teilung der A. poplitea rechts (Pfeil) mit Abgang der A. tibialis posterior aus dem PII-Segment.

Doppelungen, Verlaufs- und Mündungsanomalien der tiefen Leitvenen am Oberschenkel sind die häufigste Form der selten beobachteten, rein venösen Dysplasie.

Eine simultane Duplikatur der A. und V. femoralis superficialis an einer Extremität ist eine ausgesprochene Rarität. Interpretation und Wertung dieser Verlaufsanomalie setzen Kenntnisse der vaskulären Entwicklungsgeschichte im Allgemeinen und der Embryologie der Oberschenkelgefäße im Speziellen voraus [2, 3].

Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich um trunkuläre MF, die Ausdruck einer späten embryologischen Störung sind, sodass eine Zuordnung zur normalen, postnatalen Gefäßarchitektur möglich ist.

Wie im geschilderten Fall ist auch in anderen Publikationen die Duplikatur der A. femoralis superficialis stets ein überraschender Zufallsbefund, der im Rahmen einer Gefäßbildgebung erhoben wird. So wurde in einer Einzelfalldarstellung der arteriosklerotische Verschluss eines Schenkels der gedoppelten A. femoralis superficialis beschrieben. In einem anderen Fall war die Duplikatur der Oberschenkelarterie ein zufälliger Befund bei einer 97-jährigen Patientin mit proximalem thrombembolischen Verschluss der Beinarterien bei absoluter Arrhythmie und Vorhofflimmern [4, 5].

In keinem bisher publizierten Fall wurde über eine begleitende Doppelung der V. femoralis superficialis berichtet bzw. gezielt danach gesucht.

Inwieweit die in diesem Fall beschriebene bilaterale Doppelung der V. femoralis superficialis Ausdruck einer komplexen arterio-venösen Verlaufsvariante ist, kann nur spekuliert wer-

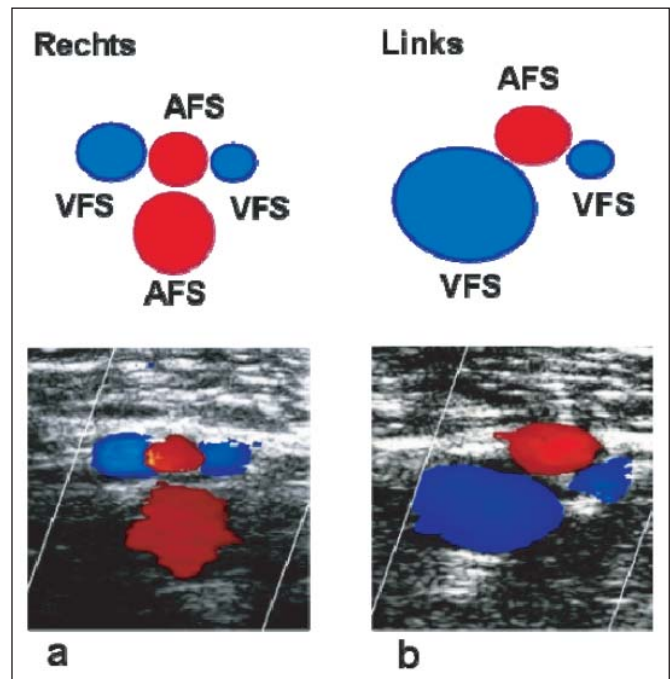


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Oberschenkelgefäße (Vene = blau, Arterie = rot) im Querschnitt mit korrespondierendem duplexsonographischen Bild. (a): Doppelung der A. und V. femoralis superficialis rechts (Querschnitt); (b): Doppelung der V. femoralis superficialis links mit deutlichem Kaliberunterschied (Querschnitt).

den. Theoretisch kommen Rückbildungsstörungen in der späten Embryonalphase in Betracht, da das arterielle und venöse Gefäßsystem am Oberschenkel ursprünglich doppelt angelegt ist.

In diesem Zusammenhang muss darauf verwiesen werden, dass im Gegensatz zu den Oberschenkelarterien der Verlauf der korrespondierenden tiefen Leitvenen größere Freiheitsgrade aufweist, sodass Doppelungen der V. femoralis in bis zu 20 % der Fälle beobachtet werden.

Der deutliche Kaliberunterschied der doppelt angelegten V. femoralis superficialis links kann auch ein Hinweis für die Persistenz einer Embryonalvene sein [6].

Die rechtsprävalierende Varikose werteten wir als eigenständiges venöses Krankheitsbild ohne Bezug zu den Verlaufsanomalien der Oberschenkelvenen.

Für eine komplexe Störung im späten embryologischen Stadium könnte auch der hohe Abgang der A. tibialis posterior rechts sprechen, da das Gefäß phylogenetisch dem distalen Segment der A. saphena entspricht [3, 7].

Der Nachweis einer arteriellen oder venösen Verlaufsvarietät der großen Oberschenkelgefäße ist mit der Duplexsonographie einfach und sicher möglich. Fehlinterpretationen und Verwechslungen mit einem venösen Bypass oder großkalibrigen Kollateralen sind theoretisch möglich [5].

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fazit für die Praxis

Abgesehen von einer persistierenden A. ischiadica, die mit einer Disposition zu Vaskulopathien und therapiebedürftigen Komplikationen vergesellschaftet ist, stellen die Doppelung der A. femoralis superficialis und die Verlaufsvarianten der A. profunda femoris anatomisch interessante, aber klinisch bedeutungslose Befundkonstellationen der großen Oberschenkelarterien dar. Während überwiegend klinische Ereignisse zum Nachweis einer postnatalen A. ischiadica führen, werden isolierte Verlaufsanomalien der A. femoralis superficialis und der A. profunda femoris in der Regel zufällig diagnostiziert. Doppelungen der V. femoralis superficialis sind als isolierte venöse Normvariante klinisch bedeutungslos. Das Verständnis der Verlaufsvariationen der großen Oberschenkelgefäße setzt Kenntnisse über die vaskuläre Entwicklungsgeschichte voraus. Die exakte Beschreibung einer bestehenden Normabweichung des arterio-venösen Gefäßverlaufs ist insbesondere bei geplanter Revaskularisation von Bedeutung. Der Nachweis einer arteriellen Verlaufsvarietät erfordert immer eine Beurteilung der korrespondierenden venösen Gefäßprovinz.

Literatur:

1. Zuckerkandl E. Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Arterien des Unterschenkels und des Fußes Anat 1895; 5: 207.
2. Anger P, Seidel K, Kauffmann G, Urbanyi B. Seltene Variationen der großen Oberschenkelarterien. Fortschr Röntgenstr 1984; 141: 318–26.
3. Lippert H, Pabst R. Arterial Variations in Man. Classification and Frequency. Bergmann Verlag, München, 1985; 60.
4. Aksoy M, Barbaros U, Genc FA, Kurtoglu M. Duplication of superficial femoral and popliteal artery (a previously undescribed variant). EJVES Extra 2002; 4: 37–8.
5. Kantarci F, et al. Duplication of the superficial femoral artery diagnosed primarily on the basis of color Doppler ultrasonography. J Ultrasound Med 2003; 22: 641–3.
6. Hach W. Phlebografie der Bein- und Beckenvenen. Schnetztor Verlag, Konstanz, 1985.
7. Lippert H, Klinische Tabellen. Tafel 35. Medizinische Klinik, 34. Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien; 1968.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Frank-Peter Pfabe
 Asklepios Klinikum Uckermark GmbH
 D-16303 Schwedt
 Auguststraße 23–25
 E-Mail: f.pfabe@asklepios.com

Kongressbericht: 11. Königsberger Gefäßdialog

7. November 2015, Bad Schöna

E. Minar

■ Einleitung

Am 7. November 2015 fand in Bad Schöna der **11. Königsberger Gefäßdialog** statt. Das Ziel dieser vor 10 Jahren von der „Plattform Lebensadern – Initiative für gesunde Gefäße“ erstmals durchgeführten Veranstaltung ist es, allen an der Gefäßmedizin Interessierten eine Fortbildung auf hohem Niveau zu ermöglichen. Zwischenzeitlich hat sich dieser Gefäßdialog als eine der wichtigsten Veranstaltungen in Österreich auf dem Gebiet der Gefäßmedizin etabliert. Die Veranstaltung stand – ebenso wie in den vergangenen 7 Jahren – auch heuer wieder unter dem Generalthema **„Kontroversen in der Gefäßmedizin“**. Im Folgenden werden die Stellungnahmen der jeweiligen Pro- und Kontra-Referenten für die insgesamt 4 behandelten Kontroversen angeführt. Es soll dabei betont werden, dass die Aufgabe der Referenten primär in der Zusammenstellung von Argumenten für die unterschiedlichen Standpunkte bestanden hat und nicht unbedingt die persönliche Meinung des Vortragenden in allen Punkten widerspiegelt.

