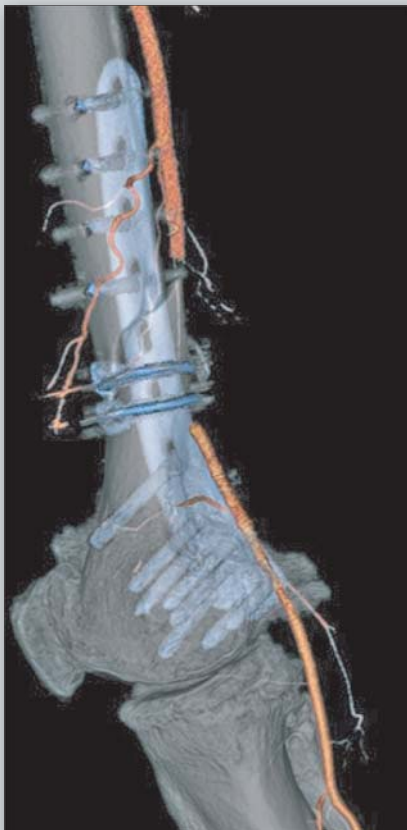


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Iatrogene Gefäßverletzungen infolge chirurgischer Eingriffe

J. Klocker et al.

Die europäischen Lungenembolie-Leitlinien 2014: Fokus auf die Thrombolyse

L. Hobohm et al.

RUBRIKEN

News-Screen

Kongressbericht

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Member of the  DOAJ

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

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

...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 Seite 15



Inhalt

Brief der Herausgeber	4
M. Brodmann, T. Gary	
Iatrogene Gefäßverletzungen infolge chirurgischer Eingriffe	5
J. Klocker, A. Gratl, G. Fraedrich	
Die europäischen Lungenembolie-Leitlinien 2014: Fokus auf die Thrombolyse	10
L. Hobohm, S. Wärntges, S. V. Konstantinides	
RUBRIKEN	
News-Screen	16
Kongressbericht	19
Pharma-News	21
Hinweise für Autoren	27

Titelbild: Extremitätenischämie bedingt durch iatrogenen Verschluss der distalen A. femoralis superficialis mittels Cerklagen bei Femurfraktur. Aus: Klocker et al.: Iatrogene Gefäßverletzungen infolge chirurgischer Eingriffe, S. 7.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie
(ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-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: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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



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



Assoz.-Prof. PD Dr. Th. Gary

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* beschäftigt sich mit dem Schwerpunktthemen „Iatrogene Gefäßverletzungen“ und „Aktuelle Lungenembolie-Guidelines“.

Iatrogene Gefäßverletzungen, sei es eine Blutung oder auch eine Ischämie, treten auch nach nicht-gefäßchirurgischen Operationen immer wieder auf. **Dr. Josef Klocker** von der Universitätsklinik für Gefäßchirurgie der Medizinischen Universität Innsbruck (Leitung Prof. Dr. Gustav Fraedrich) beschreibt in seinem Übersichtsartikel Einteilung und auch Therapie dieser oft lebensbedrohlichen Komplikationen.

Im nachfolgenden Artikel geht **Dr. Lukas Hobohm** aus der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. Stavros Konstantinides** von der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz auf aktuelle europäische Lungenembolie-Leitlinien ein. Das Hauptaugenmerk des Artikels ist auf die systemische Thrombolysetherapie gerichtet.

Abgerundet wird diese Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* durch einen Kongressbericht von der VASC MED im Oktober 2015 in Innsbruck zum Thema „Endovaskuläre Behandlung aortaler Erkrankungen“ von Dr. Helmut Baminger.

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

Assoz.-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

Iatrogene Gefäßverletzungen infolge chirurgischer Eingriffe

J. Klocker, A. Gratl, G. Fraedrich

Kurzfassung: Iatrogene Gefäßverletzungen bei nicht-gefäßchirurgischen Patienten stellen wegen zunehmender Häufigkeit von interventionellen und operativen Verfahren, auch bei älteren und multimorbiden Patienten, ein wichtiges Problem dar. Sie präsentieren sich abhängig vom Schweregrad der Gefäßläsion klinisch als mitunter bedrohliche Blutung aus dem eröffneten Gefäß (arteriell oder venös), als oft verzögert erkannte Ischämie im abhängigen Versorgungsgebiet bzw. als thrombotisch verschlossenes Gefäßsegment (arteriell und venös), oder, oft im Langzeitverlauf zufällig diagnostiziert, als Pseudoaneurysma oder arteriovenöse Fistel. Die Behandlung richtet sich nach Lokalisation, Klinik, Zeitpunkt des Erkennens der Läsion und Verfügbarkeit vaskulärer bzw. endovaskulärer Kompetenz.

Vornehmlich betreffen iatrogene Gefäßverletzungen infolge chirurgischer Eingriffe die unteren Extremitäten (im Rahmen von Knie- und Hüftgelenkersatz, Kniegelenksarthroskopien, Tumorchirurgie oder Traumen), die Wirbelsäulen-nahen Gefäßsegmente (im Rahmen der Wirbelsäulenchirurgie) oder Viszeralgefäße (im Rahmen von Laparoskopien, Kolorektalchirurgie, hepatobiliärer Chirurgie oder Tumorchirurgie). Intraoperativ entstandene Läsionen sollten von Operateuren mit gefäßchirurgischer Expertise inspi-

ziert und versorgt werden. In besonderen Einzelfällen kann, v. a. bei schwer zugänglicher Läsion, in spezialisierten Zentren eine endovaskuläre Versorgung eine sinnvolle Alternative zur Operation darstellen. Eine gute Zusammenarbeit aller operativ tätigen Disziplinen ist Voraussetzung für Prävention sowie zeitnahe und kompetente Versorgung von iatrogen entstandenen arteriellen und venösen Gefäßläsionen.

Schlüsselwörter: Iatrogen, Gefäßverletzung, Gefäßchirurgie, Operation, Viszeralchirurgie, Laparoskopie, kolorektale Chirurgie, hepatobiliäre Chirurgie, Wirbelsäulenchirurgie, Extremität

Abstract: Iatrogenic Vascular Injuries Complicating Non-Vascular Surgery. Iatrogenic vascular injuries are an ongoing hazard complicating invasive procedures and surgery for non-vascular disease, especially in the elder and multimorbid population. Depending on the grade of vascular injury, clinical presentations include: arterial or venous bleeding, which can be life threatening; ischemia of limbs and/or end-organs, which are frequently initially undiagnosed; thrombotic arterial or venous occlusions; arterial pseudoaneurysms or arteriovenous fistulae, which are commonly diagnosed accidentally during long-term follow-up. Treatment of iatro-

genic vascular injuries depends on location, clinical presentation, time of diagnosis (intra-OP vs. post-OP), and availability of vascular and/or endovascular expertise.

Iatrogenic vascular injuries predominantly complicate surgery for lower limb pathologies (knee and hip replacement, arthroscopy, malignancy and trauma), spine surgery and abdominal surgery (laparoscopy, colorectal and hepatobiliary surgery, malignancy). Vascular lesions detected intraoperatively should undergo inspection and immediate repair performed by vascular specialists. Local compression and packing are essential initial steps in severe life-threatening venous bleeding. Single patients, especially in case of difficult vascular exposure in a stable patient, might be candidates for endovascular treatment, which includes coil embolization and/or stentgraft insertion. Collaboration of various specialised teams of surgeons is mandatory to allow safe and effective control as well as prevention and repair of arterial and/or venous injuries caused iatrogenously. **Z Gefäßmed 2016; 13 (1): 5–8.**

Key words: iatrogenic, iatrogenous, vascular injury, vascular surgery, surgery, abdominal surgery, laparoscopy, colorectal surgery, hepatobiliary surgery, spine surgery, limb surgery

■ Einleitung

Als Sonderform des penetrierenden Traumas haben iatrogene Gefäßverletzungen eine zunehmende Bedeutung, vornehmlich aufgrund der stetig steigenden Anzahl an invasiver Diagnostik und interventionellen Maßnahmen, aber auch aufgrund direkter Läsionen an Arterien oder Venen im Rahmen chirurgischer Eingriffe. Im Gegensatz zu den wesentlich häufiger vorkommenden Gefäßverletzungen infolge von perkutanen Verfahren (vornehmlich im Rahmen von Katheterangiographien oder Anlagen von zentralvenösen Zugängen) sind arterielle und venöse Läsionen im Rahmen von Operationen aber eher selten. Zumindest ist die Literatur hierzu spärlicher, wobei dies möglicherweise auch darauf zurückzuführen ist, dass wohl generell Komplikationen, egal ob die eigenen oder jene unserer Kollegen, nur zurückhaltend publiziert werden.

Bei penetrierenden Traumen (Stich-, Schnitt und Schussverletzungen) wie auch bei iatrogenen Gefäßverletzungen erfolgt die Schädigung der Gefäßwand immer von außen nach innen, sodass bei arteriellen Verletzungen die äußerste Gefäßschicht

(Adventitia) immer mitbetroffen, jedoch die Intima manchmal noch intakt ist. Dementsprechend lassen sich 3 Schweregrade der arteriellen penetrierenden Gefäßverletzung unterscheiden:

Grad I: Lediglich Verletzung der Adventitia, eventuell auch der Media, jedoch nicht der Intima. Das Gefäßlumen ist nicht eröffnet, somit ist initial weder eine Blutung noch eine Ischämie hinweisend auf die Gefäßläsion. Aus diesem Grund bleiben diese Verletzungen primär vielfach unerkannt. Erst sekundär rupturiert im weiteren Verlauf das lädierte Gefäß oder es entwickelt sich ein (Pseudo-)Aneurysma.

Grad II: Partielle Eröffnung des Gefäßlumens bei ansonsten zumindest teilweise erhaltener Kontinuität des Gefäßes. Klinisches Leitsymptom ist eine arterielle Blutung, eventuell auch eine Ischämie im nachgeschalteten Versorgungsgebiet.

Grad III: Vollständige Durchtrennung des Gefäßes. Klinisches Leitsymptom ist – wie bei Grad-II-Verletzungen – eine arterielle Blutung und auch eine periphere Ischämie. Prinzipiell, v. a. in kleineren Gefäßen, kann die arterielle Blutung im weiteren Verlauf durch Retraktion und Einrollen der Intima sistieren.

Prinzipiell denkbar sind auch „Überdehnungsrisse“ im Gefäßsystem als – in manchen Fällen – iatrogen verursachte Läsionen im Rahmen chirurgischer Eingriffe. Vor allem bei stark luxierten und dislozierten Extremitäten, entweder als Trauma-

Eingelangt am 13. Mai 2015; angenommen am 18. Mai 2015; Pre-Publishing Online am 14. Oktober 2015

Aus der Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck,

Korrespondenzadresse: Dr. Josef Klocker, Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;

E-Mail: josef.klocker@i-med.ac.at

folge oder auch kurzfristig vor oder während der knöchernen Stabilisierung, können isolierte Intimaläsionen (Intimadissekktion) auftreten, die in weiterer Folge aufgrund Anlagerung von Thromben zu Gefäßverschlüssen mit resultierender Ischämie im abhängigen Versorgungsgebiet führen können.

■ Häufigkeit iatrogenen Gefäßverletzungen

In einer prospektiv durchgeführten Untersuchung in einem deutschen Universitätsklinikum waren in einem 5-Jahreszeitraum insgesamt 125 iatrogene Gefäßverletzungen bei nicht gefäßchirurgischen Patienten zu versorgen [1]: Wie zu erwarten war die Mehrzahl ($n = 76$; 61 %) durch Punktion von Leisten- oder Armarterien verursacht; 23 (18 %) iatrogene arterielle Verletzungen entstanden im Rahmen von ausgedehnten Tumoresektionen und 10 Fälle (8 %) im Zuge von Operationen am Bewegungsapparat.

Im Schwedischen Nationalen Register wurden in einem Zeitraum von 18 Jahren (1987–2005) 1853 Eingriffe bei Patienten mit Gefäßverletzungen erfasst, hiervon 888 (48 %) Läsionen iatrogen verursacht [2]: In der Mehrzahl waren die Läsionen arteriell ($n = 768$; 86 %), seltener im Bereich von Grafts ($n = 40$; 5 %) oder venös ($n = 80$; 9 %). Patienten mit iatrogen entstandenen Gefäßverletzungen waren im Durchschnitt älter (median: 68 Jahre) als Patienten mit traumatischen penetrierenden (median: 35 Jahre) oder stumpfen Traumen (median: 40 Jahre). Wichtig erscheint auch die Tatsache, dass die Mortalität der iatrogen verursachten Läsionen signifikant höher war als jene nicht-iatrogen entstandener Läsionen (4,9 % vs. 2,5 %).

Verschiedenste chirurgische Eingriffe gehen mit einem nicht unbeträchtlichen Risiko von Gefäßverletzungen, arteriell oder venös, einher. Im Folgenden werden typische Szenarien (Abdominal-, Wirbelsäulen- und Extremitätenchirurgie) dargestellt und die aktuelle Literatur aus gefäßchirurgischer Sicht diskutiert.

■ Iatrogene Gefäßverletzungen – Abdominalchirurgie

Prinzipiell gilt, dass die Häufigkeit von Gefäßverletzungen, arteriell und venös, im Rahmen von Bauchhöhleingriffen unterschätzt wird, da vielfach Operateure verschiedenster Disziplinen in der Versorgung dieser Verletzungen geübt sind, und nur in komplizierten Fällen ein Gefäßchirurg hinzugezogen wird. Im Gegensatz zu den einfacher zu versorgenden arteriellen Läsionen sind jene der größeren Venen wesentlich problematischer zu kontrollieren und zu rekonstruieren. Kompression und Packing sind wichtige initiale Schritte, um im Problemfall bis zum Eintreffen eines Gefäßchirurgen den Blutverlust in Grenzen zu halten.

