

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



**Der perkutane, retrograde transarterielle Zugang –
Eine effektive und praktikable Methode zur Aus-
schaltung eines persistierenden Endoleaks Typ II
des isolierten A. iliaca interna-Aneurysmas**

F.-P. Pfabe, T. Boczar

**Nicht-operative invasive Therapie der Perforans-
insuffizienz**

C. Zerweck

RUBRIKEN

News-Screen

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Member of the



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

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

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



Inhalt

Brief der Herausgeber

M. Brodmann, T. Gary

4

Der perkutane, retrograde transarterielle Zugang – Eine effektive und praktikable Methode zur Ausschaltung eines persistierenden Endoleaks Typ II des isolierten A. iliaca interna-Aneurysmas

5

F.-P. Pfabe, T. Boczar

Nicht-operative invasive Therapie der Perforansinsuffizienz

12

C. Zerweck

RUBRIKEN

News-Screen

20

Pharma-News

23

Titelbild: Perforante mit Laserkatheterspitze links oben einliegend. Aus: Zerweck: Nicht-operative invasive Therapie der Perforansinsuffizienz, S. 13, Abb. 2.
© C. Zerweck.

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: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

Kardiologie im Zentrum

Fortbildung der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

FR 30.09 -
SA 01.10.2016

Fortbildungsveranstaltung
im Design Center Linz
Europaplatz 1, 4020 Linz

Um Anmeldung wird gebeten:
www.kardiologieimzentrum.at

 **Kepler
Universitäts
Klinikum**





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



Assoz.-Prof. PD Dr. Th. Gary

Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Im ersten Beitrag führen uns **Dr. Peter Pfabe** und **Tomasz Boczar** in die immer mehr relevante endovaskuläre Therapieoption von arteriellen Aneurysmen. Diesmal ist es die erfolgreiche Therapie eines persistierenden Endoleaks Typ II eines isolierten A.-iliaca-interna-Aneurysmas.

Es wird von zwei männlichen Patienten mit kontinuierlicher Expansion eines A.-iliaca-interna-Aneurysmas bei persistierendem Endoleak Typ IIb nach primär offen-chirurgischer Versorgung eines komplexen Iliakalaneurysmas (Reber Typ III) berichtet. CT-Scans dokumentierten eine Größenzunahme auf 46 bzw. 66 mm. Die Autoren entschieden sich für eine retrograde perkutane Embolisation über Kollateralen der A.-iliaca-interna-Äste und der A. circumflexa femoris medialis. Nach misslungener Embolisation mit Thrombin bei einem Patienten führte das Einbringen von Coils in den Aneurysmasack und in mehrere zuführende Gefäße in beiden Fällen zu einer Ausschaltung des Aneurysmas aus der Zirkulation.

Die retrograde perkutane Embolisation über Kollateralen ist eine praktikable und effektive Methode im Management des persistierenden Endoleaks Typ II eines A.-iliaca-interna-Aneurysmas. Die beiden Kasuistiken weisen auf die Bedeutung und die Gefahr einer retrograden Kollateralzirkulation hin und bestätigen das Konzept eines proximalen und distalen Verschlusses der A.-iliaca-interna-Äste.

Der zweite Beitrag beleuchtet ein immer wichtiger werdendes Thema der Gefäßmedizin: Die nicht-operative invasive Therapie der Perforansinsuffizienz. **Dr. Christof Zerweck** beleuchtet in seinem Übersichtsartikel präzise den derzeitigen Stellenwert dieser Therapieoption und den Ausblick.

Nicht-operative Therapieverfahren gewinnen in der modernen Varizentherapie zunehmend an Bedeutung. Um eine uneingeschränkte Varizensanierung mit kathetergestützten Therapieverfahren durchführen zu können, sind analog zur operativen Sanierung für sämtliche Varizenformen potente Okklusionsverfahren notwendig. Diese Arbeit soll einen Überblick zum derzeitigen Stand der Ablationserfolge von inkompetenten Perforansvenen geben. Neben den thermischen Ablationsverfahren wie Laser-, Radiowellen- und Dampfablation sowie sonstigen chemischen Sklerosierungsarten gibt die Arbeit praktische Anleitungen und Tipps zur Durchführung einer Perforansvenenablation. Die große Anzahl von Studien zur Perforansvenenablation zeigt, dass die Behandlung mit Kathetersystemen einen bedeutenden und festen Platz in der Therapie der Perforansvarikosis hat.

Wie immer wünschen wir Ihnen viel Spaß beim Lesen!

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

Der perkutane, retrograde transarterielle Zugang – Eine effektive und praktikable Methode zur Ausschaltung eines persistierenden Endoleaks Typ II des isolierten A. iliaca interna-Aneurysmas*

F.-P. Pfabe, T. Boczar

Kurzfassung: Es wird von zwei männlichen Patienten mit kontinuierlicher Expansion eines A. iliaca interna-Aneurysmas bei persistierendem Endoleak Typ IIb nach primär offen-chirurgischer Versorgung eines komplexen Iliakalaneurysmas (Reber Typ III) berichtet. CT-Scans dokumentierten eine Größenzunahme auf 46 bzw. 66 mm. Wir entschieden uns für eine retrograd perkutane Embolisation über Kollateralen der A. iliaca interna-Äste und der A. circumflexa femoris medialis. Nach misslungener Embolisation mit Thrombin bei einem Patienten führte das Einbringen von Coils in den Aneurysmasack und in mehrere zuführende Gefäße in beiden Fällen zu einer Ausschaltung des Aneurysmas aus der Zirkulation.

Die retrograd perkutane Embolisation über Kollateralen ist eine praktikable und effektive Methode im Management des persistierenden Endoleaks Typ II eines A. iliaca interna-Aneurysmas.

Die beiden Kasuistiken weisen auf die Bedeutung und die Gefahr einer retrograden Kollateralzirkulation hin und bestätigen das Konzept eines proximalen und distalen Verschlusses der A. iliaca interna-Äste.