■ 1. Kontroverse: Hat die Gender-Medizin einen Platz in der Gefäßmedizin?

Ja natürlich – die Daten zeigen es (Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Graz)

Sehr häufig wird „Gender“ als die allein auf feminin eingestellte Auffassung des Lebens missbraucht. Wird „Gender“ allerdings richtig interpretiert, dann ist es zum Nutzen beiderlei Geschlechter.

In der Medizin ist es relevant, geschlechtsspezifische Unterschiede zu betrachten, da Mann und Frau vonseiten ihrer genetischen Anlagen nicht ident sind. Dies ist auch der Fall in der Gefäßmedizin. In der Entstehung der Arteriosklerose spielen die unterschiedlichen Sexualhormone eine entscheidende Rolle, da Estrogene und Gestagene unterschiedliche Stimulatoren in der Zellbiologie der Arteriosklerose sind. Somit sind schon die arteriosklerotische Plaque und die Manifestation der Arteriosklerose zwischen beiden Geschlechtern völlig unterschiedlich.

Hinzu kommen in der Gefäßmedizin noch weitere divergierende Fakten: Nach der demographischen Entwicklung machen Frauen derzeit 51,3 % der Bevölkerung aus, der Frauenanteil steigt mit dem Alter, damit ist mit einem steigenden Anteil von Gefäßkrankheiten bei Frauen zu rechnen. Der Grund ist, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) eine Erkrankung des Alters ist.

Zudem treten die Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen im Durchschnitt 10 Jahre später auf als bei Männern. In der Todesursachenstatistik in Deutschland machen die Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen 52,9 %, bei Männern 43,8 % aus;

Prävalenz von PAVK bei Frauen 15,6 % und bei Männern 13,6 %.

Gefäßerkrankungen sind bei Frauen aufgrund von Komorbiditäten schwieriger zu detektieren als bei Männern. Die Frau mit PAVK präsentiert sich völlig different vom Mann. Studien haben gezeigt, dass Frauen viel weniger häufig typische Symptome beim Arzt schildern, viel weniger häufig zum Arzt gehen und oft auch durch Begleiterkrankungen wie orthopädische Probleme oder Depressionen überlagert gar nicht das relevante Problem der PAVK zum Ausdruck bringen.

Schon das Risikoprofil unabhängig von der hormonellen Ausrichtung ist different. Der Anteil der Frauen mit arteriellem Hypertonus wird mit zunehmenden Alter höher als der der Männer, die abdominelle, androgene Fettverteilung bei Frauen ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet. Bezüglich des Nikotinkonsums stellt sich bei Frauen ein anderes Bild als bei Männern dar. Frauen, die rauchen, sind jünger, gebildeter und weniger oft verheiratet, haben aber eine geringere Erfolgsrate bei Nikotinentwöhnung.

Diabetes wirkt sich ebenfalls unterschiedlich auf Frauen und Männer aus. Frauen mit Diabetes haben ein 3,3-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Männern mit 1,8-facher Risikoerhöhung. Noch viel drastischer ist dies für die Entstehung der PAVK: für Frauen um den Faktor 4–8,6, für Männer nur 2,4–3,5-fach. Statine würden bei Frauen wie Männern in gleichem Ausmaß das kardiovaskuläre Risiko senken, sie sind aber in viel geringerem Ausmaß auf Statine eingestellt, daher erreichen sie die Zielwerte nicht.

Wenn Frauen nun mit einer PAVK zum Arzt kommen, haben sie bei der Erstmanifestation eine viel schlechtere Ausgangssituation. Sie schildern ähnliche Symptome, aber einen viel schlechteren sozialen und ökonomischen Hintergrund als Männer mit einer PAVK. Sie sind zum Zeitpunkt der Diagnose auch auf einem schlechteren mentalen und physikalischen Level.

Vonseiten der klinischen Manifestation sind sie zum Zeitpunkt der Diagnose viel öfter bereits im Stadium der kritischen Extremitätenischämie als der Claudicatio intermittens. Dies ist vor allem auf das höhere Lebensalter der Manifestation und den späteren und vernachlässigten Diagnosezeitpunkt zurückzuführen. Häufiger kommt es zu Amputationen, die Mortalitätsrate im Spital ist deutlich höher.

Es gibt auch – je nach Gefäßregion und Therapieart – Unterschiede im Behandlungserfolg. So haben Frauen mit einer Intervention im Bereich der Beckenarterien eine schlechtere Langzeitprognose als Männer. Hier scheint auch der geringere Gefäßdurchmesser bei Frauen eine Rolle zu spielen. Frauen haben durch die Anwendung von medikamentenbeschichteten Ballonen eine bessere Langzeitoffenheitsrate.

Weitere relevante Unterschiede bestehen in der venösen Thromboembolie und im Bereich der entzündlichen Gefäß-erkrankungen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Eingehen auf geschlechtsspezifische Unterschiede den Behandlungserfolg in der Gefäßmedizin deutlich beeinflussen kann.

Nein – es wird schon zuviel „gegendert“ (OA Dr. Markus Haumer, OA Interne Abteilung; Landeskrankenhaus Baden-Mödling)

Die „Gender-Medizin“ befasst sich mit geschlechtsspezifischen Aspekten von Gesundheit bzw. Krankheit jenseits der biologischen Unterschiede zwischen Mann und Frau. Sie berücksichtigt dabei vor allem gesellschaftliche und rollenspezifische Einflüsse auf die Entstehung von Krankheiten und deren Verlauf. Epidemiologische Daten zeigen, dass die kardiovaskuläre Sterblichkeit von Frauen in den vergangenen 30 Jahren um bis zu 20 % höher als bei Männern war. Die Beobachtung, dass eine invasive Koronaragnostik bei Männern mit Angina pectoris signifikant häufiger (27,3 vs. 15,4 %) durchgeführt wird, Frauen aber mit nachgewiesener obstruktiver KHK gleich häufig einer Revaskularisation zugeführt werden, führte zur Prägung des Begriffes „Yentl-Syndrom“ [Healy B. NEJM 1991; 325: 274–5]. Damit sollte zum Ausdruck gebracht werden, dass eine Frau erst dann wie ein Mann behandelt wird, wenn sie (angiographisch) wie ein Mann aussieht. Trotz großer nationaler und internationaler Bemühungen durch Informationskampagnen, Schulungen und groß angelegte Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in Diagnostik und Sterblichkeit akuter Koronarsyndrome nicht aufgehoben werden [Hansen KW, et al. BMJ Open 2015; 5: e007785; Khera S, et al. JACC 2015; 66: 1961–72]. Diese Tatsache wird heute vor allem pathophysiologisch erklärt.

Bei Frauen sind neben höherem Alter und Komorbidität sowie weniger spezifischen bzw. „atypischen“ Symptomen häufiger NSTEMIs, Koronar-Dissektionen und nicht-obstruktive KHK mit Plaque-Erosion, mikrovaskuläre Veränderungen, hypertensive Herzerkrankungen, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie u. a. als bei Männern zu beobachten. Mittlerweile werden in groß angelegten Studien zur Erforschung dieser und anderer kardiovaskulärer Erkrankungsbilder immer mehr Frauen eingeschlossen. Der Frauenanteil stieg in randomisierten kontrollierten Studien zwischen 1970 und 2006 von 9 auf 41 % [Melloni C, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3: 135–42]. Studien, die aus öffentlicher Hand finanziert werden, müssen heute allfällige Geschlechtsunterschiede statistisch robust nachweisen können und im Falle von Medikamentenstudien gründliche geschlechtsspezifische Analysen zu Pharmakokinetik und -dynamik enthalten.