Interessanterweise ist die Behandlung venöser Läsionen in der Literatur deutlich seltener dargestellt als jene der arteriellen Verletzungen. In einer Analyse von insgesamt 31 venösen Verletzungen betreffend V. cava inferior, Beckenvenen, Pfortader oder Nierenvenen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen zeigte sich eine beträchtliche assoziierte Letalität (23 %) und in immerhin 60 % Massivblutungen, die in fast einem Vier-

tel der Fälle Rezidiveingriffe zur Blutungsbeherrschung erforderten [3].

Vormals hatte die rasche Zunahme an laparoskopischen Eingriffen zunächst einen deutlichen Anstieg an assoziierten Gefäßverletzungen zur Folge [4]: Verletzungen von Interkostalarterien oder der epigastrischen Gefäße während Trokarinsertion, Läsionen der aortoiliakalen Arterien bzw. der iliokavalen Venen nach Penetration ins Retroperitoneum oder der Gefäße im Ligamentum hepatoduodenale im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie.

In einer systematischen Literaturübersicht über die Häufigkeit von Gefäßverletzungen im Rahmen der Insertion der Veressnadel bei Laparoskopien fanden Azevedo und Mitarbeiter 98 Gefäßverletzungen während fast 700.000 Laparoskopien (dies entspricht 0,014 %) [5], wobei allerdings nur 42 davon größere Gefäßstrukturen betrafen. Behandlungsverfahren und Outcome dieser Patienten wurden allerdings unvollständig gesammelt, zumeist erfolgte eine Notfall-Laparotomie und in Einzelfällen verstarben die Patienten an dieser Komplikation.

Die kolorektale Chirurgie in Nahebeziehung zur Aorta und Beckenarterien bzw. deren venösen Begleitstrukturen kann zu deren Läsion führen. Leber- und pankreatobiliäre Chirurgie gehen mit dem Risiko einher, die A. mesenterica superior, lienalis und renalis oder die Begleitvenen bzw. die Pfortader zu verletzen.

Als operativer Zugang zur Versorgung von aktiv blutenden Verletzungen der Aorta, Beckengefäße oder Viszeralarterien empfiehlt sich prinzipiell eine großzügige mediane Laparotomie. Präsentiert sich der intraabdominelle Situs wegen bedrohlicher arterieller Blutung unübersichtlich, so kann eine kurzzeitige Klemmung der subdiaphragmalen Aorta notwendig sein. Die Gefäßrekonstruktion erfolgt abhängig von Größe und Lokalisation der arteriellen Gefäßläsion mittels Direktnaht, Patchplastik oder durch Venen- oder Kunststoffinterposition.

Im Extremfall bzw. bei lebensbedrohlichem Schockzustand kann eine primäre Ligatur auch großer blutender Viszeralarterien (z. B. Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior) gerechtfertigt sein, um das Überleben des Patienten unmittelbar zu sichern [6]. Allerdings ist in diesen Fällen ein Second-Look-Eingriff angezeigt und im Falle einer relevanten Ischämie eine sekundäre Rekonstruktion.

Alternativ bietet sich – anstelle einer operativen Ligatur blutender Viszeralgefäße – bei entsprechender Expertise die endovaskuläre Problembeherrschung an, indem das blutende Gefäß embolisiert wird. Fallberichte hierzu wurden für multiple Gefäßsegmente beschrieben.

■ Iatrogene Gefäßverletzungen – Wirbelsäulenchirurgie

Eingriffe an der Brustwirbelsäule können prinzipiell – in der Literatur allerdings äußerst selten und nur in kleinen Fallserien beschrieben [7, 8] – aufgrund der Nahebeziehung der tho-

rakalen Aorta zu den Wirbeln aortale Läsionen verursachen. Diese können zu lebensbedrohlichen intraoperativen Blutungen führen, welche einer sofortigen chirurgischen Revision bedürfen. In manchen Fällen können Pseudoaneurysmen entstehen, die u. a. durch Fehllage von Pedikelschrauben verursacht und oft erst in Nachuntersuchungen Monate oder Jahre später zufällig diagnostiziert werden. In Einzelfällen liegen infizierte Aneurysmen vor.

Während es Berichte über offene chirurgische Revisionen, zu meist über linksseitige Thorakotomie und aortale Protheseninterpositionen oder Patchplastiken, in Kombination mit der Entfernung bzw. Reposition des Osteosynthesematerials gibt [7, 8], könnte wohl in vielen Fällen eine Problemlösung alternativ durch eine endovaskuläre Behandlung durch Implantation von Stentgrafts erfolgen [9, 10]. Dies gilt insbesondere auch dann, wenn nur eine Aortenwandläsion ohne Ausbildung eines Pseudoaneurysmas besteht.

Eingriffe an der Lendenwirbelsäule über einen vorderen Zugang gehen mit dem Verletzungsrisiko an der Aortenbifurkation bzw. dem venösen Konfluens inkl. der kaudalen V. cava inferior einher. In einer retrospektiven Auswertung von 102 konsekutiven Patienten, die über einen vorderen Zugang an der Lendenwirbelsäule operiert wurden, traten rekonstruktionspflichtige Gefäßverletzungen in immerhin 16 % der Fälle auf [11]. Seltener waren vaskuläre Läsionen in einer retrospektiven Analyse von 304 konsekutiven Patienten [12]: chirurgisch behandlungsbedürftige venöse Läsionen waren häufiger ($n = 13$; 4,3 %) als arterielle ($n = 5$; 1,6 %). Interessanterweise wurden immerhin 10 der 14 venösen Läsionen (71 %) durch den Wirbelsäulenchirurgen selbst versorgt, was zeigt, dass erfahrene Operateure in vielen Fällen imstande sind, ihre vaskulären Komplikationen selbst zu kontrollieren.

Prinzipiell können – je nach Lokalisation und Konfiguration der Läsion – auch Verletzungen der abdominellen Aorta primär endovaskulär versorgt werden. In einer Fallserie mit 5 Patienten, davon 2 mit arteriellen Blutungen nach posteriorem Zugang und 3 nach Wirbelsäulenschraubungen mit Nahebeziehung zur Aorta bzw. vermuteter Penetration derselben, wurden alle Patienten erfolgreich mit gecoverten Stentgrafts behandelt [13]. Eine andere Serie mit Stentgrafts in 7 Patienten mit Verletzungen der infrarenalen Aorta ($n = 1$) bzw. der A. iliaca communis ($n = 6$), inklusive je 2 Patienten mit arteriovenösen Fisteln und mit Pseudoaneurysmen, war in allen Fällen erfolgreich [14]. Auch während des Follow-up von median 8,7 Jahren waren in dieser Fallserie keine Folgeeingriffe nötig und alle Stentgrafts waren offen.

■ Iatrogene Gefäßverletzungen – Extremitätenchirurgie

Arterielle Verletzungen können im Rahmen eines Gelenkersatzes sowohl im Bereich der Hüfte als auch am Knie auftreten. Risikofaktoren für das Auftreten von arteriellen Läsionen im Rahmen eines Kniegelenkersatzes sind Rezidiveingriffe [15, 16]. Eine vergleichsweise große Serie ($n = 23$ Patienten) wurde von Calligaro publiziert [16]: Arterielle Komplikationen traten häufiger beim Kniegelenkersatz

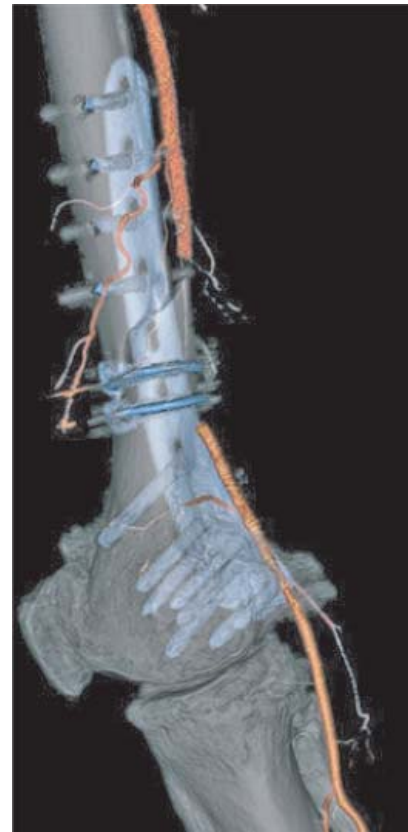


Abbildung 1: 54-jährige Patientin mit Extremitätenischämie bedingt durch iatrogenen Verschluss der distalen A. femoralis superficialis mittels Cerkbogen bei Femurfraktur. Die Behandlung erfolgte durch Cerkbogenentfernung, Anlage eines Fixateurs externe und Rekonstruktion der Arterie mit Venenpatch-Erweiterungsplastik.

(0,17 %) als beim Hüftgelenkersatz (0,08 %) auf, beide sind aber insgesamt äußerst selten und führten in dieser Serie in keinem Fall zu Extremitätenverlust oder Tod. Bedeutsam erscheint darauf hinzuweisen, dass nur 56 % der Läsionen am Operationstag erkannt wurden und in der Mehrzahl der Fälle eine Ischämie als Leitsymptom bestand (23 von 32; 72 %), seltener eine Blutung (9 von 32; 28 %). Die arterielle Rekonstruktion bei Patienten mit Ischämie erfolgte am häufigsten durch Interponate (zumeist VSM) (18 von 23), seltener war eine alleinige Thrombektomie (5 von 23) erfolgreich. In 5 Fällen zeigte sich ein arterielles Pseudoaneurysma, welches bei 3 Patienten endovaskulär behandelt wurde, wobei in einem Fall aufgrund nicht erfolgreicher Coil-Embolisation konvertiert werden musste.

Im Rahmen von kniegelenksnahen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen können v. a. Verletzungen der A. oder V. poplitea auftreten (Abb. 1), wobei arthroskopische Operationen, die Fehlplatzierung von Osteosynthesematerial oder die hohe tibiale Osteotomie als Risikofaktoren gelten [17, 18].

Isolierte iatrogene Verletzungen der tiefen Leitvenen stellen meist keine Indikation zu Rekonstruktion derselben dar, da diese – in Abhängigkeit von der durchgeführten Rekonstruktion – im weiteren Verlauf vielfach thrombosieren und auch bei verschlossenen tiefen Leitvenen nur selten klinische Probleme (wie bei einem postthrombotischen Syndrom) auftreten [19, 20]. Es ist daher durchaus gerechtfertigt, v. a. wenn der venöse Abstrom über die oberflächlichen Venen bzw. Kollateralen erfolgen kann, Läsionen der tiefen Venen durch primäre Ligatur zu versorgen.

■ Behandlung iatrogenen Gefäßverletzungen – allgemein

Die Behandlung der iatrogen im Rahmen operativer Eingriffe entstandenen Gefäßläsionen richtet sich unter anderem nach:

1. Betroffenem Gefäßsegment (arteriell vs. venös),
2. Art der Läsion (Dissektion, Thrombose bzw. Verschluss, Pseudoaneurysma, partielle oder komplette Durchtrennung; ev. AV-Fistel im chronischen Verlauf),
3. Lokalisation der Läsion,
4. Zeitpunkt des Erkennens der Läsion (intraoperativ vs. postoperativ),
5. Klinischem Erscheinungsbild (Blutung vs. Ischämie),
6. Klinischem Zustand des Patienten (stabil vs. instabil),
7. Vaskuläre Kompetenz des Operateurs,
8. Verfügbarkeit eines Gefäßchirurgen,
9. Verfügbarkeit endovaskulärer Verfahren.

Intraoperativ erkannte und lokalisierbare Läsionen sollten – falls der Chirurg bereits „vor Ort“ ist (d. h. die Region der Gefäßläsion ist unmittelbar zugänglich) – sofort durch einen spezialisierten Operateur (Gefäßchirurg oder Chirurg mit vaskulärer Kompetenz) exploriert und versorgt werden (Beispiel: blutende arterielle oder venöse Gefäßläsion im Rahmen von Operationen an der Lendenwirbelsäule über einen vorderen Zugang). Läsionen, die nicht lokalisierbar sind und einen völlig neuen Zugang erfordern würden bzw. offen-chirurgisch schwer zu versorgen sind, sollten bei stabilen Patienten zunächst mit bildgebenden Verfahren (konventionelle Angiographie oder CT-Angiographie) dargestellt werden (Beispiel: Verletzung eines Astes der A. profunda femoris im Rahmen eines Hüftgelenkersatzes). Auch erst postoperativ erkannte (oder vermutete) Gefäßläsionen sollten, allein schon aus forensischer Sicht, bei stabilen Patienten zunächst mittels Bildgebung (konventionelle digitale Subtraktionsangiographie oder CT-Angiographie) dargestellt werden. Gegebenenfalls kann dann – falls technisch möglich und Expertise vorhanden – eine endovaskuläre Versorgung jener Läsionen erfolgen, entweder durch Coil-Embolisation von Seitenästen oder durch Verwendung von Stentgrafts bei Verletzungen von Hauptarterien.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Gefäßverletzungen im Rahmen chirurgischer Eingriffe sind wohl nicht endgültig vermeidbar. Ausbildungsverbesserungen (Trainingskurse am Phantom) und kritische Falldiskussionen können möglicherweise zur Vermeidung und optimierten Behandlung von Gefäßverletzungen im Rahmen chirurgischer Eingriffe beitragen.