Schlüsselwörter: A. iliaca interna-Aneurysma, Endoleak Typ II, retrograd perkutaner Zugang, Thrombininjektion, Coil-Embolisation

Abstract: Percutaneous, Retrograde Transarterial Access – An Effective and Practical Method for Eliminating a persistent Endoleak Type II of the Internal Iliac Artery Aneurysm. It is reported of two cases of male patients who presented a continuing expansion of an internal iliac artery aneurysm secondary to a persistent type II b endoleak after primary open surgical repair of an iliac artery aneurysm (Reber type III). CT-scans revealed an increasing aneurysm diameter to 46 and 66 mm. We selected

retrograde percutaneous embolization via collaterals of the internal iliac artery branches and the circumflexa femoris medialis artery. After failed thrombin injection in one case, the introduction of coils into the aneurysm sac and in several arteries, supplying the aneurysm, was successfully performed and led to the elimination of the aneurysm from the circulation in both cases.

The retrograde percutaneous embolization via collateral is a practicable approach and an effective method of managing persistent type II endoleak of internal iliac artery aneurysm.

These two cases indicate the importance and danger of persistent retrograde collateral circulation and confirmed the concept of proximal and distal occlusion of the internal iliac artery branches. **Z Gefäßmed 2016; 13 (3): 5–12.**

Key words: internal iliac artery aneurysm, type II endoleak, retrograde percutaneous approach, thrombin injection, coil-embolization

■ Einleitung

In der Behandlung des isolierten Iliakalaneurysmas haben sich in den vergangenen Jahren, neben den traditionell offen-chirurgischen Verfahren, endovaskuläre Techniken elektiv und im Notfall etabliert. Die Entwicklung endovaskulärer Verfahren hat insbesondere für Hochrisiko-Patienten das therapeutische Spektrum deutlich erweitert.

Im Gegensatz zu operativen Verfahren ist die Realisierung endovaskulärer Techniken entscheidend von morphologischen Kriterien des Aneurysmas sowie Verlaufs- und Wandpathologien der Zugangs- und Zielgefäße abhängig, insbesondere von der Existenz einer geeigneten Landungszone.

Hinsichtlich der perioperativen Morbidität, der postoperativen Mortalität und der primären Prothesenoffenheit sind die endovaskulären Techniken den offen-chirurgischen Verfahren nicht unterlegen. Im Verlauf sind jedoch Zweiteingriffe nach endovaskulärer Versorgung häufiger (Stentmigration, Endoleak, Stentthrombose und Stentgraftinfektion), sodass, im Ge-

gensatz zum operativen Vorgehen, in der Regel jährlich eine Kontroll-CTA durchgeführt werden sollte.

Das Endoleak Typ II stellt eine Komplikation sowohl nach operativer als auch endovaskulärer Behandlung des isolierten Iliakalaneurysmas dar. Der Verlauf ist überwiegend unkompliziert, erfordert aber engmaschige Kontrollen. Ein offen-chirurgischer oder interventioneller Zweiteingriff ist bei einem erhöhten Rupturrisiko oder Komplikationen indiziert.

■ Kasuistiken

Fallbeispiel 1

Ein 72-jähriger Patient wurde 2010 mit einem komplexen Iliakalaneurysma (Reber Typ III) mittels aorto-femoraler Bypassanlage rechts und hoher, abgangsnaher Ligatur der A. iliaca interna offen-chirurgisch versorgt. Kontroll-CT-Angiographien bei bekanntem thorakalem Aortenaneurysma demaskierten eine kontinuierliche Expansion des rechtsseitigen, teilthrombosierten A. iliaca interna-Aneurysmas von 30 mm im Jahr 2013 auf 46 mm innerhalb von 12 Monaten aufgrund eines Endoleaks Typ IIb (Abb. 1a). Aneurysmagröße und die deutliche Wachstumstendenz wurden als Prädiktoren für eine drohende Ruptur gewertet.

Über einen brachialen Zugang erfolgte die Darstellung der komplexen Kollateralisation aus dem kontralateralen Stromgebiet der A. iliaca interna (mehrere kaliberstarke Kollateralen der A. glutea superior und der A. obturatoria) (Abb. 1b). Es wurde die Applikation eines flüssigen Embolisats favori-

* Überarbeitete und erweiterte Fassung nach [1] mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlags GmbH.

Eingelangt und angenommen am 4. Mai 2016.