Zur kardiovaskulären Prävention stehen mittlerweile geschlechtsspezifische Modelle zur Risikobewertung zur Verfügung [www.heartscore.org/de], deren systematische Anwendung mit allen adäquaten Konsequenzen von einer modernen Präventivmedizin gefordert werden muss. Nicht zuletzt dadurch konnte in den vergangenen Jahren in den USA bereits eine nahezu vollständige Angleichung der kardiovaskulären Mortalität von Männern und Frauen im Jahre 2011 von etwa

390/1000 erreicht werden [Mozzafarian D, et al. Circulation 2015; 131: e29–322]. Dieser eindeutige Trend legt nahe, dass in der Gefäßmedizin bereits erfolgreich und genügend „gegendert“ wird.

■ 2. Kontroverse: Welche ist die optimale Therapie des Patienten mit Claudicatio intermittens?

Natürlich die endovaskuläre Therapie – die neuen Studien zeigen es (Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger, Neue Wiener Privatklinik)

Die Inzidenz der PAVK in der Bevölkerung bei >65-Jährigen liegt bei > 18 %, die meisten Patienten sind bezüglich einer Claudicatio-Symptomatik jedoch asymptomatisch. Die Prognose von PAVK-Patienten wird vornehmlich durch deren Risiko für Myokardinfarkt und Insult bestimmt. PAVK-spezifische Komplikationen wie kritische Beinischämie und Amputation sind hierzu vergleichsweise selten. Alle Patienten mit PAVK benötigen daher „best medical treatment“, zusätzlich ist bei asymptomatischen Patienten und Patienten mit leichter Claudicatio ein systematisches Gehtraining indiziert. Dies verbessert nicht nur die Gehleistung der Patienten, sondern vor allem auch die Stoffwechselsituation und damit das kardiovaskuläre Risiko.

Liegt jedoch eine schwere Claudicatio-Symptomatik mit sehr kurzer Gehstrecke vor („life-style limiting“), so sollte der Patient hinsichtlich der Möglichkeit einer endovaskulären Therapie evaluiert werden. Im Bereich der Beckenarterie zeigte der Dutch Iliac Stent-Trial bereits im Jahr 1998 gute morphologische und klinische Ergebnisse nach Ballon-Angioplastie und auch Stentimplantation. In neuen Studien wie der Bravissimo-Studie konnte eine weitere Verbesserung der Offenheitsraten 2 Jahre nach Intervention mit 88 % gezeigt werden. Diese exzellenten Ergebnisse fanden sich sowohl bei einfachen TASC-A- und -B-Läsionen als auch nach der Behandlung von komplexen TASC-C- und -D-Läsionen. In der Beckenstrombahn sollte daher bei symptomatischen Patienten mit Lebensstil-limitierender Claudicatio als Therapie der Wahl die PTA mit Stentimplantation erwogen werden.

In der Oberschenkelarterie sind die Ergebnisse hinsichtlich Offenheitsraten nach Ballonangioplastie in Abhängigkeit von der Länge des Behandlungssegmentes traditionell weniger überzeugend. Bei Läsionen über 4 cm Länge ist mit einer Einjahres-Rezidivrate von > 50 % zu rechnen. Durch den Einsatz von Nitinol-Stents konnten diese Ergebnisse verbessert werden, gleichzeitig konnte eine anhaltende Verbesserung der Gehstrecke auf dem Laufband nach zwei Jahren von 300–400 % gezeigt werden. In den vergangenen Jahren konnten diese Ergebnisse durch den Einsatz Paclitaxel-beschichteter Ballone (DEB) und beschichteter Stents (DES) weiter verbessert werden. Aktuelle Studien wie die in.PACT SFA-, die LEVANT-2- und die Zilver-PTX-Studie zeigten TLR-Raten von lediglich knapp 10 % nach 1–2 Jahren und Rezidivraten von 10–20 % in diesem Zeitraum. Durch den Einsatz dieser Techniken kann daher die morphologische und klinische Offenheit nach Intervention im Oberschenkelbereich optimiert werden, dies rechtfertigt einen großzügigen Einsatz der endo-

vaskulären Therapie im Oberschenkelbereich bei Claudicatio-Patienten.

Zusammenfassend können im Bereich der Becken- und Oberschenkel Schlagader Patienten mit Lebensstil-limitierender Claudicatio heute in vielen Fällen erfolgreich und anhaltend zufriedenstellend durch die endovaskuläre Therapie behandelt werden, „best-medical treatment“ und Gehtraining stellen jedoch nicht konkurrierende, sondern ergänzende Behandlungsmodalitäten dar.

Das Gehtraining ist in den meisten Fällen ausreichend

(Prim. Dr. Johannes Schuh, Ärztl. Leiter im Gesundheitsresort Königsberg, Ärztl. Direktor im Lebens.Med Zentrum Bad Erlach)

Die Claudicatio intermittens als symptomatische Form der PAVK führt zu einer gravierenden Einschränkung der Lebensqualität und weist eine hohe Mortalität auf. Dahingehend richtet sich auch die Therapie: Verbesserung der lokalen Symptomatik und damit der Lebensqualität sowie eine positive Beeinflussung der Mortalität.

In vielen Studien konnte die Wirksamkeit des Gehtrainings als Kombinationstherapie mit der interventionellen Therapie [Bondke, VASA 2011; Kruidenier, J Vasc Intervent Radiol 2011], aber auch als Alternative zur Stent-PTA [CLEVER, JACC 2015] gezeigt werden.

In einer retrospektiven Untersuchung konnte neben der Morbiditätsverbesserung auch eine Reduktion der Mortalität durch supervidiertes Gehtraining bei Patienten mit PAVK nachgewiesen werden [Sakamoto, Circ J 2009]. In einigen Studien (MIMIC 2008, ERASE Trial AHA 2013) zeigte sich allerdings ein deutlicher Vorteil der Stent-PTA im Vergleich zum Gehtraining. Bei genauer Betrachtung der „Trainingsdosis“ in diesen Untersuchungen zeigt sich allerdings, dass die von den Guidelines vorgeschlagenen Empfehlungen zum strukturierten Gehtraining häufig nicht eingehalten werden. Anstatt der empfohlenen drei Einheiten pro Woche wurde zum Teil nur 1x/4 Wochen trainiert (Man stelle sich eine Stent-Interventionsstudie vor, bei der das T-ASS mit nur 10–20 mg dosiert wird)! Eine ähnliche „Unterdosierung“ findet sich auch in der Look-AHEAD-Studie [NEJM 2013], bei der die Wirksamkeit der Trainingstherapie bei DMT2-Patienten untersucht wurde. Auch diese Studie hatte einen negativen Ausgang.

Von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit einer Therapie ist die richtige Dosierung. Dies gilt nicht nur für Medikamente, sondern selbstverständlich auch für die medizinische Trainingstherapie und das Gehtraining bei Gefäßpatienten. Zu beachten sind Trainingshäufigkeit (mind. 3x/Woche), Trainingsdauer (30–60 min) und die Intensität (bei PAVK-Patienten Intervallbelastung bis an die Claudicatio-Schmerzen heran). Um dies alles im gewünschten und dann auch wirkamen Ausmaß durchzuführen, ist ein supervidiertes Gehtraining der alleinigen Empfehlung, „mehr zu gehen“, eindeutig vorzuziehen [Gommans, Eur J Vasc Endo Surg 2014].

Es steht außer Zweifel, dass das Gehtraining eine hochwirksame und gut etablierte Therapie der PAVK im Stadium I und II

ist. Aus diesem Grund ist es von allen wichtigen Gesellschaften mit dem höchsten Evidenzlevel empfohlen (AHA, ESC, TASC II, S3-Leitlinie).