Für Institutionen mit interventionell tätigen Kollegen (Kardiologie, Radiologie, Neuroradiologie), operativer Onkologie oder komplexen orthopädischen Eingriffen ist wohl die Verfügbarkeit gefäßchirurgischer Expertise zu fordern.

Die interdisziplinäre präoperative Besprechung komplexer Patienten ist wünschenswert.

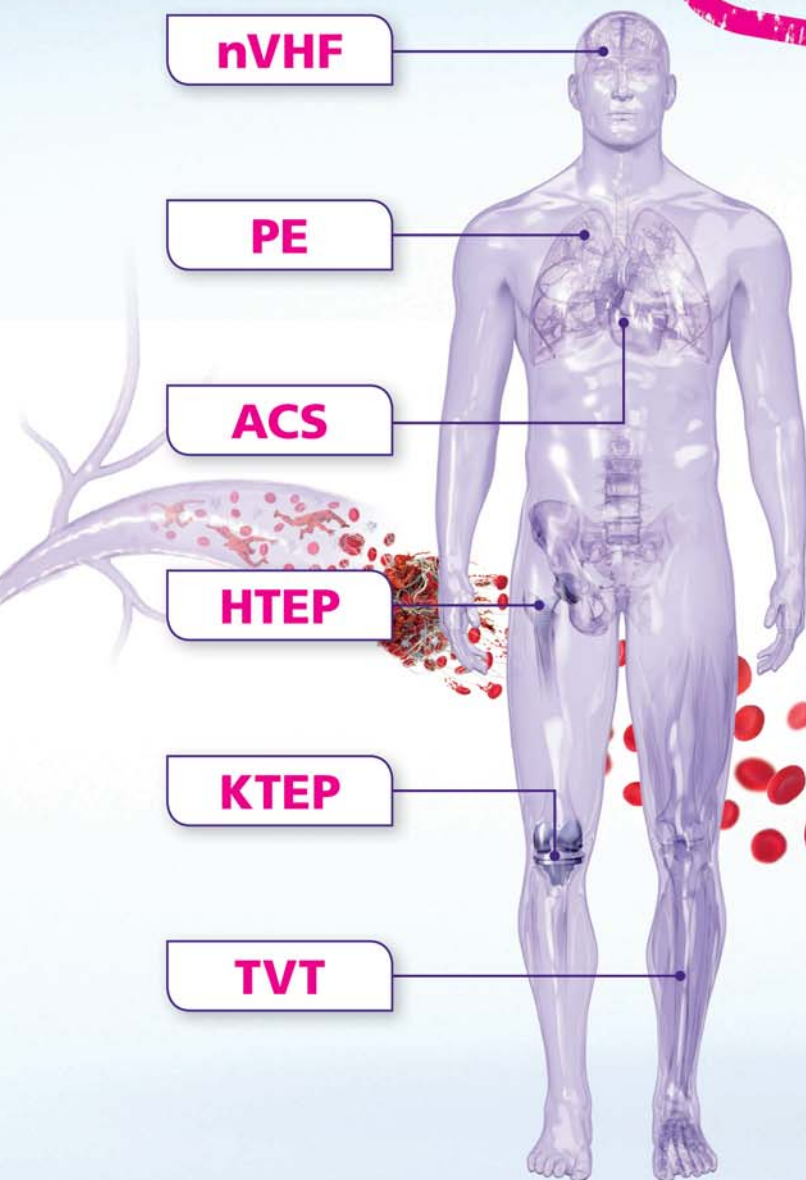
Literatur:

1. Pongratz J, Reeps C, Eckstein HH. Häufigkeit und Ursachen operationsbedürftiger vaskulärer Komplikationen bei nicht gefäßchirurgischen Patienten. Zentralbl Chir 2011; 136: 485–90.
2. Rudström H, Bergqvist D, Ögren M, et al. Iatrogenic Vascular Injuries in Sweden. A Nationwide Study 1987–2005. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 35: 131–8.
3. Mandolino T, Canciglia A, Taranto F, et al. Outcome of iatrogenic injuries to the abdominal and pelvic veins. Surg Today 2008; 38: 1009–12.
4. Nordestgaard AG, Bodily KC, Osborne RW jr., et al. Major vascular injuries during laparoscopic procedures. Am J Surg 1995; 169: 543–45.
5. Azevedo JL, MC, Azevedo OC, Miyahira SA, et al. Injuries caused by Veress needle insertion for creation of pneumoperitoneum: a systematic literature review. Surg Endosc 2009; 23: 1428–32.
6. Asensio JA, Britt LD, Borzotta A, et al. Multi-institutional experience with the management of superior mesenteric artery injuries. J Am Coll Surg 2001; 193: 354–65.
7. Hans SS, Shepard AD, Reddy P, et al. Iatrogenic arterial injuries of spine and orthopaedic operations. J Vasc Surg 2011; 53: 407–13.
8. Kakkos SK, Shepard AD. Delayed presentation of aortic injury by pedicle screws: report of two cases and review of the literature. J Vasc Surg 2008; 47: 1074–82.
9. Minor ME, Morrissey NJ, Peress R, et al. Endovascular treatment of an iatrogenic thoracic aortic injury after spinal instrumentation: case report. J Vasc Surg 2004; 39: 893–6.
10. Been HD, Kerkhoffs GM, Balm R. Endovascular graft for late iatrogenic vascular complication after anterior spinal instrumentation: a case report. Spine 2006; 31: E856–8.
11. Baker JK, Reardon PR, Reardon MJ, et al. Vascular injury in anterior lumbar surgery. Spine 1993; 18: 2227–30.
12. Quraishi NA, König M, Booker SJ, et al. Access related complications in anterior lumbar surgery performed by spinal surgeons. Eur Spine J 2013; 22: S16–20.
13. Loh SA, Maldonado TS, Rockman CB, et al. Endovascular solutions to arterial injury due to posterior spine surgery. J Vasc Surg 2012; 55: 1477–81.
14. Canaud L, Hireche K, Joyeux F, et al. Endovascular Repair of Aorto-iliac Injuries after Lumbar Spine Surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; 42: 167–71.
15. Abularrage CJ, Weiswasser JM, DeZee KJ, et al. Predictors of lower extremity arterial injury after total knee or total hip arthroplasty. J Vasc Surg 2008; 47: 803–8.
16. Calligaro KD, Dougherty MJ, Ryan S, et al. Acute arterial complications associated with total hip and knee arthroplasty. J Vasc Surg 2003; 38: 1170–7.
17. Rubash HE, Berger RA, Britton CA, et al. Avoiding neurologic and vascular injuries with screw fixation of the tibial component in total knee arthroplasty. Clin Orthop 1993; 286: 56–63.
18. Zaidi SH, Cobb AG, Bentley G. Danger to the popliteal artery in high tibial osteotomy. J Bone Joint Surg 1995; 77: 384–6.
19. Meyer J, Walsh J, Schuler J, et al. The early fate of venous repair after civilian vascular trauma. A clinical, hemodynamic, and venographic assessment. Ann Surg 1987; 206: 458–64.
20. Timberlake GA, Kerstein MD. Venous injury: to repair or ligate, the dilemma revisited. Am Surg 1995; 61: 139–45.



Science For A Better Life

Xarelto®
DAS AM HÄUFIGSTEN
VERSCHRIEBENE DOAK
in Österreich und weltweit¹



nVHF

PE

ACS

HTEP

KTEP

TVT

Das DOAK mit den meisten zugelassenen Indikationen



Schlaganfallprophylaxe
bei nicht-valvulärem **VHF**



Behandlung und
Sekundärprophylaxe der **PE**



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



VTE-Prophylaxe nach
HTEP/KTEP



Behandlung und
Sekundärprophylaxe der **TVT**

Details siehe FKI Seite 26

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

Die europäischen Lungenembolie-Leitlinien 2014: Fokus auf die Thrombolyse

L. Hobohm^{1,2}, S. Wärntges¹, S. V. Konstantinides¹

Kurzfassung: Die akute Lungenembolie ist definiert als thromboembolischer Verschluss der arteriellen Lungenstrombahn und ist gemeinsam mit der tiefen Beinvenenthrombose dem Krankheitsbild der venösen Thromboembolie (VTE) zuzuordnen. Die VTE ist die dritthäufigste akute kardiovaskuläre Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohnern. In den 2014 aktualisierten Leitlinien der europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) zum Management der akuten Lungenembolie wurde ein integrierter Algorithmus für das risikoadaptierte Management einer akuten Lungenembolie entwickelt. Umfangreiche Überarbeitungen wurden unter anderem hinsichtlich der Indi-

kation zur Thrombolyse bzw. der chirurgischen oder interventionellen Reperfusionstherapie bei normotensiven Patienten mit intermediärem Risiko unter Berücksichtigung neuer Studiendaten vorgenommen.

Schlüsselwörter: Lungenembolie, VTE, ESC-Guidelines

Abstract: European Guidelines 2014 on Acute PE. Acute pulmonary embolism (PE) represents a clinical manifestation of venous thromboembolism which constitutes the third most frequent acute cardiovascular disease with an overall annual incidence of 100–200 per 100.000

inhabitants. In recent years, significant progress was made in diagnostic modalities and risk stratification tools as well as in the treatment (i.e. anticoagulation and reperfusion) options. The recently (2014) updated pulmonary embolism guidelines of the European Society of Cardiology offer an integrated, evidence-based risk-adjusted approach to the management of PE, and critically review the indications for thrombolytic and other reperfusion treatment for normotensive patients with intermediate-risk PE. **Z Gefäßmed 2016; 13 (1): 10–5.**

Key words: pulmonary embolism, PE, ESC-guidelines

■ Einleitung

Eine akute Lungenembolie (LE) ist definiert als ein thromboembolischer Verschluss der arteriellen Lungenstrombahn und gemeinsam mit der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) dem Erkrankungsbild der venösen Thromboembolie (VTE) zuzuordnen. Die VTE gehört nach dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall zur dritthäufigsten akuten kardiovaskulären Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohner und ist eine der führenden Ursachen für Mortalität, Morbidität und Krankenhausaufenthalte. Ein epidemiologisches Modell errechnete für das Jahr 2004, dass in sechs Ländern der Europäischen Union mit ca. 454 Millionen Einwohnern etwa 370.000 Todesfälle auf eine VTE zurückzuführen sind [1]. In den ersten 30 Tagen nach Diagnosestellung bzw. während des stationären Aufenthaltes ist – abhängig vom klinischen Schweregrad der LE – mit einer Mortalität zwischen etwa 1 % und 50 % zu rechnen. Eine Risikostratifizierung der LE ist daher von entscheidender Bedeutung und Voraussetzung für die Wahl einer dem klinischen Schweregrad angepassten effektiven und sicheren Behandlung [2].

■ Pathophysiologie Lungenembolie: Bedeutung der rechtsventrikulären (Dys-) Funktion

Das Mortalitätsrisiko der LE ist von Schweregrad und Art der pathophysiologischen Ereignisse in der Akutphase abhängig. Das Vorhandensein einer Drucküberlastung des rechten Ventrikels (RV) mit nachfolgender RV-Dysfunktion ist dabei von entscheidender prognostischer Bedeutung [3]. Der pulmonal-

arterielle Druck steigt ab einem Verschluss von ca. 30–50 % des gesamten pulmonalarteriellen Gefäßquerschnitts an. Der akute Anstieg der Nachlast führt zur RV-Dilatation. Parallel dazu führt eine Kombination aus einerseits inotroper und chronotroper Stimulation des Herzens durch neurohormonale Aktivierung und andererseits systemischer Vasokonstriktion zur Druckerhöhung in der Pulmonalarterie, wodurch zumindest temporär ein adäquater Blutfluss durch die verlegten Lungengefäße erhalten bleibt. Wenn allerdings die adaptiven Mechanismen des Ventrikels an die persistierende Drucküberlastung nicht mehr ausreichen oder erschöpft sind, kommt es zu einem *Circulus vitiosus* aus erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, Septumverlagerung zum linken Ventrikel (LV), Ischämie bis hin zur Infarzierung, Reduktion der linksventrikulären Vorlast und schließlich Abfall des Herzzeitvolumens, welche – wenn sie nicht unterbrochen wird – zum kardiogenen Schock und zum Tode führen kann [2].

■ Risikostratifizierung der Patienten mit akuter Lungenembolie

Auf diesen pathophysiologischen Mechanismen basierend werden Patienten mit klinisch manifestem RV-Versagen, d. h. Schock oder persistierende arterielle Hypotonie, der Kategorie Hochrisiko-LE zugeordnet. In dieser Notfallsituation ist – zusätzlich zu der Antikoagulationsbehandlung sowie zu der Unterstützung des Kreislaufs und der Atmung – eine primäre Reperfusionstherapie erforderlich (in der Regel Thrombolyse, alternativ chirurgische Embolektomie oder perkutane katetergeführte Thrombusentfernung), um den *Circulus vitiosus* der hämodynamischen Dekompensation zu unterbrechen.

Weniger als 5 % aller Patienten mit LE befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im kardiogenen Schock; die überwiegende Mehrheit der Patienten ist bzw. erscheint dagegen bei der Vorstellung hämodynamisch „stabil“. Innerhalb der großen Gruppe der normotensiven Patienten mit einer Nicht-Hochrisiko-LE wird initial zwischen intermediärem und niedrigem Risiko unterschieden. Diese initiale Risikoeinschätzung

Eingelangt und angenommen am 14.12.2015

Aus dem ¹Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) und dem ²Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Stavros V. Konstantinides, Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-55131 Mainz, Langenbeckstraße 1, Geb. 403; E-Mail: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de

Tabelle 1: Original- und vereinfachte Version des Pulmonary Embolism Severity Index (PESI). Mod. nach [4, 5].
© S. V. Konstantinides.