Aus dem Asklepios Klinikum Uckermark

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

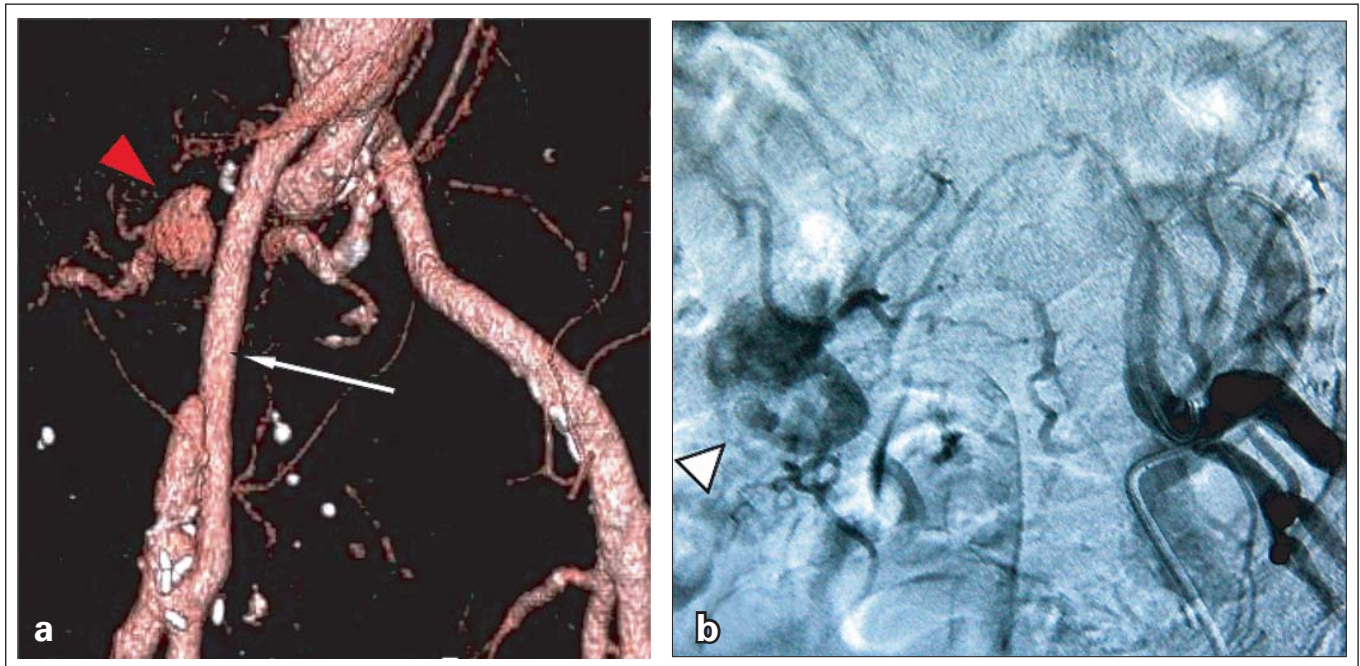


Abbildung 1: (a): Retrograd perfundiertes A. iliaca interna-Aneurysma in der CTA (VRT) (roter Pfeil), Bypass (weißer Pfeil); (b): Endoleak Typ II b mit Kontrastierung des teilthrombosierten Aneurysmasacks in der DSA (weißer Pfeil) bei komplexer, retrograder Kollateral-Perfusion. Nachdruck aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlags GmbH.

siert, da eine selektive Sondierung und Embolisierung der multiplen Zuflüsse technisch nicht realisierbar erschien.

Nach aorto-femoraler Bypassanlage rechts erfolgte der Zugang über die linke Femoralarterie. Nach Gabe von 2500 IE Heparin wurde über die A. glutea superior links der Ursprung eines kaliberstarken Kollateralgefäßes mit einem Lima Angiographic Catheter (Cordis) sondiert. Der Verlauf und der Durchmesser (1,8 mm) dieser Kollaterale schienen geeignet, den Aneurysmasack sicher zu sondieren.

Mit einem 300 cm langen, steuerbaren 0,014-Führungsdraht (Kitewire™ Deep; Medtronic) gelang es via Kollaterale, das

Iliakalaneurysma retrograd zu erreichen und einen 2,5-French Mikrokatheter (Cantata® 2,5; Cook Medical) nachzuführen (Abb. 2a, b).

Nach diesem technisch anspruchsvollen Manöver applizierten wir das flüssige Hämostatikum (1500 IE Thrombin) (D-STAT®; Vascular Solutions, Inc.).

Im Vergleich zum Ausgangsbefund war nun eine deutlich zeitverzögerte und schwache Kontrastierung des Aneurysmas nachweisbar, die als Prästase und Zeichen einer zeitnahen und kompletten Thrombosierung gewertet wurde (Abb. 2c). Auf

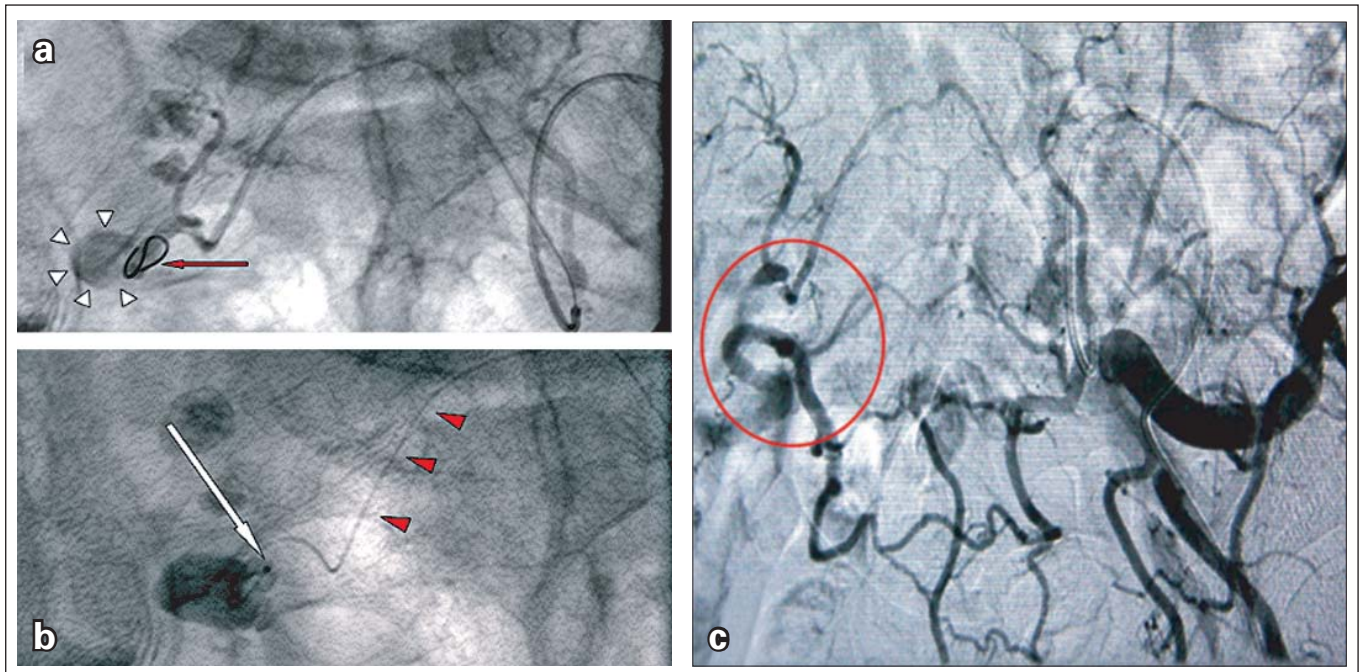


Abbildung 2: (a): Sondierung des Aneurysmas (weiße Pfeile) mit einem Wire (0,014) (roter Pfeil); (b): Katheterlage im kontrastierten Aneurysma (weißer Pfeil), Zugangs-Kollaterale (rote Pfeile); (c): nach Thrombininjektion nur noch geringe Kontrastierung des Aneurysmas (roter Kreis). Nachdruck aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlags GmbH.