Warum gelingt es trotz des hohen Evidenzgrades und der eindeutig belegten Wirksamkeit immer noch zu wenig, das supervidierte Gehtraining entsprechend konsequent anzuwenden?

Um die positiven Effekte nützen zu können, brauchen wir neben der stationären Anschlussbehandlung (Rehabilitation, Gefäßkur) einfach zugängliche, ambulante Strukturen, wo Gefäßsport professionell vermittelt wird. Es genügt eben NICHT, den Patienten nur zu sagen: „Gehen’S halt a bisserl mehr!“ – Das „Wie“ und das „Wo“ sind entscheidend!

■ 3. Kontroverse: Ist die medikamentöse Therapie der venösen Insuffizienz sinnvoll?

Ja – das hilft ja den Patienten

(Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Mlekusch, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Wien)

Venenerkrankungen wie die Varikose, die chronische venöse Insuffizienz (CVI) und das postthrombotische Syndrom zählen in unserer Gesellschaft zu häufigen ernstzunehmenden Erkrankungen, die unbehandelt zu pathologischen Veränderungen der regionalen Hämodynamik mit potentieller Progression in schwerere Krankheitsstadien führt.

Die Behandlungsoptionen gliedern sich in die sogenannten Allgemeinmaßnahmen wie der Vermeidung von langen Steh- und Sitzepisoden, sowie häufige Hochlagerung der betroffenen Extremitätenabschnitte und vermehrte Bewegung.

Neben einer Kompressionstherapie ist auch eine mannigfaltige medikamentöse Pharmaka-Palette verfügbar. Angesichts der Fülle der zur Verfügung stehenden Präparaten stellt sich die Frage, ob und welche Therapie auch tatsächlich empfehlenswert ist.

Die pathophysiologische Grundlage der meisten Venenerkrankungen ist die venöse Hypertonie, die strukturelle Veränderungen der Gefäßwand und des umgebenden Gewebes bedingen. Ein zentraler Prozess hierbei ist eine chronische Entzündungsreaktion.

Eine orale medikamentöse Therapie mit venoaktiven Substanzen ist grundsätzlich für alle Venenpatienten in allen Stadien geeignet. In den Stadien C0 und C1 kann hierbei in Form einer repetitiven Kur beispielsweise bei Hitzeperioden der symptomatische Ausprägungsgrad günstig beeinflusst werden. In Stadien ab C2 ist eine Therapie als Ergänzung zur Kompressionstherapie zu verstehen.

Die Wirkweise der verschiedenen Venentherapeutika ist nicht sehr homogen. Allen gemein ist jedoch ein antiinflammatorischer Effekt, der zu einer Linderung der Venensymptomatik beitragen soll. Für manche dieser Präparate liegen Placebo-kontrollierte Studienergebnisse vor, in denen positive Wirkungen auf die venöse Physiologie bestätigt wurden. Eine klare Evidenz existiert für MPFF (Daflon®). Effektive Linderung

venöser Stauungssymptome, Verbesserung des Lymphabflusses, reduzierte Leukozytenaktivierung und eine beschleunigte Heilung venöser Ulzera sind die Grundlage für eine Klasse-Ib-Empfehlung für den Einsatz von MPFF. Für alle übrigen systemisch wirksamen Venenpräparate konnte dieser Effekt nicht überzeugend gezeigt werden.

Nein – das hilft nur der Pharmaindustrie (Univ.-Prof. Prim. Dr. Mirko Hirschl, Leiter der Angiologischen Ambulanz, Hanusch-Krankenhaus Wien)

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass gemäß der CEAP-Klassifikation mehr als die Hälfte der Menschen keine oder nur minimale Zeichen einer venösen Insuffizienz zeigen (C0 bzw. C1). 3,3 % weisen eine höhergradige CVI auf und 0,7–1% erkranken an einem Ulkus.

In meist Pharmaindustrie-gesponserten Studien werden Beeinflussung unspezifischer Symptome wie Kribbeln, Brennen, Schmerzen oder Muskelkrämpfe, Gefühl von Schwellung und Pochen, juckende Haut, unruhige und müde Beine als Parameter der Effizienz einer Therapie verwendet. Solche unspezifischen Symptome machen Menschen mit klinisch komplett gesunden Beinen oder minimalen Veränderungen wie z. B. Besenreiservarizen zu „Venenpatienten“, die von einer Pharmakotherapie profitieren sollen. Warum diese Beschwerden etwas mit einer Venenerkrankung zu tun haben, bleibt unklar. Im Stadium C0 und C1 finden sich nämlich selten Refluxes – und venöse Beschwerden sollten ja durch eine pathologische venöse Hämodynamik bedingt sein.

Die erwähnten Symptome korrelieren auch nicht mit Vorhandensein und Ausdehnung von Refluxen und auch nicht mit der Ausprägung von Varizen. Diese Parameter sind somit als Endpunkte zur Beurteilung der Wirkung einer Therapie ungeeignet. Es gibt auch keine auf methodisch einwandfreien Studien beruhende Daten, die zeigen, dass die Einnahme von Venenpharmaka die Progredienz der CVI verlangsamt oder aufhält. Solche Studien müssten ja über Jahrzehnte angelegt sein. Auch neuere, gut konfigurierte Studien haben nur eine kurze Beobachtungszeit von einigen Monaten. Die erzielten Effekte beziehen sich ebenfalls nur auf Verbesserungen von Symptom scores (beruhend auf vorher beschriebenen Parametern) – Daten für objektive Messparameter wie z. B. Refluxausdehnungen oder volumetrische Messungen gibt es nicht.

In höhergradigen Stadien der CVI, z. B. bei der Heilung von Ulzerationen, sind Prostaglandine und Pentoxifyllin zumindestens gleich wirksam wie die klassischen Venenpharmaka, z.B. MPFF. Für MPFF wurden 5 Studien meta-analysiert. Insgesamt ergibt sich ein positiver Effekt – es fällt aber auf, dass die größte Studie keinen additiven Benefit von MPFF zur Kompressionstherapie zeigen konnte, vermutlich, weil in beiden Gruppen die Adhärenz der Kompressionstherapie mit 88 % gleich und ausgezeichnet war.

Die Prävalenz von Varizen entspricht etwa der Prävalenz der Hyperlipidämie. Rezente Meta-Analysen für Patienten mit Varizen und CVI umfassen wenige tausend Patienten, für die Hyperlipidämie fast 200.000 Patienten. Insgesamt ist somit die Evidenz für Therapien bei CVI gering. Es finden sich

auch in allen rezenten Guidelines niedrige Empfehlungsgrade.

Zusammenfassend bieten Venenpharmaka zwar kaum Nachteile für die Patienten (außer eventuell abnehmender Medikamentenadhärenz mit zunehmender Zahl der eingenommenen Pillen), eindeutig belegte Vorteile für die Patienten fehlen jedoch.

Pharmaindustrie-gesponserte Publikationen suggerieren eine nicht durch harte Daten belegte prophylaktische Wirkung von Venenpharmaka, vor allem in der großen Gruppe der Menschen mit keinen oder nur geringen klinischen Zeichen einer venösen Insuffizienz.

Auch in klinisch relevanteren Stadien ist die Datenlage schlecht – entsprechend niedrig sind die Evidenzgrade in fast allen Guidelines.

■ 4. Kontroverse: Kann ich die neuen Antikoagulantien auch bei Malignompatienten mit venöser Thromboembolie verwenden?