Parameter	Originalversion [4]	Vereinfachte Version [5]
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn Alter > 80 Jahre)
Männliches Geschlecht	+10 Punkte	–
Krebserkrankung	+30 Punkte	1 Punkt
Chronische Herzinsuffizienz	+10 Punkte	1 Punkt
Chronische Lungenerkrankung	+10 Punkte	–
Puls ≥ 110 Schläge/min	+20 Punkte	1 Punkt
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	+30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz > 30 Atemzüge pro Minute	+20 Punkte	–
Temperatur < 36 °C	+20 Punkte	–
Veränderter mentaler Status	+60 Punkte	–
Arterielle Hämoglobinsättigung < 90 %	+20 Punkte	1 Punkt
Risikostata (basierend auf der Summe der Punkte)		
Klasse I: ≤ 65 Punkte sehr geringes Risiko für 30-Tage-Mortalität (0–1,6 %)		0 Punkte 30-Tage-Mortalitätsrisiko 1,0 % (95%-CI: 0,0–2,1 %)
Klasse II: 66–85 Punkte geringes Mortalitätsrisiko (1,7–3,5 %)		≥ 1 Punkt(e) 30-Tage-Mortalitätsrisiko 10,9 % (95%-CI: 8,5–13,2 %)
Klasse III: 86–105 Punkte moderates Mortalitätsrisiko (3,2–7,1 %)		
Klasse IV: 106–125 Punkte hohes Mortalitätsrisiko (4,0–11,4 %)		
Klasse V: > 125 Punkte sehr hohes Mortalitätsrisiko (10,0–24,5 %)		

erfolgt durch einen Prognose-Score auf Grundlage der klinischen Befunde und eventuellen Komorbiditäten der Patienten. Der bisher am ausführlichsten validierte klinische Prognose-Score ist der in Tabelle 1 dargestellte Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und seine vereinfachte Version [4].

Etwa 25–30 % aller Patienten mit akuter LE fallen in die PESI-Klassen I oder II, bzw. haben einen sPESI-Score von 0 und zählen somit zur LE-Gruppe mit niedrigem Risiko. Diese Patienten benötigen nach aktuellem Kenntnisstand keine weitere Risikostratifizierung und – über eine therapeutische Antikoagulation hinaus – keine weiteren therapeutischen Maßnahmen. Sie sind mögliche Kandidaten für eine frühe Entlassung und ambulante Behandlung [6].

Bei hämodynamisch stabilen Patienten deutet dagegen ein PESI-Score von III–V oder ein sPESI von ≥ 1 Punkt(en) auf ein intermediäres Risiko hin. Aufgrund der prognostischen Heterogenität wird für hämodynamisch stabile Patienten mit intermediärem Risiko eine weiterführende Risikostratifizierung empfohlen. Eine Einteilung in intermediär-hohes und intermediär-niedriges Risiko wird anhand der Abschätzung der RV-Funktion mittels bildgebender Verfahren und der Messung laborchemischer Marker vorgenommen. Das Verhältnis vom rechtsventrikulären zum linksventrikulären Durchmesser (RV/LV-Quotient) kann mit der transthorakalen Echokardiographie schnell am Krankenbett visualisiert und dokumentiert werden. Neben der RV-Dilatation gehören auch die Hypokinese der freien RV-Wand, eine paradoxe Septumbewegung, eine erhöhte Regurgitationsgeschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe und/oder eine verminderte systolische Exkursionsbewegung des Trikuspidalklappenrings (TAPSE) – insbesondere in Kombination mit Stauung und fehlendem inspiratorischem

Kollaps der Vena cava inferior – zu den typischen Befunden einer RV-Drucküberlastung. Alternativ kann der RV/LV-Quotient in der computertomographischen Pulmonalisangiographie (CTPA), welche in den meisten Häusern im Rahmen der LE-Diagnostik durchgeführt wird, bestimmt werden. Wie in der Echokardiographie liegt auch hier der Grenzwert für die Diagnose einer RV-Vergrößerung bei einem RV/LV-Quotienten von $\geq 0,9$ bzw. $\geq 1,0$. Ein normaler RV/LV-Quotient in der CTPA schließt mit hoher Zuverlässigkeit einen ungünstigen Verlauf in der Akutphase aus [7].

Neben der Beurteilung der RV-Funktion stellt die Bestimmung laborchemischer Marker einen weiteren Bestandteil zur Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit akuter LE dar. Erhöhte Plasmaspiegel an Troponin I oder T weisen auf eine Myokardschädigung und -nekrose hin, die ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose in der Akutphase der LE assoziiert ist. Kardiale Troponine sind bisher die einzigen Biomarker, welche prospektiv, in einer randomisierten Studie, als Teil einer risikoadaptierten Management-Strategie für Patienten mit akuter LE evaluiert worden sind [8]. Außerdem führt die RV-Drucküberlastung und -Dilatation zu myokardialen Stress und zur Freisetzung des Brain-natriuretischen Peptids (BNP) bzw. des N-terminalen- (NT-) proBNP. Der optimale Grenzwert (Cut-off) des NT-proBNP für die Vorhersage bzw. den Ausschluss eines erhöhten Risikos bei akuter LE wurde in einer multizentrischen Validierungskohorte mit 600 pg/ml berechnet [9].

Zusammenfassend haben normotensive Patienten mit sowohl Zeichen einer RV-Dysfunktion in der Echokardiographie bzw. CTPA als auch einem positiven Troponin-Test ein erhöhtes frühes Todes- oder Dekompensationsrisiko von ca. 6 % [8].

Tabelle 2: Zugelassene und in Studien erprobte thrombolytische Behandlungsschemata für die Lungenembolie.
© S. V. Konstantinides.

Thrombolytikum	Behandlungsschema	Kontraindikationen der thrombolytischen Therapie
Streptokinase	250.000 IE als Initialdosis über 30 Minuten, gefolgt von 100.000 IE/h über 12–24 Stunden Beschleunigtes Regime: 1,5 Mio. IE über 2 Stunden (empfohlen)	<u>Absolut</u> – Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unbekannter Ursache zu irgendeinem Zeitpunkt – Ischämischer Schlaganfall in den vergangenen 6 Monaten – Schädigung oder Neoplasien des zentralen Nervensystems – Schweres Trauma/Operation/Kopfverletzung in den vergangenen 3 Wochen – Gastrointestinale Blutung innerhalb des vergangenen Monats – Bekanntes Blutungsrisiko
Urokinase (noch erhältlich in einigen europäischen Ländern)	4400 IE/kg als Initialdosis über 10 min, gefolgt von 4400 IE/kg pro Stunde über 12–24 Stunden Beschleunigtes Regime: 3 Mio. IE über 2 Stunden (empfohlen)	<u>Relativ</u> – Transiente ischämische Attacke in den vergangenen 6 Monaten – Therapie mit oralen Antikoagulanzen – Schwangerschaft oder erste postpartale Woche – Nicht-komprimierbare Punktionsstelle – Traumatische Reanimation – Therapierefraktäre arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck > 180 mmHg) – Fortgeschrittene Lebererkrankung – Infektiöse Endokarditis – Aktives Magengeschwür
Alteplase	100 mg über 2 Stunden Beschleunigtes Regime: 0,6 mg/kg über 15 Minuten (maximale Dosis 50 mg)	
Reteplase (erprobt, nicht zugelassen)	2 Bolus-Injektionen von je 10 IE im Abstand von 30 Minuten	
Tenecteplase (erprobt, nicht zugelassen)	Entsprechend dem Körpergewicht Bolus von 30–50 mg über 5–10 Sekunden: < 60 kg: 30 mg ≥ 60–< 70 kg: 35 mg ≥ 70–< 80 kg: 40 mg ≥ 80–< 90 kg: 45 mg ≥ 90 kg: 50 mg	

IE: internationale Einheiten; Mio: Millionen

Diese Befundkombination definiert ein intermediär-hohes Risiko und stellt die Indikation zur initialen (über die ersten 2–3 Tage) Überwachung der Patienten und ggf. (bei hämodynamischer Verschlechterung im Verlauf) thrombolytischer Notfallbehandlung dar.

■ Systemische Thrombolyse bei Lungenembolie

Bereits 1971 wurde gezeigt, dass eine Infusion eines Thrombolytikums den systolischen Pulmonaldruck, den Lungengefäßwiderstand und den angiographischen Index des LE-Schweregrades signifikant reduziert [10]. Eine Reihe randomisierter Studien bestätigte anschließend die schnelle Auflösung des thromboembolischen Verschlusses durch die Thrombolyse und ihren vorteilhaften Effekt auf die RV-Funktion und Hämodynamik im Pulmonalkreislauf. Beobachtungsstudien zeigten ferner, dass mindestens 90 % der Patienten von der thrombolytischen Therapie durch rasche (innerhalb von 36 Stunden) Verbesserung der klinischen und echokardiographischen Befunde profitierten [11]. Die Patienten profitieren am meisten, wenn die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn initiiert wurde. Die Thrombolyse kann aber auch noch innerhalb der ersten 14 Tage ab Symptombeginn erfolgreich sein [12].

Die in klinischen Studien erprobten und zugelassenen thrombolytischen Behandlungsschemata für LE sowie die Kontraindikationen gegen diese Behandlungsform sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Falls die Therapie mit einer intravenösen Infusion von unfractioniertem Heparin (UFH) begonnen wurde, sollte diese während der Applikation von Streptokinase oder Urokinase unterbrochen werden, um das Risiko von Blu-

tungskomplikationen zu reduzieren. Die UFH-Applikation kann aber während der Infusion von rekombinantem Gewebehypofibrinogen-Aktivator (rtPA) beibehalten werden. Falls allerdings die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder Fondaparinux begonnen wurde, sollte nach der Thrombolyse mit der Infusion von UFH fortgeführt werden. Es ist empfehlenswert, die Infusion von UFH nach Beendigung der Thrombolyse für bis zu 48 Stunden fortzusetzen, um im Falle einer notwendigen Unterbrechung oder Antagonisierung der Antikoagulation sofort eingreifen zu können. Anschließend kann wieder auf subkutanen NMH oder Fondaparinux umgestellt werden.

Die systemische Thrombolyse ist bei Hochrisiko-LE indiziert, also bei Schock und/oder arterieller Hypotonie. In einer Meta-Analyse von 15 randomisierten Thrombolyse-Studien (davon vier mit Einschluss von Patienten mit Hochrisiko-LE) wurde die Gesamtmortalität und insbesondere die LE-assoziierte Mortalität durch die thrombolytische Therapie signifikant reduziert [13]. Auch bei Patienten mit frei flottierenden Thromben in den rechten Herzhöhlen kann die Thrombolyse eine wirksame und sichere Alternative zur Operation sein [14].

Im Gegensatz zur Hochrisiko-LE ist allerdings der Nutzen einer thrombolytischen Behandlung für hämodynamisch stabile Patienten umstritten, da der mögliche positive Effekt dem erheblichen Blutungsrisiko – einschließlich intrakranieller Blutungen – gegenübersteht. Vergleiche der Thrombolyse mit alleiniger Antikoagulation sowie von verschiedenen thrombolytischen Schemata miteinander zeigten, dass schwerwiegende Blutungen in bis zu 13 % der Fälle und intrakranielle/tödliche Blutungen bei ca. 2 % der Patienten auftraten [8, 15].

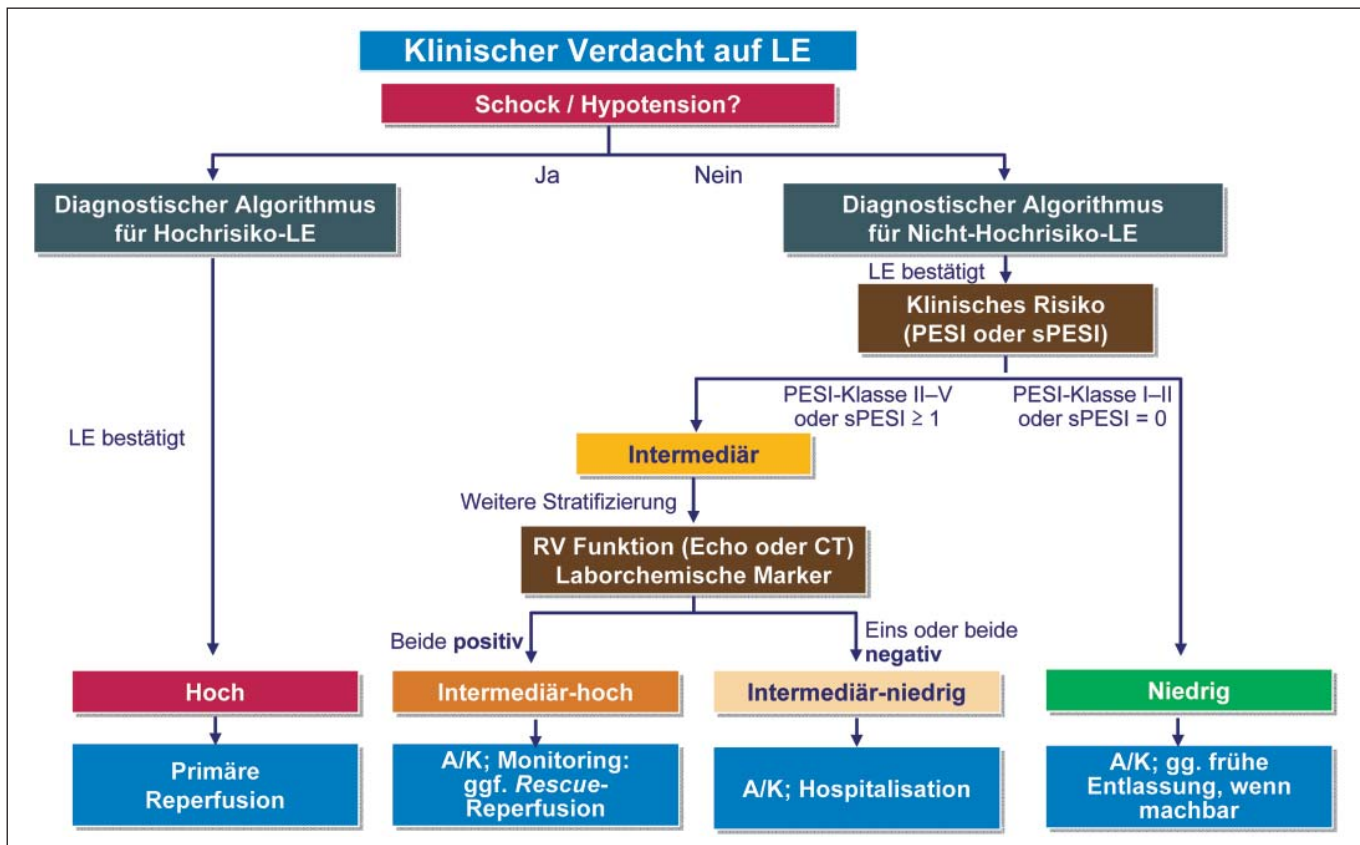


Abbildung 1: Risiko-adjustierte Managementstrategie für die akute Lungenembolie. Übersetzt aus [2]; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press. © ESC, www.escardio.org/guidelines. A/K: Antikoagulation; CT: computertomographische Pulmonalisangiographie; LE: Lungenembolie; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; RV: rechtsventrikulär; sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