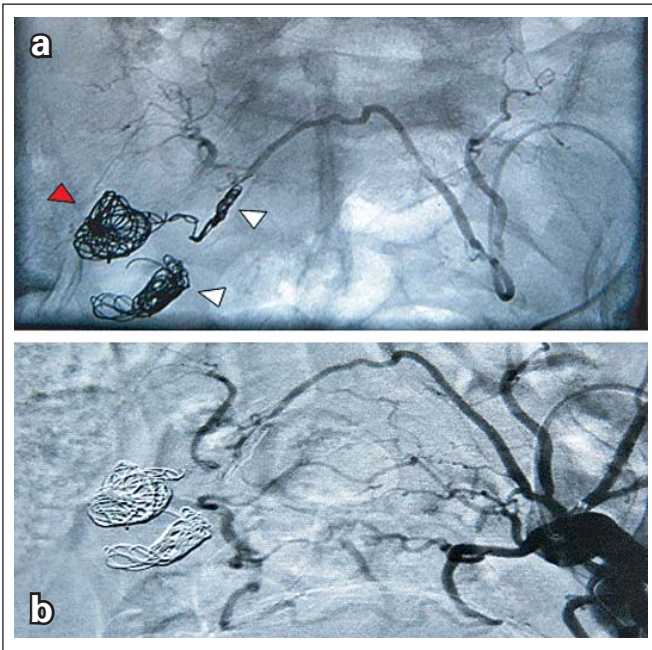


Abbildung 3: (a): Komplexe Embolisierung der zuführenden Gefäße (weiße Pfeile) und des Aneurysmasacks (roter Pfeil); (b): komplette Ausschaltung des Aneurysmas aus der Rezirkulation (DSA). Nachdruck aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlags GmbH.

einen Verschluss der kaliberstarken Kollaterale verzichteten wir, um im Falle eines Zweiteingriffs das Zugangsgefäß zum Aneurysma zu erhalten.

Während sich der Aneurysmasack duplexsonographisch am Folgetag komplett thrombosiert darstellte, wurde 6 Monate später mittels CTA eine Reperfusion mit Expansion des Aneurysmas auf 48 mm nachgewiesen, obwohl der Endoleak-Nidus im Vergleich zum Ausgangsbefund deutlich verkleinert zur Darstellung kam.

Via Kollaterale wurde das Aneurysma erneut mit einem 2,4-French Mikrokatheter (RebarTM-18; Medtronic) sondiert und 6 Coils (Concerto detachable coil system; Medtronic) unterschiedlicher Größe (PV-/NV-Helical, Coil Diameter 5–20 mm, Länge 20–50 cm) in den Aneurysmasack und in die selektiv sondierten Internaäste sowie in die Zugangskollaterale eingebracht (Abb. 3a, b).

Das Embolisations-Ergebnis war im Intervall von 7 Monaten mittels CTA aufgrund von Artefakten (Coils) nur eingeschränkt beurteilbar, sodass nach 13 Monaten eine invasive bildgebende Kontrolle erfolgte. Mittels angiographischer Darstellung konnte zweifelsfrei die komplette Ausschaltung des Aneurysmas aus der Zirkulation nachgewiesen werden (Abb. 4a, b).

Fallbeispiel 2

Bei einem 73-jährigen Patienten erfolgte 2009 aufgrund eines rupturierten, monströsen Aneurysmas der A. iliaca communis (Durchmesser 11,5 cm) eine iliko-iliakale Protheseninterposition links. Das Aneurysma der A. iliaca interna (Durchmesser 30 mm) konnte lediglich durch eine proximale Ligatur aus der systemischen Zirkulation ausgeschaltet werden. 2011 erfolgte die Anlage eines aorto-bifemoralen Bypasses bei sympto-

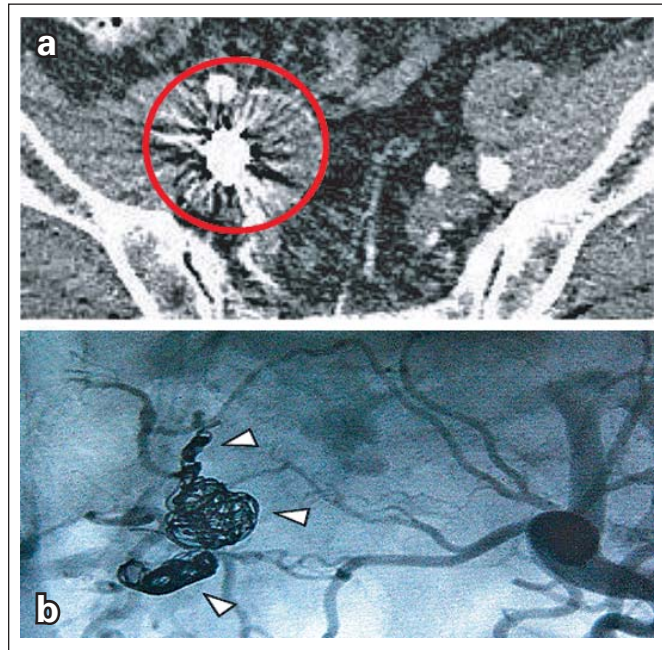


Abbildung 4: Follow-up. (a): CTA nach 7 Monaten, Spiralen mit typischem Artefakt (roter Kreis). Nachdruck aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Springer-Verlags GmbH; (b): angiographischer Nachweis der effektiven Aneurysmaausschaltung 13 Monate postprozedural mit Darstellung der Coils in den Zuflussgefäßen und im Aneurysmasack (weiße Pfeile).

matischem infrarenalen Bauchaortenaneurysma (Durchmesser 10,5 cm).

Im Rahmen gefäßchirurgischer Kontrollen aufgrund eines thorakalen Aortenaneurysmas (45 mm) wurde ein Endoleak Typ IIb mit kontinuierlicher Expansion des A. iliaca interna-Aneurysmas links diagnostiziert. 2016 fand sich eine deutliche Größenzunahme auf 66 mm, verbunden mit einer Änderung der Aneurysmamorphologie (Abb. 5a–c). Die sekundäre Expansion des A. interna-Aneurysmas beruhte auf der Reperfusion über die linksseitige A. circumflexa femoris medialis, die A. obturatoria rechts sowie mesenteriale Kollateralen.