Ja – sie sind wirksam und sicher (Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Em. Vorstand der Ersten Inneren Abteilung, KH Wiener Neustadt)

Zwischen malignen Erkrankungen und venösen Thromboembolien (VTE) besteht eine in mehrfacher Hinsicht wichtige Assoziation. Patienten mit malignen Erkrankungen haben ein 4–6-fach höheres Risiko für VTE. Bei symptomatischer VTE oder einem VTE-Rezidiv kommt es zu einer signifikanten Reduktion des Überlebens von Karzinompatienten. VTE-Rezidive sind bei Karzinomen etwa 3x häufiger. Es kommt daher einer adäquaten Antikoagulantientherapie bei Karzinompatienten besondere Bedeutung zu. Niedermolekulare Heparine (NMH) wurden in 10 Studien (3240 Karzinompatienten) mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen. Die vorliegenden Meta-Analysen werden durch 2 große Studien (CLOT, 2003 und CATCH, 2014) dominiert. Mit NMH kam es zu einem signifikant geringeren Rezidiv-Risiko von VTE gegenüber VKA. Die NMH waren somit wirksamer, es sollte aber betont werden, dass sie nicht sicherer als VKA waren. Aufgrund dieser Ergebnisse werden NMH in mehreren internationalen Guidelines als die Therapie der Wahl bei VTE und bei karzinomassoziierten VTE empfohlen. Es ist allerdings kritisch anzumerken, dass die VTE-Rezidivrate in den VKA-Gruppen 12,6 % betrug, während die VTE-Rezidive in den NOAK-Studien (siehe unten) nur 5,5 % betrugen. Es ist somit die Wirksamkeit in den „Comparator“-Gruppen (VKA) einerseits in den NMH-Studien und andererseits in den NOAK-Studien hochsignifikant unterschiedlich. Dieser Unterschied war bei der Sicherheit (schwere Blutungen) mit 6,1 % vs. 4,0 % nicht so deutlich ausgeprägt.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) vs. VKA in der Therapie karzinomassoziiierter VTE

Es gibt bisher nur Ergebnisse von Subgruppenanalysen (etwa 1100 Patienten). Die Ergebnisse lassen sich so zusammenfas-

sen, dass sich in den DOAK-Gruppen (im Vergleich zu VKA) ein nicht-signifikanter Trend zugunsten der DOAKs sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch Sicherheit gezeigt hat.

DOAKs vs. NMH

Es liegen derzeit noch keine Studien im Hinblick auf diese beiden interessanten Therapiemöglichkeiten vor. In indirektem „Network Comparison“ zeigten sich eine vergleichbare Wirksamkeit und ein nicht-signifikanter Trend für größere Sicherheit von DOAKs. Wohl auch unter Berücksichtigung dieser positiven Ergebnisse laufen derzeit prospektive Studien, in denen DOAKs mit NMH verglichen werden (Hokusai VTE-Cancer Study). In dieser Studie ist auch eine längere Therapiedauer von 12 Monaten (gegenüber 6 Monaten in den bisher vorliegenden Untersuchungen) vorgesehen. Es wäre wünschenswert, eine derartige Langzeittherapie mit Tabletten (und nicht mit täglichen subkutanen Injektionen) durchführen zu können.

Nein – da gibt es noch zuwenig Daten (Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizini- sche Universität Wien)

Das Management von Malignompatienten mit einer venösen Thromboembolie (VTE) unterscheidet sich wesentlich vom Thrombosepatienten ohne Malignom.

Krebspatienten mit einer Venenthrombose oder Pulmonalembolie haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für eine Rezidivthrombose, sondern gleichzeitig auch ein hohes Blutungsrisiko. Im Fall einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist das Rezidivrisiko von Malignompatienten während eines Jahres 3× höher als das von Patienten mit venöser Thromboembolie ohne maligne Grunderkrankung. Das Blutungsrisiko von Tumorpatienten während der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist doppelt so hoch als das von Patienten ohne maligne Erkrankung.

Aufgrund dieses hohen Rezidiv- und Blutungsrisikos wurden alternative Konzepte für die Behandlung von Venenthrombosen und Pulmonalembolie bei Malignompatienten entwickelt. Niedermolekulares Heparin stellt die Standardbehandlung der tiefen Venenthrombose und/oder der hämodynamisch stabilen Pulmonalembolie dar. Eine therapeutische Dosis soll für einen Monat beibehalten werden, danach folgt eine Reduktion auf ca. 75 % der Initialdosis.

Das Vorliegen einer Tumorerkrankung war zwar kein Ausschlusskriterium in den Phase-III-Studien mit direkten ora-

len Antikoagulantien (DOAK) für die Behandlung der VTE, dennoch war der Anteil von Tumorpatienten in allen Studien gleichermaßen niedrig (3,4 % in den mit DOAK behandelten Gruppen). Grund dafür waren die internationalen Empfehlungen, Tumorpatienten nicht mit Vitamin-K-Antagonisten zu behandeln. Die Möglichkeit, dass Tumorpatienten diese Therapieform erhalten könnten, war jedoch bei einem allfälligen Einschluss in die Studien gegeben. Nicht nur war die Patientenzahl deshalb gering, es kann auch davon ausgegangen werden, dass es sich bei den in die Studien dennoch eingeschlossenen Tumorpatienten um ein selektives Kollektiv handelte.

Die optimale Dauer der Antikoagulantientherapie beim Malignompatienten ist grundsätzlich nicht geklärt. In den Studien mit niedermolekularem Heparin betrug die maximale Behandlungsdauer 6 Monate, wobei der Vorteil der Behandlung mit niedermolekularem Heparin im Hinblick auf eine niedrigere Rezidivrate vor allem in den ersten 3 Monaten zu sehen war. Danach war das Rezidivrisiko in beiden Gruppen gering. Nach 6 Monaten gibt es überhaupt keine Daten aus kontrollierten Studien. In den Langzeitstudien mit DOAK war der Anteil der Patienten mit aktiven Malignomen verschwindend gering, sodass hier überhaupt keine Schlussfolgerung über Wirksamkeit und Sicherheit gezogen werden kann.

Patienten mit einer malignen Erkrankung erhalten oftmals Medikamente, die starke Induktoren oder Inhibitoren des P-Glykoproteins sind oder über Cytochrom-P metabolisiert werden. Hierdurch können sich klinisch relevante Wechselwirkungen mit den DOAK ergeben. Konzepte für den Umgang mit DOAK bei Malignompatienten mit einer VTE und einer Thrombopenie gibt es aufgrund fehlender Daten keine.

Daten für die Effektivität und Sicherheit von DOAK zur Behandlung der venösen Thromboembolie bei Tumorpatienten gelten demnach als wenig robust. In den internationalen Empfehlungen wird deshalb die Verwendung dieser Substanzen für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen oder Pulmonalembolien bei einer malignen Grunderkrankung nicht empfohlen.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Erich Minar

*Abteilung Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien*

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at

Jetzt können noch mehr Patienten von **ELIQUIS®** profitieren

**JETZT
ZUGELASSEN UND
RÜCKERSTATTET (RE1)
zur Behandlung von TVT und LE
und zur Prophylaxe von rezidivierenden
TVT und LE bei Erwachsenen^{1*}**

Prophylaxe von Schlaganfällen/
systemischen Embolien bei
Patienten mit nicht-valvulärem VHF

Behandlung von tiefen
Venenthrombosen (TVT)

Behandlung von
Lungenembolien (LE)

Prophylaxe venöser
Thromboembolien (VTE)
nach elektiven
Hüftgelenkersatzoperationen

Prophylaxe von rezidivierenden
tiefen Venenthrombosen (TVT)
und Lungenembolien (LE)

Prophylaxe venöser
Thromboembolien (VTE)
nach elektiven
Kniegelenkersatzoperationen

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



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

* 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: Februar 2015 EUAPI759 EU-016-15/1/17.02.2015 www.eliquis.at

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



News-Screen

S. Steiner

Aus der Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

■ Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection

Piazza G et al. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1382–92.

Abstract

Objectives: This study conducted a prospective, single-arm, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis, using the EkoSonic Endovascular System (EKOS, Bothell, Washington).

Background: Systemic fibrinolysis for acute pulmonary embolism (PE) reduces cardiovascular collapse but causes hemorrhagic stroke at a rate exceeding 2%.