Ein multizentrischer randomisierter Vergleich von Tenecteplase plus Heparin versus Placebo plus Heparin bei bestätigter LE mit intermediär-hohem Risiko zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Tod oder Kreislaufkollaps innerhalb der ersten 7 Tage) durch die Thrombolyse [8]; jedoch betrug die Inzidenz eines hämorrhagischen Schlaganfalls 2 % verglichen mit nur 0,2 % in der Placebo-Gruppe. Entsprechend wird in den aktuellen LE-Leitlinien eine Thrombolyse nur noch bei Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität (Hochrisiko-LE) unter Berücksichtigung der Kontraindikationen empfohlen.

Normotensive Patienten mit intermediär-hohem Risiko sollten initial parenterales Heparin erhalten und über mindestens 48–72 Stunden engmaschig überwacht werden. Erst bei klinischen Zeichen der hämodynamischen Dekompensation oder eines Kollaps im Verlauf ist eine sofortige („rescue“) thrombolytische Therapie indiziert [2], sofern keine absoluten Kontraindikationen bestehen.

■ Dosisreduzierte Thrombolyse und pharmakomechanische Reperusionsbehandlung

Um das Risiko von schweren Blutungskomplikationen durch eine systemische Thrombolyse zu reduzieren, wurde in einer kleinen randomisierten Studie bei 118 Patienten mit akuter LE und „erhöhtem“ Risiko der Ansatz einer dosisreduzierten Thrombolyse (100 mg rtPA vs. 50 mg rtPA) untersucht. Es zeigte sich eine niedrigere Rate an Blutungskomplikationen

in der Gruppe der dosisreduzierten Thrombolyse, insbesondere bei Patienten < 65 kg KG zeigte sich eine signifikante Reduktion von Blutungskomplikationen. Interessanterweise war die dosisreduzierte Thrombolyse der normal-dosierten Thrombolyse bezüglich Effektivität der Thrombolyse im Sinne einer Reduktion der Gesamtmortalität und LE-assoziiert Mortalität nicht unterlegen [16]. Eine weitere Pilotstudie zeigte bei Patienten mit bestätigter akuter LE und „moderatem“ Risiko, dass die dosisreduzierte Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation alleine (50 mg rtPA plus Heparin vs. Placebo plus Heparin) das Auftreten einer erneuten Lungenembolie und/oder eine persistierende pulmonale Hypertonie während des 28-monatigen Beobachtungszeitraumes ebenfalls reduziert [17]. Die Wirksamkeit einer reduzierten thrombolytischen Therapie konnte darüber hinaus auch in der Behandlung eines akuten Myokardinfarkts nachgewiesen werden [18]. Nichtsdestotrotz kann aufgrund der derzeit nicht ausreichend vorhandenen Datenlage und der fehlenden Zulassung eine dosisreduzierte Thrombolyse bei LE nicht empfohlen werden.

Bei relativen oder absoluten Kontraindikationen einer systemischen Fibrinolyse können bei Hochrisiko-Patienten sowie in ausgewählten Einzelfällen auch bei normotensiven Patienten mit intermediär-hohem Risiko interventionelle Rekanalisationsverfahren wie beispielsweise die ultraschallunterstützte, katheterassistierte, niedrig-dosierte (pharmakomechanische) Thrombolyse in Erwägung gezogen werden [19]. Dieses Verfahren gewinnt aktuell in einigen Zentren an Bedeutung. Dieses Konzept wurde unter anderem in einer randomisierten

multizentrischen Studie untersucht. Ein Vergleich der alleinigen Applikation von UFH vs. UFH plus ultraschallassistierter Thrombolyse mittels 10–20 mg rtPA über 15 Stunden wies bei 59 Patienten mit akuter LE und einem RV/LV-Quotienten von $\geq 1,0$ darauf hin, dass das lokal applizierte Thrombolytikum rtPA den RV/LV-Quotienten innerhalb von 24 Stunden signifikant reduzierte, ohne dass lebensbedrohliche Blutungskomplikationen auftraten [20]. Diese Ergebnisse wurden kürzlich durch eine US-amerikanische prospektive Kohortenstudie bestätigt [21]. Gegenwärtig werden pharmakomechanische Ansätze oder andere katheterbasierte Techniken – Verfügbarkeit und Expertise vor Ort vorausgesetzt – als Alternative für Patienten mit akuter LE, die eine Reperfusionstherapie benötigen, aber absolute oder relative Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse haben, empfohlen.

■ Integrierter risiko-adaptierter Managementalgorithmus der akuten LE

Basierend auf dem klinischen und hämodynamischen Schweregrad der akuten Lungenembolie ist in Abbildung 1 eine risikoadaptierte therapeutische Strategie dargestellt:

- Patienten mit Hochrisiko-LE, d. h. mit (kardiogenem) Schock oder Hypotonie, sollen sofort eine hämodynamische und respiratorische Unterstützung erhalten. Die primäre Antikoagulation sollte (angesichts der Kreislaufinstabilität) mit intravenösem UFH beginnen und es sollte eine systemische Thrombolyse zur primären Reperfusion durchgeführt werden. Sofern Kontraindikationen zur Thrombolyse bestehen oder diese durchgeführt wurde, aber ineffektiv war, werden eine chirurgische Embolektomie oder eine perkutane kathetergeführte Intervention empfohlen.
- Patienten ohne Schock oder Hypotonie benötigen eine weitere Risikostratifizierung nach bestätigter LE-Diagnose. Zur Risikoeinschätzung sollte vorzugsweise der validierte PESI- oder sPESI-Score herangezogen werden. LE-Patienten mit niedrigem Risiko – entsprechend den PESI-Klassen I oder II bzw. dem sPESI-Punktwert 0 – kommen in Abhängigkeit von ihrer Compliance und sozialem Hintergrund für eine frühe Entlassung und ambulante Behandlung infrage.
- Bei hämodynamisch stabilen LE-Patienten mit intermediärem Risiko – entsprechend den PESI-Klassen III–V oder sPESI ≥ 1 – sollte die RV-Funktion mittels Echokardiographie oder CT-Angiographie und zusätzlich das Vorliegen einer Myokardschädigung/-nekrose mittels kardialer Biomarker (vorzugsweise Troponin) ermittelt werden. Sind sowohl Zeichen einer RV-Dysfunktion als auch ein positiver Troponintest vorhanden, haben diese Patienten ein intermediär-hohes Risiko. Sie profitieren wahrscheinlich am meisten von einer initialen parenteralen Heparin-Therapie und einer Überwachung über die ersten 48–72 Stunden in „Reperusionsbereitschaft“ für den Fall, dass im Verlauf eine hämodynamische Dekompensation auftritt.
- Bei Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko sind der RV/LV-Quotient im Echokardiogramm bzw. CT und/oder der Troponintest normal. In diesen Fällen ist die Krankenhausaufnahme mit (alleiniger) Antikoagulationstherapie angezeigt. Die Antikoagulation kann entweder mittels der „klassischen“ Heparin-VKA-Kombination oder mittels eines NOAK erfolgen.

■ Zusammenfassung

Ein umfassender Algorithmus für das risikoadaptierte Management der akuten LE (Abb. 1) wurde auf der Basis zahlreicher neuer Erkenntnisse in den vergangenen sechs Jahren erstmals 2014 in der ESC-Leitlinie entwickelt. Weitere umfangreiche Überarbeitungen wurden unter anderem auch hinsichtlich der Indikation zur Thrombolyse bei normotensiven Patienten mit intermediärem Risiko vorgenommen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis primärer systemischer Volldosis-Thrombolyse bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko ist derzeit aufgrund des erhöhten Risikos für schwere (auch intrazerebrale) Blutungen nicht zufriedenstellend. Neben Ansätzen einer dosisreduzierten Thrombolyse erscheinen interventionelle Rekanalisationskonzepte der katheterassistierten, niedrig-dosierten pharmakomechanischen Thrombolyse bei erfolgloser oder absoluter Kontraindikation als eine effektive und sichere Therapieoption bei Hochrisiko-Patienten sowie in Einzelfällen auch bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko und zu erwartender hämodynamischer Instabilität.

■ Relevanz für die Praxis

- Bereits beim klinischen Verdacht auf eine akute Lungenembolie ist die Initiierung der Antikoagulation indiziert.
- Die Therapie der akuten Lungenembolie richtet sich nach der Einschätzung des Mortalitätsrisikos. Als erster Schritt des Management-Algorithmus wird das Vorhandensein eines Schocks bzw. einer persistierenden arteriellen Hypotonie beurteilt.
- Die Hochrisiko-LE (Schock oder persistierende Hypotonie bei Aufnahme) erfordert eine sofortige Reperfusionstherapie mittels Thrombolyse oder – im Falle von Kontraindikationen oder Therapieversagen – operativer bzw. kathetergestützter Thrombusentfernung.
- Die Nicht-Hochrisiko-LE (kein Schock oder Hypotonie) wird durch klinische Parameter sowie bildgebende und laborchemische Untersuchungen weiter stratifiziert und entsprechend der Risikoeinschätzung stationär mit Überwachung oder ggf. ambulant behandelt.
- Die Fortsetzung der Antikoagulation über die ersten drei Monate hinaus ist abhängig von den begleitenden Risikofaktoren für ein thromboembolisches Rezidiv.

■ Interessenkonflikt

Prof. Konstantinides erhielt Honorare für wissenschaftliche Beratung bei Boehringer Ingelheim. Die anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
3. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012; 33: 3014–22.
4. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041–6.
5. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism se-

- verity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383–9.
6. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41–8.
7. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1678–90.
8. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–11.
9. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 43: 1669–77.
10. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971; 33: 616.
11. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–50.
12. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–8.
13. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605–14.
14. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779–83.
15. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ (eds). *Hemostasis and Thrombosis*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA; 2006: 1317–29.
16. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 254–62.
17. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273–7.
18. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379–87.
19. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate- and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 36: 597–604.
20. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479–86.
21. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and sub-massive pulmonary embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1382–92.

Fachkurzinformation zum Beitrag auf Seite 23 und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.

▼ 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.

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. **Gegenanzeigen:** 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.**

News-Screen

S. Steiner

Aus der Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

■ Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial

Krankenbergh H, et al. *Circulation* 2015; 132: 2230–6.

Abstract

Background: Drug-coated balloon angioplasty (DCBA) was shown to be superior to standard balloon angioplasty (POBA) in terms of restenosis prevention for de novo superficial femoral artery disease. For in-stent restenosis, the benefit of DCBA over POBA remains uncertain.

Methods and Results: One hundred nineteen patients with superficial femoral artery in-stent restenosis and chronic limb ischemia were recruited over 34 months at 5 German clinical sites and prospectively randomized to either DCBA ($n = 62$) or POBA ($n = 57$). Mean lesion length was 82.2 ± 68.4 mm. Thirty-four (28.6%) lesions were totally occluded; 30 (25.2%) were moderately or heavily calcified. Clinical and duplex ultrasound follow-up was conducted at 6 and 12 months. The primary end point of recurrent in-stent restenosis assessed by ultrasound at 6 months was 15.4% (8 of 52) in the DCBA and 44.7% (21 of 47) in the POBA group ($P = 0.002$). Freedom from target lesion revascularization was 96.4% versus 81.0% ($P = 0.0117$) at 6 months and 90.8% versus 52.6% ($P < 0.0001$) at 12 months, respectively. At 12 months, clinical improvement by ≥ 1 Rutherford category without the need for target lesion revascularization was observed in 35 of 45 DCBA patients (77.8%) and 23 of 44 POBA patients (52.3%; $P = 0.015$). No major amputation was needed. Two patients in the DCBA and 3 patients in the POBA group died. No death was procedure related.