Da der Standardzugang nach proximaler Ligation nicht möglich war, favorisierten wir eine retrograde, transkollaterale Embolisierung des Aneurysmas. Im ersten Schritt wurde nach Punktion der linken A. femoralis superficialis und Gabe von 2500 IE Heparin die A. circumflexa femoris medialis mit einem Lima Angiographic Catheter (Cordis) sondiert, über die ein Endast der A. iliaca interna retrograd mit einem 300 cm langen 0,014-Führungsdraht (Kitewire™ Deep; Medtronic) erreicht wurde. Über den 0,014-Führungsdraht konnte unproblematisch ein 2,4-French-Mikrokatheter (RebarTM-18; Medtronic) vorgebracht werden.

Eine Sondierung des Aneurysmas gelang nicht, sodass der Zufluss über den Endast der A. iliaca interna proximal mit 2 Coils (Concerto detachable coil system; Medtronic) unterschiedlicher Größe (NV-Helical, Coil-Diameter 8–9 mm, Länge 30 cm) ausgeschaltet wurde.

Im zweiten Schritt erfolgte nach Punktion der A. femoralis superficialis rechts unterhalb der distalen Bypass-Anastomose die Sondierung des rechten A. iliaca interna-Abgangs mit einem Lima Angiographic Catheter (Cordis), über den via

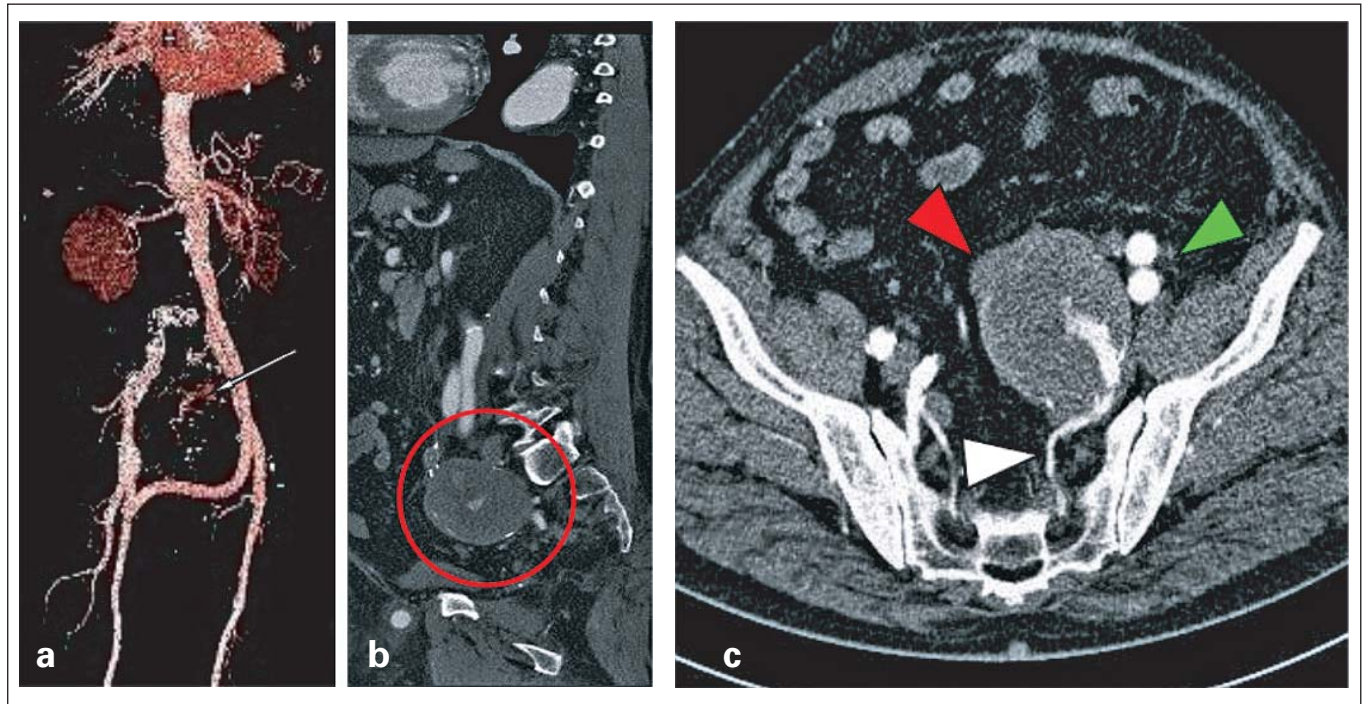


Abbildung 5: CT-Angiographie 2014. (a): VRT-Darstellung, Z. n. aortobifemoraler Bypassanlage mit atypischem Verlauf des rechten Bypass-Schenkels, retrograd perfundiertes Interna-Aneurysma (weißer Pfeil); (b): sagittale Schnittebene; teiltrombosierte Aneurysma (roter Kreis) mit kleinem Nidus; (c): axiale Schnittebene; teiltrombosierte Interna-Aneurysma (roter Pfeil) mit Endoleak Typ II (weißer Pfeil), linkslateraler Verlauf beider Bypass-Schenkel (grüner Pfeil) mit Darstellung eines Zuflussgefäßes (weißer Pfeil).

A. obturatoria eine Kollaterale (Durchmesser 1,2–1,6 mm) mit einem steuerbaren 0,014-Führungsdraht (Asahi Sion blue 300 cm J; Asahi Intec Co., Ltd.) sondiert wurde. Bei der Passage der Kollaterale kam es zu einer Perforation. Die Einblutung in das umgebende Gewebe sistierte jedoch spontan.

Über einen nachgeführten 2,5-French-Mikrokatheter (Cantata® 2,5; Cook Medical) wurde auf einen 0,014-Führungsdraht (Kitewire™ Deep; Medtronic) gewechselt, mit dem das Aneurysma problemlos sondiert werden konnte (Abb. 6a–d).

Über den Mikrokatheter erfolgte die Ausschaltung des Aneurysmas aus der Zirkulation durch Platzierung von 4 Coils (Concerto detachable Coil system; Medtronic) unterschiedlicher Größe (PV-Helical, Coil-Diameter 16 und 18 mm, Länge 40 cm). Eine Kontrastierung des Aneurysmas war angiographisch 10 min später nicht mehr nachweisbar (Abb. 7a).

Aufgrund der Aneurysmagröße wählten wir zur Kontrolle des Embolisierungsergebnisses ein kurzes Zeitintervall. Eine Reperfusion des Aneurysmas konnte 5 Wochen nach Coil-Embolisation invasiv-angiographisch sicher ausgeschlossen werden (Abb. 7b).