Methods: Eligible patients had a proximal PE and a right ventricular (RV)-to-left ventricular (LV) diameter ratio ≥ 0.9 on chest computed tomography (CT). We included 150 patients with acute massive ($n = 31$) or submassive ($n = 119$) PE. We used 24 mg of tissue-plasminogen activator (t-PA) administered either as 1 mg/h for 24 h with a unilateral catheter or 1 mg/h/catheter for 12 h with bilateral catheters. The primary safety outcome was major bleeding within 72 h of procedure initiation. The primary efficacy outcome was the change in the chest CT-measured RV/LV diameter ratio within 48 h of procedure initiation.

Results: Mean RV/LV diameter ratio decreased from baseline to 48 h post-procedure (1.55 vs. 1.13; mean difference, -0.42 ; $p < 0.0001$). Mean pulmonary artery systolic pressure (51.4 mm Hg vs. 36.9 mm Hg; $p < 0.0001$) and modified Miller Index score (22.5 vs. 15.8; $p < 0.0001$) also decreased post-procedure. One GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)-defined severe bleed (groin hematoma with transient hypotension) and 16 GUSTO-defined moderate bleeding events occurred in 15 patients (10%). No patient experienced intracranial hemorrhage.

Conclusions: Ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis decreased RV dilation, reduced pulmonary hypertension, decreased anatomic thrombus burden, and minimized intracranial hemorrhage in patients with acute massive and submassive PE. (A Prospective, Single-arm, Multi-center Trial of EkoSonic® Endovascular System and Activase for Treatment of Acute Pulmonary Embolism (PE) [SEATTLE II]; NCT01513759).

und submassiver Pulmonalembolie untersucht. Unter Therapie konnte eine Verminderung der rechtsventrikulären Dilatation (gemessen als Ratio zwischen den Diametern des rechten und linken Ventrikels) und des pulmonal-arteriellen systolischen Drucks festgestellt werden. Insgesamt wurden eine schwerwiegende, sowie 16 moderate Blutungen nach GUSTO-Kriterien beobachtet. Eine intrakraniellen Blutung trat nicht auf.

Praxisrelevanz

Diese nicht-kontrollierten Studienergebnisse zeigen, dass die niedrigdosierte lokale, ultraschallgestützte Fibrinolyse mittels Lysekatheter eine vielversprechende Behandlungsoption bei massiver bis submassiver Pulmonalembolie sein könnte. Ein möglicher Vorteil könnte eine geringere Blutungsrate im Vergleich zur systemischen Lyse sein. Vor einer Umsetzung in die Praxis sind aber auch hier randomisierte Vergleichsstudien erforderlich.

◆ ◆ ◆

■ Long-Term Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial

Williams B, et al. *Lancet* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Optimal drug treatment for patients with resistant hypertension is undefined. We aimed to test the hypotheses that resistant hypertension is most often caused by excessive sodium retention, and that spironolactone would therefore be superior to non-diuretic add-on drugs at lowering blood pressure.

Methods: In this double-blind, placebo-controlled, crossover trial, we enrolled patients aged 18–79 years with seated clinic systolic blood pressure 140 mm Hg or greater (or ≥ 135 mm Hg for patients with diabetes) and home systolic blood pressure (18 readings over 4 days) 130 mm Hg or greater, despite treatment for at least 3 months with maximally tolerated doses of three drugs, from 12 secondary and two primary care sites in the UK. Patients rotated, in a preassigned, randomised order, through 12 weeks of once daily treatment with each of spironolactone (25–50 mg), bisoprolol (5–10 mg), doxazosin modified release (4–8 mg), and placebo, in addition to their baseline blood pressure drugs. Random assignment was done via a central comput-

Kommentar

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurde die Wirksamkeit einer lokalen ultraschallgestützten niedrigdosierten Thrombolysetherapie mittels Katheter (EkoSonic Endovascular System/EKOS) bei 150 Patienten mit akuter massiver

er system. Investigators and patients were masked to the identity of drugs, and to their sequence allocation. The dose was doubled after 6 weeks of each cycle. The hierarchical primary endpoints were the difference in averaged home systolic blood pressure between spironolactone and placebo, followed (if significant) by the difference in home systolic blood pressure between spironolactone and the average of the other two active drugs, followed by the difference in home systolic blood pressure between spironolactone and each of the other two drugs. Analysis was by intention to treat. The trial is registered with EudraCT number 2008-007149-30, and ClinicalTrials.gov number, NCT02369081.

Findings: Between May 15, 2009, and July 8, 2014, we screened 436 patients, of whom 335 were randomly assigned. After 21 were excluded, 285 patients received spironolactone, 282 doxazosin, 285 bisoprolol, and 274 placebo; 230 patients completed all treatment cycles. The average reduction in home systolic blood pressure by spironolactone was superior to placebo (-8.70 mm Hg [95% CI -9.72 to -7.69]; $p < 0.0001$), superior to the mean of the other two active treatments (doxazosin and bisoprolol; -4.26 [-5.13 to -3.38]; $p < 0.0001$), and superior when compared with the individual treatments; versus doxazosin (-4.03 [-5.04 to -3.02]; $p < 0.0001$) and versus bisoprolol (-4.48 [-5.50 to -3.46]; $p < 0.0001$). Spironolactone was the most effective blood pressure-lowering treatment, throughout the distribution of baseline plasma renin; but its margin of superiority and likelihood of being the best drug for the individual patient were many-fold greater in the lower than higher ends of the distribution. All treatments were well tolerated. In six of the 285 patients who received spironolactone, serum potassium exceeded 6.0 mmol/L on one occasion.

Interpretation: Spironolactone was the most effective add-on drug for the treatment of resistant hypertension. The superiority of spironolactone supports a primary role of sodium retention in this condition.

Kommentar

Das Thema der therapieresistenten arteriellen Hypertonie hat in den vergangenen Jahren insbesondere durch die renale Denervation verstärkt Aufmerksamkeit erlangt. Nach den ernüchternden Studienergebnissen dieser invasiven Therapieform wurden nun in dieser von der British Heart Foundation und National Institute for Health Research geförderten Studie verschiedene medikamentöse Therapieregime (Aldosteronblocker Spironolacton, Alphablocker Doxazosin, Betablocker Bisoprolol und Placebo) untersucht. Insgesamt wurden in die Untersuchung 335 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen, die jeweils über zwölf Wochen in aufeinanderfolgenden Zyklen mit den vier Therapiekonzepten behandelt wurden. Die Wirksamkeit wurde mittels häuslicher Selbstmessungen erfasst, wobei sich hier eine Überlegenheit der Therapie mit Spironolacton gegenüber Placebo aber auch gegenüber Doxazosin und Bisoprolol zeigte. Die Autoren sehen daher ihre Hypothese bestätigt, dass bei „therapieresistenter Hypertonie“ der Zustand der Natriumretention eine zentrale Rolle spielt und daher eine zusätzliche Therapie mit Spironolacton besonders erfolgversprechend ist.

Praxisrelevanz

Bei Patienten mit weiterhin erhöhten Blutdruckwerten trotz Therapie mit drei oder mehr Blutdrucksenkern empfiehlt sich unter Kontrolle der Elektrolyt- und Nierenretentionsparameter eine zusätzliche Gabe von Spironolacton. Wie weit die Studienergebnisse auch Eingang in aktuelle Leitlinien finden werden, bleibt abzuwarten.



■ Risk of Stroke at the Time of Carotid Occlusion

Yang C et al. JAMA Neurol 2015; 72: 1261–7.

Abstract

Importance: Many patients with asymptomatic carotid stenosis are offered carotid stenting for the prevention of carotid occlusion. However, this treatment may be inappropriate if the risk of stroke is low at the time of occlusion and with intensive medical therapy.

Objectives: To determine the risk resulting from progression to occlusion among patients with asymptomatic carotid stenosis and to assess the role of severity of carotid stenosis or the presence of contralateral occlusion as factors that may predict the risk of stroke or death after occlusion of a previously asymptomatic carotid stenosis.