Conclusions: DCBA for superficial femoral artery in-stent restenosis is associated with less recurrent restenosis and a better clinical outcome than POBA without an apparent difference in safety.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01305070.

Kommentar

Die Überlegenheit von Paclitaxel-beschichteten Ballonen (Drug-coated balloon, DCB) im Vergleich zur Standardballonangioplastie (PTA) bei der endovaskulären Behandlung von femoropoplitealen Läsionen konnte bereits in mehreren randomisierten Studien gezeigt werden. Bisher wurden in diese Untersuchungen aber nur De-novo-Stenosen kurzer bis mittlerer Länge eingeschlossen. Das Problem der In-Stent-Restenose (ISR) ist jedoch klinisch sehr relevant, da bisher die meisten Patienten mit Standardballonangioplastie behandelt wurden,

nach der es häufig zu neuerlichen Re-Stenosen kommt. Die rezent publizierte FAIR-Studie untersuchte nun erstmals im Rahmen eines randomisierten Studiendesigns, ob durch die Verwendung von DCB die Re-Stenose Rate bei ISR verbessert werden kann. Insgesamt wurden 119 Patienten an 5 deutschen Kliniken mit einer mittleren Läsionslänge von 8,2 cm eingeschlossen. Das Auftreten einer wiederholten Re-Stenose konnte durch DCB nach 6 (DCB vs. PTA: 15 % vs. 45 %) und 12 Monaten (DCB vs. PTA: 30 % vs. 63 %) signifikant gesenkt werden. Parallel dazu wurde auch die Notwendigkeit einer neuerlichen Revaskularisation der Zielläsion nach 12 Monaten vermindert (Anteil der Patienten ohne Zielläsion-Revaskularisation: DCB vs. PTA: 91 % vs. 53 %).

Praxisrelevanz

Die randomisierte FAIR-Studie zeigt die Überlegenheit einer Angioplastie mit Paclitaxel-freisetzenden im Vergleich zu nicht-beschichteten Ballonen zur endovaskulären Behandlung von In-Stent-Restenosen im Bereich der Arteria femoralis superficialis. Dieses Konzept wurde in der klinischen Routine schon seit längerer Zeit von vielen Zentren angewendet – umso wesentlicher ist es, dass es nun auch durch Daten einer randomisierten Studie unterstützt wird. Interessant wären weitere Studien in längeren Läsionen sowie im Vergleich zu medikamentenfreisetzenden und geschlossenen (covered) Stents.

◆ ◆ ◆

■ Effect of Amiloride, or Amiloride Plus Hydrochlorothiazide, Versus Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance and Blood Pressure (PATHWAY-3): a Parallel-Group, Double-Blind Randomised Phase 4 Trial

Brown MJ et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 136–47.

Abstract

Background: Potassium depletion by thiazide diuretics is associated with a rise in blood glucose. We assessed whether addition or substitution of a potassium-sparing diuretic, amiloride, to treatment with a thiazide can prevent glucose intolerance and improve blood pressure control.

Methods: We did a parallel-group, randomised, double-blind trial in 11 secondary and two primary care sites in the UK. Eligible patients were aged 18–80 years; had clinic systolic blood pressure of 140 mm Hg or higher and home systolic blood pressure of 130 mmHg or higher on permitted background drugs of angiotensin-converting en-

zyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers, β blockers, calcium-channel blockers, or direct renin inhibitors (previously untreated patients were also eligible in specific circumstances); and had at least one component of the metabolic syndrome in addition to hypertension. Patients with known diabetes were excluded. Patients were randomly assigned (1:1:1) to 24 weeks of daily oral treatment with starting doses of 10 mg amiloride, 25 mg hydrochlorothiazide, or 5 mg amiloride plus 12.5 mg hydrochlorothiazide; all doses were doubled after 12 weeks. Random assignment was done via a central computer system. Both participants and investigators were masked to assignment. Our hierarchical primary endpoints, assessed on a modified intention-to-treat basis at 12 and 24 weeks, were the differences from baseline in blood glucose measured 2 h after a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), compared first between the hydrochlorothiazide and amiloride groups, and then between the hydrochlorothiazide and combination groups. A key secondary endpoint was change in home systolic blood pressure at 12 and 24 weeks. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00797862, and the MHRA, Eudract number 2009-010068-41, and is now complete.

Findings: Between Nov 18, 2009, and Dec 15, 2014, 145 patients were randomly assigned to amiloride, 146 to hydrochlorothiazide, and 150 to the combination group. 132 participants in the amiloride group, 134 in the hydrochlorothiazide group, and 133 in the combination group were included in the modified intention-to-treat analysis. 2 h glucose concentrations after OGTT, averaged at 12 and 24 weeks, were significantly lower in the amiloride group than in the hydrochlorothiazide group (mean difference -0.55 mmol/L [95% CI -0.96 to -0.14]; $p = 0.0093$) and in the combination group than in the hydrochlorothiazide group (-0.42 mmol/L [-0.84 to -0.004]; $p = 0.048$). The mean reduction in home systolic blood pressure during 24 weeks did not differ significantly between the amiloride and hydrochlorothiazide groups, but the fall in blood pressure in the combination group was significantly greater than that in the hydrochlorothiazide group ($p = 0.0068$). Hyperkalaemia was reported in seven (4.8%) patients in the amiloride group and three (2.3%) patients in the combination group; the highest recorded potassium concentration was 5.8 mmol/L in a patient in the amiloride group. 13 serious adverse events occurred but the frequency did not differ significantly between groups.

Interpretation: The combination of amiloride with hydrochlorothiazide, at doses equipotent on blood pressure, prevents glucose intolerance and improves control of blood pressure compared with monotherapy with either drug. These findings, together with previous data about morbidity and mortality for the combination, support first-line use of amiloride plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients who need treatment with a diuretic.

Funding: British Heart Foundation and National Institute for Health Research.

Kommentar

Pathway-3 ist eine weitere von der British Heart Foundation und dem britischen National Institute for Health Research finanzierte, randomisierte Studie, bei der es darum ging, be-

kannte, patentfreie Antihypertensiva genauer zu untersuchen. Insgesamt wurden 441 Patienten mit arterieller Hypertonie sowie mindestens einer weiteren Komponente des metabolischen Syndroms zu 3 verschiedenen Diuretika-Strategien randomisiert. Zusätzlich zur bisherigen, nicht ausreichenden antihypertensiven Therapie wurde entweder 25–50 mg Hydrochlorothiazid (HCT), 10–20 mg Amilorid oder beides zusammen in jeweils halber Dosis verabreicht. Vor dem Hintergrund der Diskussion um eine höhere Diabetesinzidenz bei Gabe von HCT wurde als primärer Endpunkt das Abschneiden der Patienten beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) nach 12 und 24 Wochen herangezogen. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war der systolische Blutdruck bei Heimmessung zu diesen Zeitpunkten. Unter der Annahme, dass die ungünstige Wirkung auf den Blutzucker eine Folge der durch Thiazid-Diuretika induzierten Kalium-Depletion ist, wollte man zeigen, dass durch die Kombination mit kaliumsparenden Diuretika wie Amilorid ein günstiger Effekt auf Kaliumhaushalt und Glukosetoleranz erzielt werden kann. Tatsächlich kam es bei hochdosierter HCT-Therapie zu einem Anstieg des 2-Stunden-Werts im oGTT, während er bei Behandlung mit der Kombination HCT/Amilorid konstant blieb und bei hochdosiertem Amilorid sogar fiel. Parallel dazu fiel in den Monotherapie-Gruppen der systolische Blutdruck im Schnitt um rund 14 mmHg, in der Kombinationstherapie-Gruppe wurde er um zusätzliche 3,4 mmHg gesenkt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit dieser Diuretika-Kombination.

Praxisrelevanz

Die Autoren unterstreichen mit dieser Studie Vorteile dieser seit langem bekannten antihypertensiven Kombinationstherapie, die sicher auch heute noch ihre Wertigkeit in der klinischen Routine zur Bluthochdruck-Therapie besitzt.



■ Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.

Abstract

Background: The effects of empagliflozin, an inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2, in addition to standard care, on cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk are not known.

Methods: We randomly assigned patients to receive 10 mg or 25 mg of empagliflozin or placebo once daily. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as analyzed in the pooled empagliflozin group versus the placebo group. The key secondary composite outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

Results: A total of 7020 patients were treated (median observation time, 3.1 years). The primary outcome occurred in 490 of 4687 patients (10.5%) in the pooled empagliflozin

group and in 282 of 2333 patients (12.1%) in the placebo group (hazard ratio in the empagliflozin group, 0.86; 95.02% confidence interval, 0.74 to 0.99; $P = 0.04$ for superiority). There were no significant between-group differences in the rates of myocardial infarction or stroke, but in the empagliflozin group there were significantly lower rates of death from cardiovascular causes (3.7%, vs. 5.9% in the placebo group; 38% relative risk reduction), hospitalization for heart failure (2.7% and 4.1%, respectively; 35% relative risk reduction), and death from any cause (5.7% and 8.3%, respectively; 32% relative risk reduction). There was no significant between-group difference in the key secondary outcome ($P = 0.08$ for superiority). Among patients receiving empagliflozin, there was an increased rate of genital infection but no increase in other adverse events.

Conclusions: Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care. (Funded by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly).

Kommentar

Bereits 2008 forderte die US-Arzneibehörde FDA ein, dass neue orale Antidiabetika im Rahmen von Endpunkt-Studien auf kardiovaskuläre Ereignisse hin untersucht werden müssen. Bereits publizierte Studien mit neuen oralen antidiabetischen Medikamenten (DPP4-Inhibitoren Saxagliptin, Alogliptin, Sitagliptin; GLP1-Agonist Lixisenatid) konnten bislang keine Senkung von Herz-Kreislauf-Todesfällen zeigen.

Der nun publizierte EMPA-REG OUTCOME-Trial untersuchte den SGLT2- (Sodium-Glucose Cotransporter 2-) Inhibitor Empagliflozin, der den Blutzucker durch eine gesteigerte

Glukose-Ausscheidung über die Niere senkt. Insgesamt wurden in dieser multinationalen, randomisierten Studie über 7000 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu 10 mg oder 25 mg Empagliflozin oder Placebo randomisiert. Bei 12,1 % der Patienten im Placebo-Arm trat nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,1 Jahren der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall auf. In den Empagliflozin-Therapiegruppen lag diese Rate bei 10,5 %, was einer signifikanten relativen Reduktion von 14 % entsprach (Hazard Ratio 0,86; 95%-CI: 0,74–0,99). Interessant ist, dass in erster Linie der kardiovaskuläre Tod, Gesamterblichkeit sowie Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gesenkt werden konnten. Bezüglich der Blutzuckersenkung (HbA1c) blieb die neue Therapie hinter den Erwartungen zurück, da nach 206 Wochen der Unterschied zum Placebo-Arm nur noch 0,24 (mit 10 mg Empagliflozin) bzw. 0,36 (mit 25 mg Empagliflozin) Prozentpunkte betrug. An Nebenwirkungen kam es in erster Linie zum gehäuftem Auftreten genitaler Infektionen, es zeigten sich keine Bedenken hinsichtlich der Nierenfunktion.

Praxisrelevanz

Die in dieser Studie demonstrierte Reduktion nicht nur von kardiovaskulären Endpunkten, sondern auch der Gesamtmortalität wird den Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der Behandlung des Typ-2-Diabetes deutlich steigern.

Korrespondenzadresse:

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

Kongressbericht: „Best Practices“ in der endovaskulären Behandlung aortaler Erkrankungen*

H. Baminger

Im Mittelpunkt dieses Symposiums stand die endoprothetische Behandlung von Typ-B-Aortendissektion, infrarenalem Bauchaortenaneurysma sowie ilia- kalen Aneurysmata.

■ Conformable GORE® TAG® Thorakale Endoprothese

Nach **Dr. Jürgen Falkensammer** ist die Behandlungsindikation bei der komplizierten Typ-B-Aortendissektion (TBAD) klar, sie umfasst Ruptur, Organdysfunktion sowie therapierefraktäre Schmerzen, anders ist es hingegen bei der unkomplizierten Typ-B-Dissektion. Zur Behandlung der TBAD gab es in den vergangenen Jahren einige Studien. Bei der IRAD-Studie [1] (> 1100 Patienten) wurde ein „best medical treatment“ (BMT) mit einer endovaskulären Behandlung („thoracic endovascular aortic repair“, TEVAR) + BMT verglichen. Dabei zeigten 43 % der Patienten eine komplizierte und 57 % eine unkomplizierte Dissektion, von den unkomplizierten wurden 37,2 % und von den komplizierten 61,7 % endovaskulär behandelt. Nach 5 Jahren zeigte sich dabei auch bei unkomplizierten Dissektionen ein deutlicher Vorteil der endovaskulären Behandlung. In der INSTEAD-Studie [2] wurden diese Ergebnisse genauer untersucht: 140 Patienten mit subakuter unkomplizierter TBAD erhielten eine Behandlung 2–56 Wochen nach dem initialen Ereignis, und zwar ebenfalls BMT vs. TEVAR + BMT. Nach 2 Jahren zeigte sich weder im aortenbezogenen noch im Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied, die TEVAR führte allerdings zu einem sichtbaren Vorteil beim Aortenremodelling. Nach 5 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die aortenbezogene Mortalität und deutliche Vorteile hinsichtlich der Aortenmorphologie. Fast alle TEVAR hatten eine Thrombose des falschen Lumens bzw. ein Remodel-

ling der Aorta, es kam sozusagen zu einer Heilung der Aorta und selten zu einer Expansion des Aortendurchmessers. Eine solche Expansion erforderte dann eine sekundäre Behandlung der chronischen TBAD, welche ungleich komplizierter war; alle Unterschiede waren signifikant. In der ADSORB-Studie [3] wurden 61 akute unkomplizierte TBAD-Patienten untersucht. Die Behandlung erfolgte zwischen Tag 0 und 16 wieder mit BMT vs. TEVAR + BMT. Dabei wurden nur anatomische Daten erhoben – beim 1-Jahres-Ergebnis kam es bei TEVAR + BMT zu einer deutlichen Zunahme des wahren und einer deutlichen Abnahme des falschen Lumens.