■ Diskussion

Die Sekundärperfusion stellt nach primärer Behandlung des isolierten Beckenarterienaneurysmas eine Verlaufskomplikation dar, die bei Persistenz zu einer Aneurysmaexpansion führen kann.

Beruhet die Rezirkulation auf einem Endoleak Typ II, liegt in Abhängigkeit vom primären therapeutischen Vorgehen (operativ oder endovaskulär) ein technisch nicht durchführbarer oder

insuffizienter Verschluss (Ligatur, Clipping, Embolisierung) der distalen A. iliaca interna-Äste zugrunde. Ein Endoleak Typ II nach primär endovaskulärer Ausschaltung eines isolierten Iliakalaneurysmas wird in bis zu 15 % beobachtet [2].

Ein primäres (frühes) Endoleak Typ II manifestiert sich innerhalb von 30 Tagen postprozedural, ein sekundäres (spätes) ist erst nach mehr als 30 Tagen nachweisbar [3].

Liegt ein Eingefäß-Endoleak vor, handelt es sich um einen Typ IIa, erfolgt die Rezirkulation über mindestens 2 Gefäße, handelt es sich um einen Typ IIb. Die Sekundärperfusion kann über mesenteriale, lumbale, iliakale und femorale Zuflüsse unterhalten werden, sodass kein direkter Kontakt zum arteriellen Hochdrucksystem besteht.

Die Datenlage zur Inzidenz und zum natürlichen Verlauf eines Endoleak Typ II beim Beckenarterienaneurysma sowie zum Management bei Expansion und drohender Ruptur ist spärlich. Der natürliche Verlauf eines Endoleaks Typ II ist überwiegend unkompliziert, sodass in den meisten Fällen eine konservative Therapie unter engmaschiger Kontrolle als ausreichend angesehen wird [4, 5]. Nach EVAR wird die Persistenz eines Endoleaks Typ II von mehr als 6 Monaten als prognostisch ungünstig gewertet [6, 7].

Nur selten kommt es zu einer Expansion oder einer Ruptur des Aneurysmas. Komplikationen durch funktionelle Beeinträchtigung benachbarter Organe und anatomischer Strukturen durch das expandierende Aneurysma sind ebenfalls möglich [8]. Ein erhöhtes Rupturrisiko, gemessen an der Aneurysmagröße und der Wachstumsrate sowie auftretenden Komplikationen, erfordert zeitnah ein therapeutisches Vorgehen (interventionell, operativ, Hybrid-Verfahren).

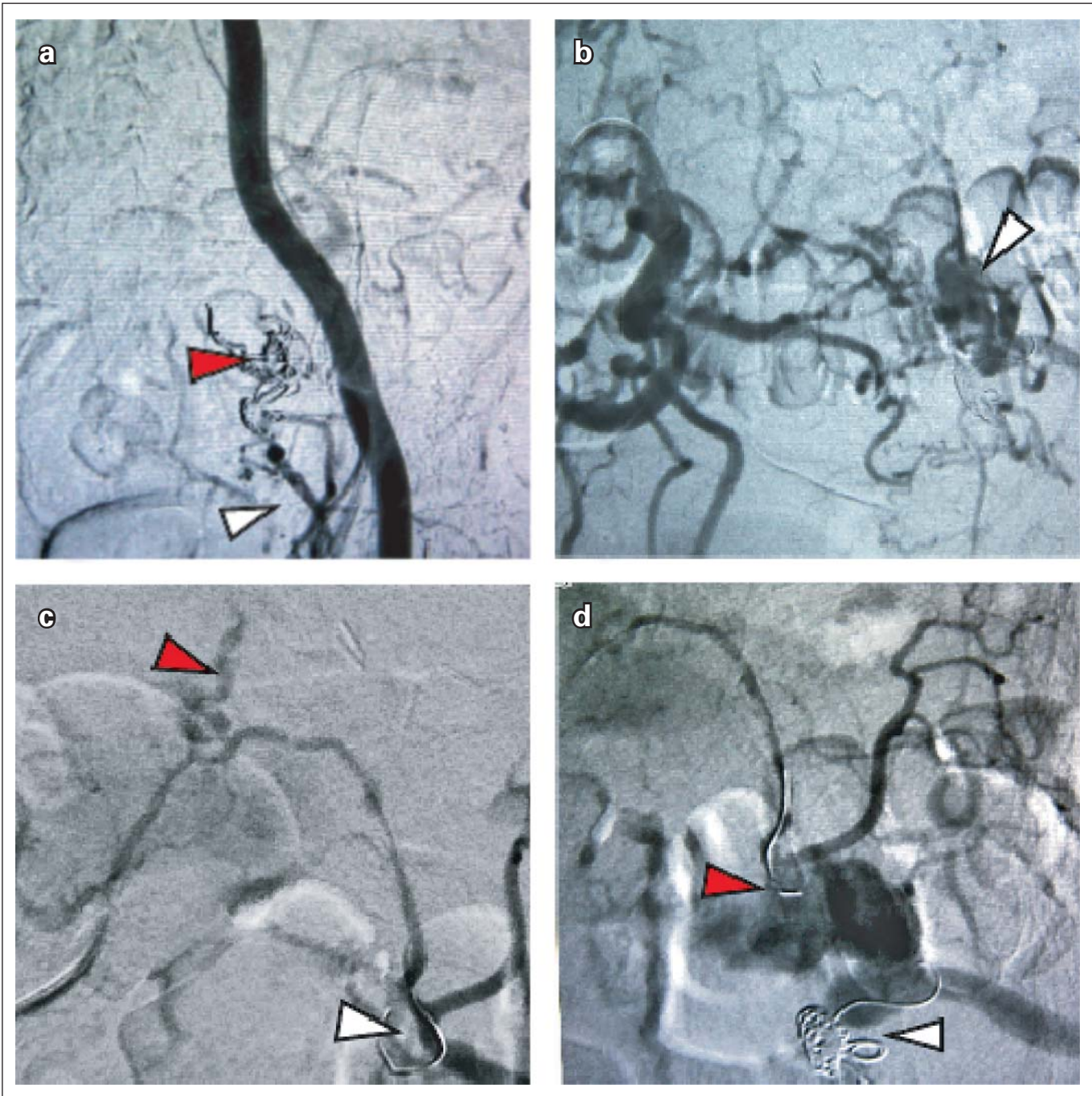


Abbildung 6: Digitale Subtraktionsangiographie. (a): Ausschaltung des retrograden Zuflusses über die A. circumflexa femoris medialis links (weißer Pfeil) durch Coil-Embolisation (roter Pfeil); (b): komplexe, kontralaterale Interna-Kollateralisation mit retrograder Sekundärperfusion des Aneurysmas (weißer Pfeil); (c): Perforation (roter Pfeil) bei Passage der Zugangs-Kollaterale, Drahtspitze im Aneurysmasack (weißer Pfeil); (d): Dokumentation der Drahtlage im Aneurysma (roter Pfeil) und der effektiven Coil-Embolisation des ipsilateralen Zuflusses (weißer Pfeil).