Design, Setting, and Participants: We conducted a retrospective analysis of data collected from patients at the Stroke Prevention Clinic of Victoria Hospital from January 1, 1990 (when annual surveillance with carotid ultrasonography first began), through December 31, 1995, or the Stroke Prevention at University Hospital from January 1, 1995, through December 31, 2012. The last date of follow-up was August 26, 2014.

Exposures: A new carotid occlusion during annual monitoring with carotid duplex ultrasonography (index occlusion).

Main Outcomes And Measures: Ipsilateral stroke or transient ischemic attack, death from ipsilateral stroke, or death from unknown cause.

Results: Among 3681 patients in our clinic database with data on sequential annual carotid ultrasonographic examinations during the study period, 316 (8.6%) were asymptomatic before an index occlusion that occurred during observation. Most of the new occlusions (254 of 316 [80.4%]) occurred before 2002, when medical therapy was less intensive; the frequency decreased by quartile of years ($p < 0.001$, χ^2 test). Only 1 patient (0.3%) had a stroke at the time of the occlusion, and only 3 patients (0.9%) had an ipsilateral stroke during follow-up (all before 2005). In Kaplan-Meier survival analyses, neither severity of stenosis ($p = 0.80$, log-rank test) nor contralateral occlusion ($p = 0.73$) predicted the risk of ipsilateral stroke or transient ischemic attack, death from stroke, or death from unknown cause at a mean (SD) follow-up of 2.56 (3.64) years. In Cox proportional hazards regression analyses, only age ($p = 0.02$), sex ($p = 0.01$), and carotid plaque burden ($p = 0.006$) significantly predicted risk of those events.

***Conclusions and Relevance:** The risk of progression to carotid occlusion is well below the risk of carotid stenting or endarterectomy and has decreased markedly with more intensive medical therapy. Preventing carotid occlusion may not be a valid indication for stenting.*

Kommentar

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose analysiert, bei denen jährliche Verlaufultraschallkontrollen durchgeführt wurden. Es wurde das Risiko eines Fortschreitens der Stenose bis zur Gefäßokklusion sowie das damit verbundenen Insultrisiko erhoben. Bei 316 aller Patienten (8,6 %) kam es im Beobachtungszeitraum zum Verschluss der A. carotis interna, wobei der Großteil dieser Ereignisse vor dem Jahre 2002 aufgetreten war. Die Autoren führen dies auf eine verbesserte kardiovaskuläre Sekundärprophylaxe bei diesem Patientenkollektiv zurück. Nur ein Patient (0,3 %) präsentierte sich zum Zeitpunkt des Verschlusses mit einem Insult, drei weitere (0,9 %) hatten einen Insult im gesamten Beobachtungszeitraum. Alle ischämischen Ereignisse traten vor 2005 auf.

Praxisrelevanz

Entsprechend dieser Studiendaten erscheint das Risiko einer folgenden Okklusion einer asymptomatischen Karotisstenose unter optimaler kardiovaskulärer Sekundärprophylaxe gering. Weiters dürfte auch das zerebrovaskuläre Insultrisiko bei Verschlussentwicklung niedrig sein. Damit wird die prophylaktische Revaskularisation von asymptomatischen Karotisstenosen zur Verhinderung eines Verschlusses in Frage gestellt. Für eine abschließende Stellungnahme sollten aber auch hier laufende randomisierte Studien, die eine konservative Therapie bestehend aus optimierter Pharmakotherapie mit interventioneller oder gefäßchirurgischer Intervention vergleichen, abgewartet werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Abteilung für Interventionelle Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 25

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten, Eliquis 5 mg Filmtabletten: Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, 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 × H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). 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 Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie 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:** 09/2015. **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.**

TVT/PE: Orale Single-Drug-Therapie im Fokus

Das NOAK Rivaroxaban zeigt versus der sequenziellen NMH/VKA-Therapie bei vergleichbarer Wirksamkeit eine signifikant geringere Rate an schweren Blutungen [1]. Auch bei der Hochrisikopopulation der onkologischen TVT/PE-Patienten [2] wurde ein klinischer Netto-Nutzen zugunsten von Rivaroxaban festgestellt.

„Epidemiologischen Studien [3] zufolge liegt die Inzidenz von venösen Thromboembolien (VTE) in den westlichen Industrieländern bei 0,75–2,69 pro 1000 Personen“, berichtet **Prof. Dr. Alexander G. G. Turpie**, McMaster University Hamilton, Kanada, bei einem ESC-Symposium [4] in London. „Etwa 500.000 Menschen versterben [5] jährlich in Europa an den Folgen eines thromboembolischen Ereignisses.“

Der zunehmende Einsatz der nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten nach VTE-Ereignissen, so Turpie. So sei beispielsweise mit dem NOAK Rivaroxaban eine orale Single-Drug-Therapie mit fixem Dosierschema möglich. „Die Substanz kann bei einer akuten tiefen Venenthrombose (TVT) oder bei hämodynamisch stabiler Lungenembolie (PE) vom ersten Tag an verabreicht werden“, präzisiert der kanadische Experte und ergänzt, dass diese „einfach anzuwendende orale Therapie unter bestimmten Voraussetzungen in Zukunft eine ambulante Behandlung ermöglichen könnte“. Auch in den international relevanten Leitlinien werden NOAK zunehmend berücksichtigt: So wird beispielsweise eine Therapie mit Rivaroxaban in den aktualisierten Leitlinien der ESC zu Pulmonalembolie [6] empfohlen.

46 % weniger schwere Blutungen [1]

Grundlage für die Zulassung von Rivaroxaban in den Indikationen Behandlung von TVT und PE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und PE waren

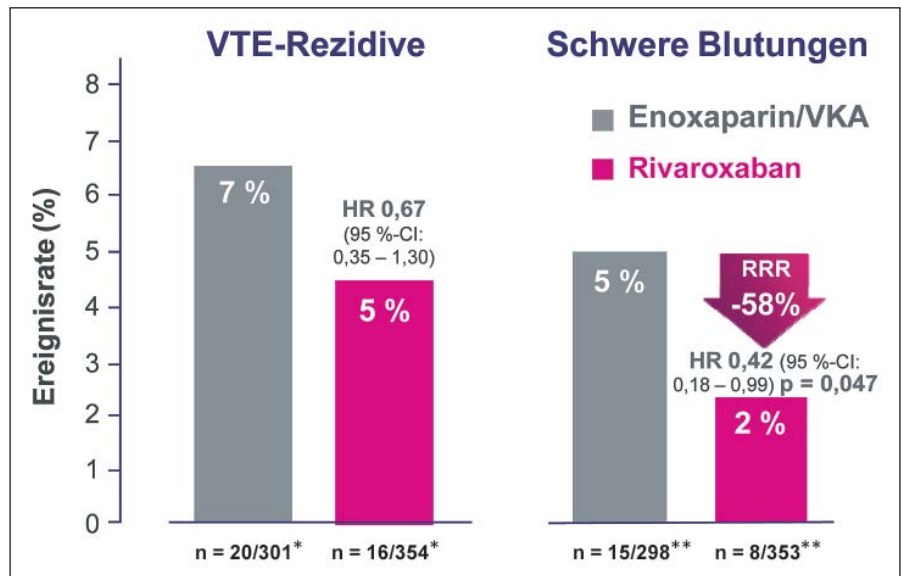


Abbildung 1: EINSTEIN: Gepoolte Analyse der Subgruppe der onkologischen Patienten. Mod. nach [2]. © Bayer Austria. RRR: relative Risikoreduktion; * basierend auf ITT-Population; ** basierend auf Safety-Population

die Ergebnisse des EINSTEIN-Studienprogramms. Sowohl in EINSTEIN DVT [7] als auch in EINSTEIN PE [8] wurde Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich für 21 Tage, gefolgt von 20 mg einmal täglich, im Vergleich zur Kombination aus einem niedermolekularen Heparin (NMH) initial überlappend bzw. später gefolgt von einem VKA zur Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe von TVT und PE untersucht. Aus der prädefinierten, gepoolten Analyse [1] mit über 8.000 Patienten geht zum einen die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit (rezidivierende TVT, nicht-tödliche oder tödliche PE) hervor, zum anderen konnte dargestellt werden, dass die Rate schwerer Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban signifikant, nämlich um 46 %, geringer als unter dualer NMH/VKA-Therapie war (40 vs. 72 Ereignisse, HR 0,54 [95%-CI 0,37–0,79], $p = 0,002$).