Das Design der Conformable GORE® TAG® (CTAG) thorakale Endoprothese zeichnet sich durch mehrere Eigenschaften/Vorteile aus. Der freigelegte proximale Stent hat den Vorteil einer besseren Anpassung an die Aortenwand, ohne potenziell schädigende nach außen gebogene „bare springs“. Im Gegensatz zu aktuellen Endoprothesen zeigten ältere Prothesen im Hinblick auf die Flexibilität eine Neigung, in die gerade Ausgangsform zurückzugehen, was zu einem „stent graft induced new entry“ (SINE) führen konnte. Die wirkende Radialkraft ist materialabhängig sowie abhängig vom Grad des Oversizings im Verhältnis zum Aortendurchmesser. Bei vulnerabler Intima (= Aortendissektion) ist eher ein geringeres Oversizing angebracht, bei stabiler Aortenwand (Aneurysma) größere Durchmesser. Das große Überdimensionierungsfenster des CTAG erlaubt dem Behandler die Auswahl des für die Indikation optimalen Endoprothesendurchmessers.

■ GORE® EXCLUDER® AAA-Endoprothese

Univ.-Doz. Dr. Martin Funovics befasste sich in seinem Vortrag mit der GORE® EXCLUDER® AAA-Endoprothese, welche für das infrarenale Bauchaortenaneurysma entwickelt wurde, in der klinischen Anwendung und Aus-

bildung. Es handelt sich dabei um eine klassische zweiteilige Prothese im modularen Design mit einem Hauptkörper mit einem ipsilateralen und einem kontralateralen Bein in nahtloser Konstruktion mit möglicher iliakaler und aortaler Verlängerung, wobei durch die unterschiedlichen Größen eine gute Kompatibilität gegeben ist. Das Einführsystem hat sich im Gegensatz zur Prothese im Laufe der Jahre verändert und zwar ist die zusammenhaltende Manschette nun dünner und fester, wodurch die Schleusengröße reduziert werden konnte. Die MR-Kompatibilität ist gut und für ein zuverlässiges Follow-up geeignet. Hinsichtlich der klinischen Ergebnisse gibt es keine definitiven Unterschiede zwischen supra- und infrarenaler Fixierung, i. e. es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der Endoleak- bzw. Migrationsraten [4].

Für die Ausbildung zukünftiger endovaskulärer Spezialisten ist die Möglichkeit der Repositionierung des Devices von nicht zu unterschätzendem Wert, da eine Korrektur der Platzierung (z. B. bei Überstenten der Nierenarterien oder zu weit distalem Absetzen) möglich ist. Der Repositionierungsmechanismus komprimiert den proximalen Teil der Prothese und zieht die Anker aus der Aortenwand. Nach erfolgter Reposition (möglich in Längsrichtung und rotationssymmetrisch) und Absetzung erfolgt die Nachdilatierung des Hauptkörpers sowie die Einsetzung des kontralateralen Beines. Die Repositionierbarkeit ist ein Alleinstellungsmerkmal der GORE® EXCLUDER® AAA-Endoprothese.

Neben der Repositionierbarkeit ist auch die Vermeidung von Komplikationen an den Stentschenkeln wesentlich, da Bein-Okklusionen und Kinking nach Typ-2-Endoleaks die häufigsten und kostspieligsten Reinterventionsursachen darstellen. Bei der Excluder-Prothese ist durch die vollständige verstärkte, sinusförmige Stentkonstruktion die Anpassungsfähigkeit bei stark gewundener Anatomie gegeben und durch die damit verbunde-

* **Quelle:** 2. Kongress des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin (VASC MED 2015), 22.–24. Oktober 2015 in Innsbruck.

ne gute Durchgängigkeit und Knickresistenz zeigen sich auch sehr gute Ergebnisse im Vergleich zu anderen Prothesen.

■ GORE® EXCLUDER® Iliakale Branch-Endoprothese

Ass.-Prof. PD Dr. Florian Wolf beschäftigte sich in seinem Referat unter anderen mit der Frage, ob die Erhaltung der Arteria iliaca interna (AII) unbedingt notwendig ist, da es aufgrund guter Blutgefäßversorgung im Becken oft gefahrlos möglich ist, eine Seite zu embolisieren. Allerdings können nach einer (möglichst proximalen) Embolisation der AII Komplikationen auftreten, wie z. B. eine Claudicatio im Gesäß oder eine erektile Dysfunktion [5, 6], weshalb nach Möglichkeit eine Erhaltung der AII erfolgen soll. 25–30 % der EVAR-Patienten benötigen eine AII-Embolisierung und sind somit Kandidaten für eine iliakale Branch-Prothese. Die Branch-Endoprothese ist ein Low-Profile-Device mit einem bi-femorale Zugang, dabei gibt es ein vorsondiertes A. iliaca interna-Gate für einfache und schnelle Handhabung und die Repositionierbarkeit mit zweistufiger Freisetzung macht sie sicher und genau. Die Gore-Low-Profile-Technologie basiert auf ei-

ner dünneren, aber verstärkten Manschette ohne Veränderung des eigentlichen Implantats, wodurch die Endoprothese durch eine dünnere Einführschleuse eingeführt werden kann. Bei der iliakalen Branch-Prothese gibt es 2 Komponenten: die iliakale Branchkomponente und die AII-Komponente, beides sind anpassungsfähige und knickresistente drahtverstärkte, sinusförmige Stentkonstruktionen. Das modulare Design ermöglicht die Kombination verschiedener Endoprothesengrößen und evtl. den zusätzlichen Einsatz von iliakalen und aortalen Verlängerungen. Als anatomische Voraussetzungen zu sehen sind: Ø proximale AIC: ≥ 17 mm; Ø AII bzw. AIE: 6,5–13,5 mm; Ø an der iliakalen Bifurkation: ≥ 14 mm, keine Limitation bezüglich der iliakalen Länge. Beträgt die Länge der AIC $\leq 5,5$ cm, kann die Endoprothese oberhalb der Aortenbifurkation platziert werden (Ø mind. 23 mm). Nach Schönhofer et al. [7] zeigte sich bei der Verwendung der iliakalen Branch-Prothese ein 100%iger technischer Erfolg und bis zum 9-Monate-Follow-up gab es keine Endoleaks, Verschlüsse oder sonstige Komplikationen; die Re-Interventionsrate lag bei 0 %.

Die GORE® EXCLUDER® Endoprothesen können daher, ebenso wie die

GORE® TAG® Endoprothese, als ideale Stentgrafts für den schnellen, sicheren und einfachen Aufbau einer EVAR- und TEVAR-Versorgung gesehen werden.

Literatur:

1. Fattori R, Montgomery D, Lovato L, et al. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). JACC Cardiovasc Interv 2013; 6: 876–82.
2. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. Circulation 2009; 120: 2519–28.
3. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014; 48: 285–91.
4. van Marrewijk CJ, Leurs LJ, Vallabhaneni SR, et al. Risk-adjusted outcome analysis of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a large population: how do stent-grafts compare? J Endovasc Ther 2005; 12: 417–29.
5. Pavlidis D, Hörmann M, Libicher M, et al. Buttock claudication after interventional occlusion of the hypogastric artery – a mid-term follow-up. Vasc Endovascular Surg 2012; 46: 236–41.
6. Rayt HS, Bown MJ, Lambert KV, et al. Buttock claudication and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair. Cardiovasc Interv Radiol 2008; 31: 728–34.
7. Schönhofer S, Mansour R., Ghotbi R. Initial results of the management of aortoiliac aneurysms with GORE® Excluder® Iliac Branched Endoprosthesis. J Cardiovasc Surg 2015; 56: 883–8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Xarelto® (Rivaroxaban) zur Behandlung tiefer Venenthrombosen: Erfahrungen aus dem klinischen Alltag

Wirksamkeit und Sicherheit des nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulans (NOAK) Rivaroxaban (Xarelto®) zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (PE) sowie zur Prophylaxe von Rezidiven sind im EINSTEIN-Studienprogramm gut dokumentiert: Aus der prädefinierten, gepoolten Analyse [1] der EINSTEIN-DVT- [2] und EINSTEIN-PE- [3] Studien mit > 8000 Patienten geht die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit (symptomatische rezidivierende VTE [venöse Thromboembolie], d. h. nicht-tödliche oder tödliche PE oder TVT) gegenüber der Therapie mit niedermolekularen Heparinen (NMH) überlappend mit und anschließend gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hervor. Die Rate schwerer Blutungskomplikationen war unter Rivaroxaban signifikant, nämlich um 46 %, geringer als unter NMH-/VKA-Therapie (40 vs. 72 Ereignisse, HR 0,54 [95%-CI: 0,37–0,79], $p = 0,002$).

XALIA: prospektive Beobachtungsstudie

Vor Kurzem wurde mit XALIA [4] die erste große prospektive Beobachtungsstudie publiziert, in der Sicherheit und Wirksamkeit eines NOAK, nämlich Rivaroxaban, bei TVT-Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen untersucht wurde. An XALIA nahmen > 5000 Patienten mit objektiv bestätigter TVT und Indikation zu einer Antikoagulation über zumindest 3 Monate teil. Sie erhielten entweder das NOAK Rivaroxaban oder eine Therapie bestehend aus einem parenteral verabreichten NMH, unfractioniertem Heparin oder Fondaparinux alleine bzw. initial überlappend und anschließend gefolgt von einem oralem VKA. Die Entscheidung über Auswahl der Therapie, Dosierung und Dauer der Behandlung [5] lag im Ermessen des behandelnden Arztes und spiegelte somit die klinische Routine wider. Jeder

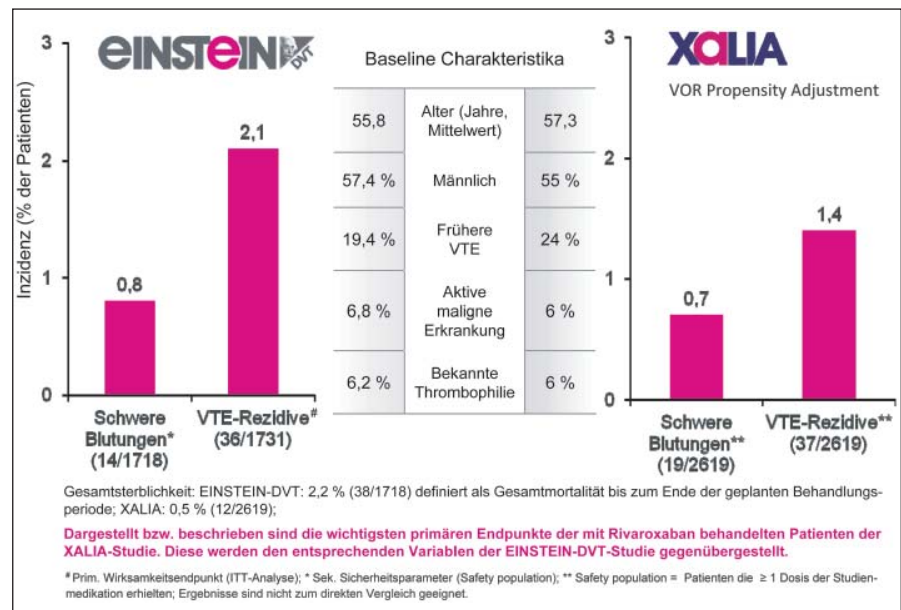


Abbildung 1: EINSTEIN-DVT und XALIA: Resultate für Rivaroxaban. Mod. nach [2, 4] sowie [Turpie A.G.G., et al. Xalixa, a Non-Interventional Study Comparing Rivaroxaban with Standard Anticoagulation for Initial and Long-Term Therapy in Deep Vein Thrombosis. Poster 894, ASH 2015, 5.–8.12.2015, Orlando, USA]. © Bayer Austria GmbH.

Patient wurde zumindest 12 Monate lang nachbeobachtet, wobei Propensity-Score-adjustierte Analysen durchgeführt wurden, um Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen der Rivaroxabangruppe ($n = 2505$) und der Vergleichsgruppe ($n = 2010$) auszubalancieren.