Inwieweit die Größe des Nidus bei einem persistierenden Endoleak Typ II des Beckenarterienaneurysmas eine Behandlungsindikation darstellt, wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

Die Behandlungsstrategie richtet sich nach patientenseitigen Faktoren (Adipositas, Voroperationen, Komorbiditäten), der Expertise des Untersuchers sowie den Gefäßterritorien, die an der Sekundärperfusion beteiligt sind. Die Kenntnis der individuellen Rezirkulationsverhältnisse, deren individuelle Variabilität und die Darstellung sämtlicher Gefäße, die potenziell eine Kollateralfunktion übernehmen können, ist Voraussetzung für die Wahl des therapeutischen Verfahrens und die Prozedurplanung [9, 10].

Sekundärprozeduren werden heute bevorzugt interventionell (transluminal, transarteriell) realisiert, um das Aneurysma dauerhaft aus der sekundären systemischen Zirkulation auszuschalten. Für alle interventionellen Verfahren gilt, dass der Zugang zur Zielläsion in der Regel technisch anspruchsvoll ist, da eine transfemorale Sondierung der A. iliaca interna über ihren Ursprung (Standardzugang) nach primärer Aneurysmaausschaltung nicht mehr möglich ist.

Berichte über spezielle Techniken zur Ausschaltung eines persistierenden Endoleaks Typ II des Beckenarterienaneurysmas wurden bisher nur spärlich publiziert, wobei es sich meist um Einzelfalldarstellungen oder kleine Fallserien handelt. Neben der perkutanen transluminalen Embolisation des Aneurysma-

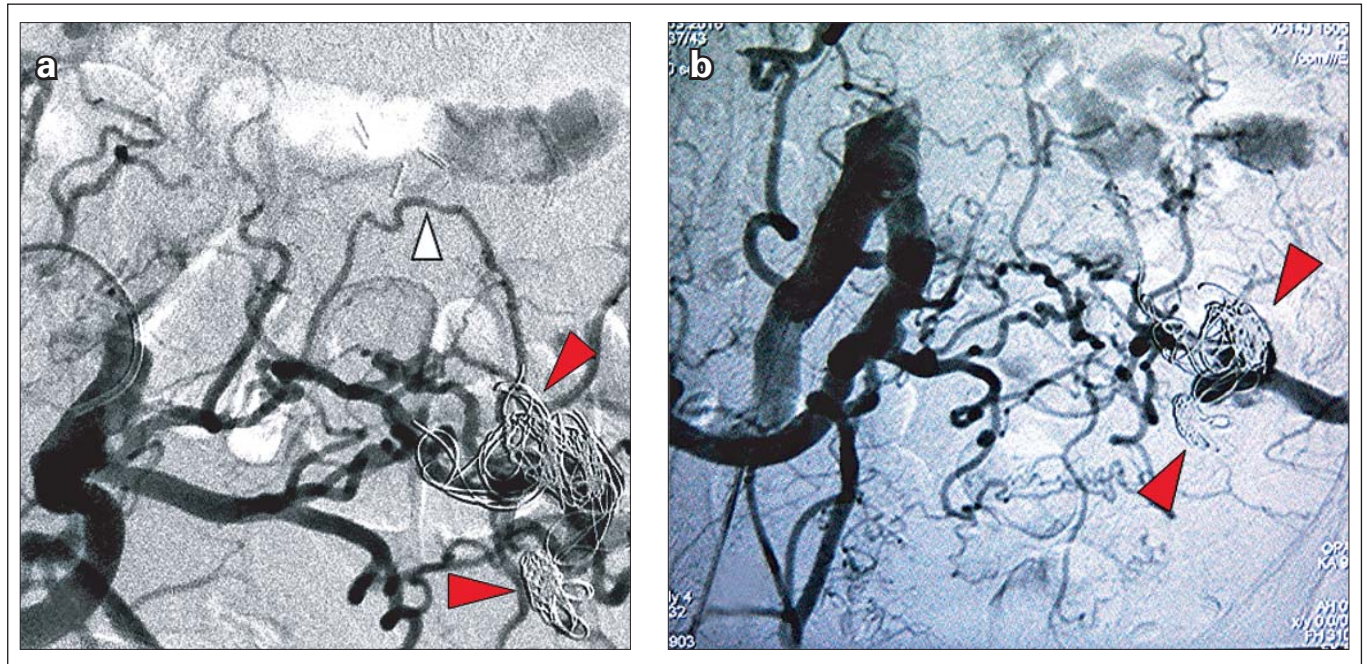


Abbildung 7: Digitale Subtraktionsangiographie. (a): Primärergebnis unmittelbar nach Coil-Implantation in den Aneurysmasack und in die distale A. iliaca interna (rote Pfeile) mit Erhalt des Zugangsgefäßes (weißer Pfeil); (b): Kontrollbefund mit fehlender Kontrastierung des Aneurysmas 5 Wochen nach Coil-Embolisation (rote Pfeile).

sacks nach Direktpunktion werden die perkutane transossäre Embolisation des Aneurysmasacks sowie die Embolisation der A. glutea superior nach Direktpunktion des Gefäßes in der Literatur beschrieben [4, 11, 12]. Der Vorteil einer perkutan transluminalen Direktpunktion des Aneurysmasacks oder der A. glutea superior liegt im Gegensatz zu anderen interventionellen Techniken im Erreichen der Zielläsion auf direktem, kürzestem Weg, sodass aufwendige und technisch anspruchsvolle Material- und Katheterpassagen entfallen. Dagegen ist die Direktpunktion mit einer potenziellen Verletzungsgefahr von anatomischen Strukturen und Organen verbunden. Das Risiko einer postpunktionellen Blutung ist insbesondere bei kalzifizierter Aneurysmawand potenziell erhöht.