Prof. Dr. Stavros Konstantinides, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland, fasst in seinem Referat die Evidenz bezüglich eines Einsatzes von Rivaroxaban bei der klinisch relevanten VTE-Subgruppe der onkologischen Patienten zusammen (Abb. 1). „Diese haben ohnehin ein viermal höheres VTE-Risiko [9] als die Allgemeinbevölkerung und zudem gelten Malignom als negativer Outcomeprädiktor nach PE [10].“

Seit Veröffentlichung der CLOT-Studie [11] werden heute die allermeisten onkologischen VTE-Patienten mit Heparin anstelle von NMH/VKA behandelt. Dennoch wurden über 600 Patienten mit aktivem Tumor in den EINSTEIN-Studien dokumentiert und in einer eigenen Subgruppenanalyse [2] ausgewertet. Konstantinides beschreibt die Ausgangslage: „7,9 % der Patienten aus den EINSTEIN-DVT- [7] und EINSTEIN-PE-Studien [8] litten an einem aktiven Malignom, wobei 462 Patienten (5,6 %) einen aktiven Tumor zu Studienbeginn hatten und bei 193 Patienten (2,3 %) der Tumor im Laufe der Studien diagnostiziert wurde.“

Seit Veröffentlichung der CLOT-Studie [11] werden heute die allermeisten onkologischen VTE-Patienten mit Heparin anstelle von NMH/VKA behandelt. Dennoch wurden über 600 Patienten mit aktivem Tumor in den EINSTEIN-Studien dokumentiert und in einer eigenen Subgruppenanalyse [2] ausgewertet. Konstantinides beschreibt die Ausgangslage: „7,9 % der Patienten aus den EINSTEIN-DVT- [7] und EINSTEIN-PE-Studien [8] litten an einem aktiven Malignom, wobei 462 Patienten (5,6 %) einen aktiven Tumor zu Studienbeginn hatten und bei 193 Patienten (2,3 %) der Tumor im Laufe der Studien diagnostiziert wurde.“

Klinischer Netto-Nutzen für Rivaroxaban

Während die Rezidivrate bei Patienten ohne onkologische Erkrankung in beiden Behandlungsarmen bei 2 % lag, erlitten Patienten mit aktivem Tumor erwartungsgemäß häufiger Rezidive, so lag die Rezidivrate bei 5 % unter Rivaroxaban versus 7 % unter NMH/VKA [2]. „Schwere Blutungen traten unter Rivaroxaban sogar signifikant seltener auf“, betont Konstantinides und präzisiert: „Unter Rivaroxaban gab es bei acht onkologischen VTE-Patienten (2 %)

schwere Blutungen, verglichen mit 15 unter NMH/VKA (5,0 %; $p = 0,047$) [2], was einer relativen Risikoreduktion für schwere Blutungen unter Rivaroxaban von 58 % entspricht und den klinischen Netto-Nutzen zugunsten von Rivaroxaban auch in dieser Hochrisikopopulation unterstreicht.“

Literatur:

1. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al.; EINSTEIN Investigators. 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.
2. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1: e37–e46.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1580–90.
4. Translating European Society of Cardiology (ESC) Acute Pulmonary Embolism (PE) Guidelines into Clinical Practice. Symposium der Firma Bayer, 30.8.2015, ESC 2015, London, UK.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69, 3069a–3069k.
7. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
8. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–15.
10. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al.; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24–30.
11. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden et al.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53.

Fachkurzinformation siehe Seite 31.

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

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

Entgeltliche Einschaltung
L.A.T.MKT.10.2015.3138

16. Consensus Meeting

SPEZIELL AUCH FÜR
ALLGEMEINMEDIZINER!



DER AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ

Prävention kardialer Erkrankungen

Sa 23. Jänner 2016, 9.00–13.00 Uhr

Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien

Wissenschaftliche Leitung und Vorsitz:

Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher, Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

med Congress



ANMELDUNG: medCongress, Gabriele Rech, Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99

Die Teilnahme ist kostenlos. Anmeldung per Mail an office@medcongress.at.

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Zur 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 Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die gleichzeitig 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 gleichzeitig 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, Hämatoeme, 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. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **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:** 10 mg: Mai 2015; 15 mg/20 mg: Juli 2015. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.

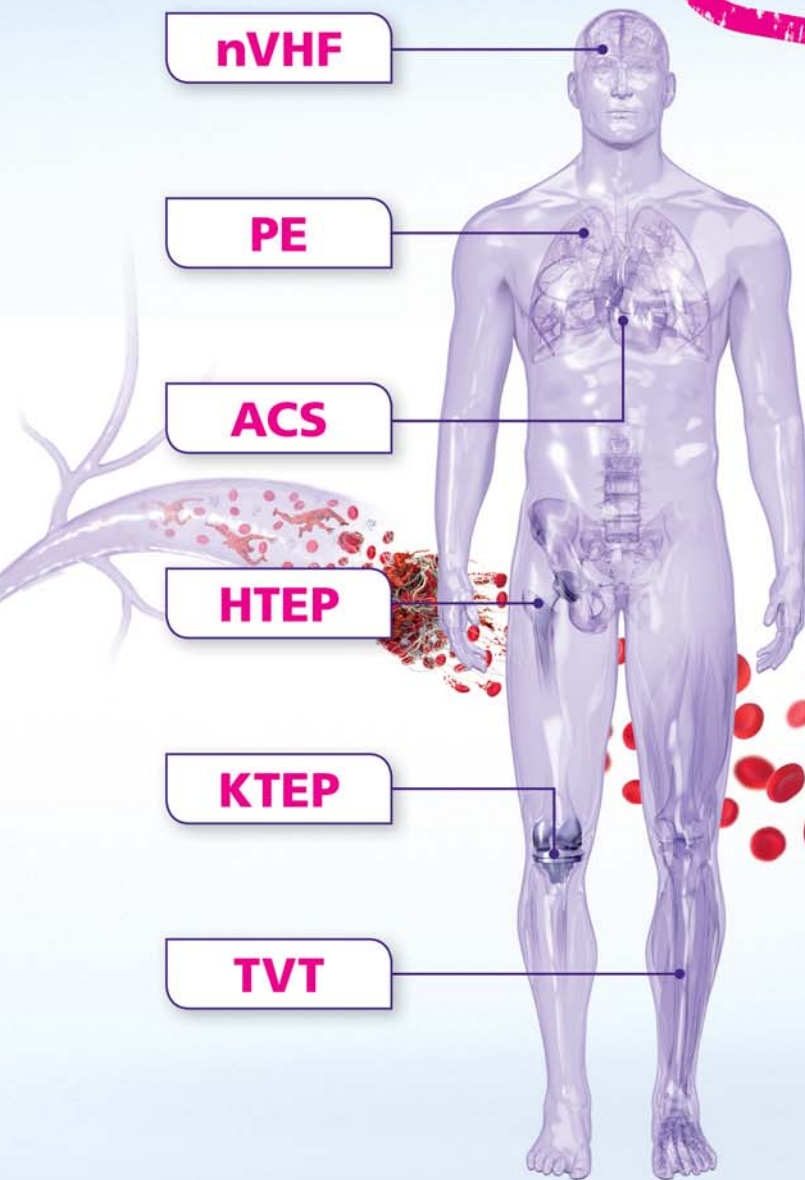
Xarelto 2,5 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

▼ 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, Natriumdodecylsulfat, 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 Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 anamnestischem 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 Nierenfunktionsseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die gleichzeitig 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 mit anderen Plättchenhemmern als Aspirin und Clopidogrel/Ticlopidin; bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die gleichzeitig 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 behandelt werden; 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, Hämatoeme, 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. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **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:** Mai 2015. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.



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 S. 31

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