XALIA: wenig schwere Blutungen, wenig Rezidive

In der Rivaroxaban-Gruppe lag die Rate an schweren Blutungen bei 0,8 %, verglichen mit 2,1 % im Vergleichsarm (Propensity-Score-angepasste HR 0,77; 95%-CI: 0,40–1,50; $p = 0,44$; n. s.). Schwere Blutungen waren gemäß ISTH-Kriterien definiert als Blutung mit einem Hämoglobinabfall ≥ 20 g/l, Transfusionsbedarf (2 oder mehr Einheiten Erythrozyten-Konzentrat/Vollblut), Blutungen in kritische Organe oder tödliche Blutungen. Zum Vergleich: Auch in der Phase-3-Studie EINSTEIN-DVT [2] lag die Rate an schweren Blutungen unter Rivaroxaban bei 0,8 %. Ähnlich der Trend in XALIA [4] bei den wiederkehrenden VTE: Diese betrugen 1,4 % unter Rivaroxaban vs. 2,3 % in der Vergleichsgruppe (Propensity-Score-angepasste HR 0,91;

95%-CI: 0,54–1,54; $p = 0,72$; n. s.). Der Vergleich mit EINSTEIN-DVT (Inzidenz von VTE-Rezidiven: 2,1 %) bestätigt eine zumindest vergleichbare Wirksamkeit von Rivaroxaban unter klinischen Alltagsbedingungen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von EINSTEIN-DVT auf Patienten in der Routinepraxis zeigt sich auch darin, dass Baseline-Charakteristika wie Alter, Anteil der Patienten mit früheren VTE-Ereignissen bzw. mit onkologischen Erkrankungen der mit Rivaroxaban behandelten Patienten in beiden Studien sehr ähnlich waren (Abb. 1, Daten vor Propensity Adjustment).

Ebenso wurden in XALIA [4] niedrige Raten bei der Gesamtmortalität beobachtet: In der Rivaroxaban-Gruppe lag die Sterblichkeit bei 0,4 % (11 von 2505 Patienten), hingegen verstarben 3,4 % (69 von 2010 Patienten) im Vergleichsarm (HR 0,51; 95%-CI: 0,24–1,07; $p = 0,07$; n. s.). Allfällige Spitalsaufenthalte waren unter Rivaroxaban deutlich kürzer (5 vs. 7,7 Tage im Mittel; 95%-CI: 0,61–0,72; $p < 0,001$).

XALIA bestätigt EINSTEIN-DVT

Fazit von XALIA: Unter Rivaroxaban in oraler Monotherapie kommt es bei TVT-

Patienten auch unter klinischen Alltagsbedingungen zu niedrigen Raten an schweren Blutungen, VTE-Rezidiven und Gesamtsterblichkeit. XALIA ist die erste bislang publizierte prospektive Studie, die den Nutzen eines NOAK bei TVT auch unter klinischen Alltagsbedingungen und damit auch die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der Phase-3-Studie untermauert.

Literatur:

1. Prins MH et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.
2. The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
3. The EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
4. Ageno W, et al. Safety and effectiveness of oral Rivaroxaban versus standard anticoagulation for the

treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international prospective non-interventional study. *Lancet Haematology* 2016; 3: e12–e21.

5. Details zur Anwendung/Dosierung: siehe jeweilige Fachinformation; Stand: Mai 2015, Juli 2015.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.

Mag. Michaela Hack

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

E-Mail: michaela.hack@bayer.com

NEU: Praluent® (Alirocumab)

Hypercholesterinämie: Antikörper als neue Therapieoption

Praluent® (Alirocumab) ist eine innovative Therapieoption, mit der eine bislang unerreichte zusätzliche LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Senkung erzielt werden kann. Der PCSK9-Inhibitor ermöglicht kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit nicht-kontrollierbarem LDL-Cholesterin, ihre Zielwerte zu erreichen.

Hohes LDL-Cholesterin gilt nachweislich als maßgeblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, die nach wie vor auch in Österreich führende Todesursache sind [1, 2]. Trotz cholesterinsenkender Therapie hat in Österreich ein Großteil der Hochrisikopatienten ein unzureichend kontrolliertes LDL-Cholesterin [3].

Hochaffiner PCSK9-Inhibitor

Praluent® ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der in zwei Dosierungen (75 mg und 150 mg) erhältlich ist.

Das Wirkprinzip des Antikörpers kurz zusammengefasst: PCSK9 (Proprotein-convertase-Subtilisin-Kexin Typ 9) fördert den Abbau von LDL-Rezeptoren in der Leber. Praluent® bindet mit hoher Affinität und Spezifität an PCSK9. Die PCSK9-Hemmung führt zu einer verstärkten Expression von LDL-Rezeptoren auf der Leberoberfläche, wodurch LDL-Cholesterin verstärkt gebunden und aus dem Blut eliminiert werden kann [4].

Kombinations- oder Monotherapie

Praluent® ist indiziert, begleitend zu einer Diät, 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,
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Starke und anhaltende LDL-C-Senkung

Das klinische Studienprogramm von Praluent® umfasst weltweit > 23.500 Patienten in > 2000 Studienzentren. Darin wurden vor allem Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht, die unter Standardtherapie (Statine ± z. B. Ezetemib) ihre LDL-C-Werte nicht erreichten.

Mit Praluent® konnte, verglichen mit lipidsenkender Standardtherapie, eine starke zusätzliche Senkung des LDL-C erreicht werden:

- eine Senkung des LDL-C > 60 % zusätzlich zu maximal tolerierten Statinen ± anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zum Ausgangswert [5]
- bis zu 80 % der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko erreichten bereits mit der geringeren Dosis von 75 mg ihren LDL-C Zielwert [6]. Bei Patienten, die eine stärkere LDL-C-Senkung benötigten, wurde die Dosis auf 150 mg erhöht.

Darüber hinaus zeigte Praluent® in klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo [7].

Post-hoc-Analyse: Weniger kardiovaskuläre Ereignisse unter Praluent®

Die ODYSSEY LONG TERM-Post-hoc-Analyse lässt erwarten, dass Praluent® das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (tödliche koronare Herzerkrankung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris; 48 % RRR; 1,7 % vs. 3,3 %, nominaler p-Wert = 0,02) reduzieren kann.

Diese Ergebnisse soll die derzeit laufende ODYSSEY OUTCOMES-Studie bestätigen.

Zwei Wirksamkeitslevel

Praluent® ist der einzige PCSK9-Inhibitor, der in 2 Dosierungen (75 mg und 150 mg; Packungsgrößen zu 1 oder 2 Stück) zur Verfügung steht, um Hochrisikopatienten individuell therapieren zu können. Praluent® ist in Form eines vorgefüllten Einzeldosis-Pens verfügbar. Die Handhabung des Pens ist einfach, sodass sich die Patienten Praluent® alle 2 Wochen selbst verabreichen können.

Literatur:

1. Martin MJ et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933.
2. Statistik Österreich. Gesundheitsstatistik: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/index.html. Zuletzt gesehen: 19.1.2016.
3. Drexel H, et al. Persistent dyslipidemia in Austrian patients treated with statins for primary and secondary prevention of atherosclerotic events – Results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS). *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 611–7.
4. Lambert G, et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–24.
5. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
6. Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1186–94.
7. Praluent® Fachinformation, Stand der Information: September 2015.

Fachkurzinformation siehe Seite 15.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Str. 10
Tel.: 01/80 185-0 • Fax: 01/80 185-8000
E-Mail: service.at@sanofi.com
www.lipidmanagement.at

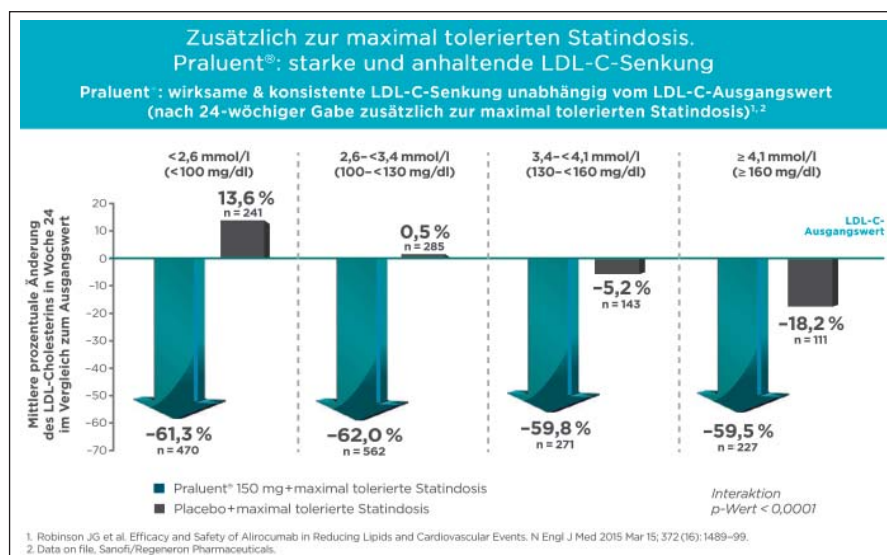


Abbildung 1: © sanofi-aventis GmbH, Österreich

CLINICAL AND INTERVENTIONAL RHYTHMOLOGY UPDATE 2016



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

SCHLOSS WILHELMINENBERG APRIL 22-23, 2016

ORGANIZATION:

KURT HUBER, VIENNA (AT)

MARTIN BORGGREFE, MANNHEIM (DE)

JOSEF KAUTZNER, PRAGUE (CZ)

www.cardio-congress.com

Die neue Sicherheitsära in der Antikoagulation: Das erste NOAK-spezifische Antidot Praxbind®: sofortige Aufhebung des gerinnungshemmenden Effekts von Pradaxa®

Pradaxa® (Dabigatran) ist seit mehr als 6 Jahren auf dem Markt und in mehr als 100 Ländern weltweit zugelassen [1]. Die Erfahrung mit Pradaxa® wächst sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch im Behandlungsalltag stetig an und umfasst inzwischen über 5 Millionen Patientenjahre in allen zugelassenen Indikationen [1].

Mit Praxbind® steht nun erstmals für ein NOAK eine spezifische Reversierungsmöglichkeit zur Verfügung, um in seltenen Akutsituationen (Notfalloperationen/dringende Eingriffe, lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutungen) die Wirkung von Dabigatran rasch aufzuheben [2].

Das positive Nutzen-Risiko-Profil von Pradaxa® wurde in der RE-LY-Studie eindrucksvoll gezeigt [3–5]. Pradaxa® in einer Dosierung von 150 mg 2 × tgl. ist das einzige NOAK, das im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowohl ischämische als auch hämorrhagische Schlaganfälle signifikant reduziert [3–8]. Des Weiteren wurde das Risiko für lebensbedrohliche und intrakranielle Blutungen signifikant gesenkt [3–5].

Daten von >200.000 Patienten bestätigen Sicherheit und Wirksamkeit von Pradaxa® auch im klinischen Alltag [9–13]. Die größte Untersuchung ist die FDA-Medicare-Analyse mit > 134.000 Patienten [9]. Die Ergebnisse stimmen in hohem Maße mit jenen der RE-LY-Studie überein [3, 9]. Dabigatran war auch unter Alltagsbedingungen bei neu eingestellten Patienten im Vergleich zu Warfarin mit einem niedrigeren Risiko für ischämische Insulte und intrazerebrale Blutungen assoziiert und verringerte darüber hinaus auch die Gesamtmortalität [9].



Akuteingriffe bzw. nicht beherrschbare Blutungen sind unter Antikoagulation nie ganz auszuschließen. Pradaxa® zeigte in RE-LY vs. Warfarin insgesamt weniger Blutungen [3–5].

Mit Praxbind® konnte in der Zulassungsstudie [14] eine sofortige Aufhebung der Gerinnungshemmung innerhalb von Minuten festgestellt werden. Es konnten keine durch Praxbind® verursachten Nebenwirkungen oder immunogene Effekte festgestellt werden [14], auch wurden keine Hinweise auf einen prothrombotischen Effekt nach Verabreichen des Antidots beobachtet [14].

Fachkurzinformationen siehe Seite 28.

Literatur:

1. Boehringer Ingelheim Data on File.
2. Praxbind Fachinformation; Stand: Jänner 2016.
3. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
4. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
5. Connolly SJ, et al. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2014; 371: 1464–5.
6. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
7. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
8. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.

9. Graham DJ, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.

10. Seeger JD, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1277–89.

11. Villines TC, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1290–8.

12. Larsen TB, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127: 329–36.

13. Larsen TB, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–6.

14. Pollack CV, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.

Weitere Informationen:



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Communications

*Mag. Matthias Sturm, MAS
A-1121 Wien*

*Dr. Boehringer-Gasse 5–11
Tel.: 01-80105-2742*

Fax: 01-80105-2624

*E-Mail: oeffentlichkeitsarbeit@
boehringer-ingelheim.at*

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **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 Nierenfunktionseinschränkung (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 Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **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 Nierenfunktionseinschränkung (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, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt, Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff, Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase, GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **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.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstentangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

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

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/gefaessmedizin

Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypromellose. Kapselhülle: Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose. **Schwarze Druckfarbe:** Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter $\geq$ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter $\geq$ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min); – Akute, klinisch relevante Blutung; – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt; – Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron; – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/780157870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com** **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2016

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: – bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/780157870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com** **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2016

▼ 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 $\times$ 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 (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 - 0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 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.**

II. Sailersymposium Grazer Gerinnungstage für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin



Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



mit Workshops
der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark
in Zusammenarbeit mit der
Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie
Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
Interdisziplinären Gerinnungsrunde Steiermark

16. und 17. Juni 2016
Hörsaalzentrum der Medizinischen Universität Graz

Kongressorganisation:

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary
Ass. Dr. Peter Rief
Klinische Abteilung für Angiologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz

Fachausstellung/Sponsorbetreuung/

Programmdruck:

MIA|W Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Freyung 6/3, 1010 Wien
Tel.: (+43/1) 536 63-48, Fax: (+43/1) 535 60 16
E-Mail: maw@media.co.at

Anmeldung: www.azmedinfo.co.at/sailersymposium2016

www.gefaesse.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 von rezidivierenden
tiefen Venenthrombosen (TVT)
und Lungenembolien (LE)

Prophylaxe venöser
Thromboembolien (VTE)
nach elektiven
Hüftgelenkersatzoperationen

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 ELI-016-15/1/17.02.2015 www.eliquis.at

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