Wandständige Thromben können das Navigieren des Mikrokatheters im Aneurysmasack nach transluminaler Direktpunktion erschweren. Erwähnt werden sollte auch, dass die CT-gestützte Punktion ein Umlagern und einen Transport des Patienten erfordert, was hohe Anforderungen an Sterilität und Sicherung der Katheterlage stellt [3].

Am wenigsten invasiv und damit für den Patienten nur gering belastend ist die in dieser Arbeit beschriebene Methode einer transarteriellen retrograden Sondierung der Zielläsion über ein Kollateralgefäß. Voraussetzung ist ein Mindestdurchmesser der Kollaterale von 0,4 mm, um eine Katheter-Passage und die Applikation eines Embolisats zu ermöglichen [13]. Schwierig gestaltet sich im Aneurysma das Navigieren des Mikrokatheters zur Sondierung der Zuflussgefäße, sodass nur selten eine komplette Ausschaltung aller Zuflüsse gelingt und eine Embolisation des Aneurysmasacks häufig erforderlich ist [14, 15].

Somit stehen verschiedene interventionelle Möglichkeiten zur Verfügung, um die Ausschaltung eines Endoleaks Typ II unter individuellen Gesichtspunkten zu realisieren. Die Verfahrens-

wahl wird von der Expertise des Untersuchers und dem morphologischen Befund, insbesondere der Architektur des Re-zirkulationskreislafs, entscheidend bestimmt. Aufgrund der komplexen Rezirkulation ist ein interventioneller Verschluss aller erreichbaren zu- und abfließenden Gefäße sowie des Aneurysmasacks notwendig. Ist ein interventionelles Vorgehen aufgrund von Zugangsproblemen technisch nicht realisierbar, stehen alternativ extraperitoneale laparoskopische und offenchirurgischen Verfahren sowie die Möglichkeit einer Hybridprozedur zur Auswahl [9, 16]. Offen-chirurgische Techniken, die bei einem persistierenden Endoleak Typ II zur Anwendung kommen, sind die Endoaneurysmorrhaphie sowie die Ligatur und das Clipping der Zuflussgefäße.

Patientenseitige Faktoren, die das traditionell operative Vorgehen limitieren, sind Adipositas und Voroperationen, die eine Freipräparation der anatomisch tief gelegenen A. iliaca interna-Äste erschweren. Bestehende Komorbiditäten (kardiopulmonale Erkrankungen, hämorrhagische Diathese) gehen mit einem erhöhten Eingriffsrisiko einher. Alternativ kann in Ausnahmefällen ein laparoskopisches Vorgehen in Erwägung gezogen werden.

Fistulationen, Kompressions-Syndrome und infektiöse Komplikationen stellen unverändert eine Domäne des operativen Vorgehens dar. Verglichen mit operativen Verfahren sind die interventionellen Techniken für den Patienten weniger belastend, aber durch eine Strahlen- und Kontrastmittelexposition charakterisiert. Ein Vorteil des offen-chirurgischen Vorgehens besteht im Vergleich zum interventionellen Management jedoch darin, dass eine kontinuierliche, bildgebende Verlaufskontrolle (Kontrastmittel- und Strahlenbelastung) in der Regel nicht erforderlich ist.

Letztendlich sollte das Verfahren favorisiert werden, das einen sicheren Zugang zur Zielläsion unter Kenntnis der individuel-

len Gefäßanatomie garantiert und eine Ausschaltung des Aneurysmasacks und aller erreichbaren Zuflussgefäße ermöglicht. Postprozedural ist, unabhängig vom gewählten Verfahren, eine angiographische Gefäßdarstellung erforderlich, um die veränderte Hämodynamik nach Embolisation zu erfassen. Durch Flussumkehr kann es zur Rekrutierung bis dato funktionell inaktiver Zuflüsse aus anderen Regionen kommen. Abgesehen von prozeduralen und anatomischen Faktoren hängt der technische Erfolg der Embolisation auch von der Wahl des Embolisats ab. In Abhängigkeit vom Zielterritorium werden flüssige (Histoacryl, Thrombin, Ethibloc, Onyx) und mechanische (Spiralen, Embolisationschirme) Embolisate sowie Mikropartikel eingesetzt, die sich u. a. hinsichtlich ihrer Selektivität, Repositionierbarkeit und der erreichbaren vaskulären Verschlussenebene voneinander unterscheiden [12, 13, 17]. Aufgrund der komplexen Gefäßarchitektur des Endoleaks Typ II mit mehreren zu- und abfließenden Gefäßen kommen bei der Embolisation oft unterschiedliche Materialien zum Einsatz, um eine Ausschaltung der Zielläsionen aus der Zirkulation zu erreichen [3].

Eine gute Steuerbarkeit, eine selektive Positionierung und die Möglichkeit einer Repositionierung sind wichtige Eigenschaften mechanischer Embolisate. Für Gefäßdurchmesser < 10 mm sollten die verwendeten Coils maximal 50 % überdimensioniert werden, bei Gefäßen mit einem Durchmesser > 10 mm sollten Coils um 100 % größer sein als der Gefäßdurchmesser. Eine Beschleunigung des Verschlussvorgangs wird bei Coils durch ein „coating“ und ein „high density packing“ erreicht [10, 12, 13, 17].

Da eine Navigation des Mikrokatheters im Aneurysmasack jedoch nur begrenzt möglich ist, kann eine Sondierung aller Zuflussgefäße oftmals nicht erreicht werden. In diesen Fällen hat sich der Einsatz flüssiger Embolisate zur Ausschaltung des Aneurysmasacks aus der Zirkulation bewährt.

Coils führen zu Artefakten im CT und beeinträchtigen so die Detektion von Restendoleckagen im Verlauf sowie die exakte Beurteilung der Aneurysmagröße. Alternativ sollte zur Verlaufskontrolle eine Angiographie oder eine kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um eine Expansion nach Embolisation sicher ausschließen zu können.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, von den Firmen Medtronic und Cordis finanzielle Unterstützung für die Inanspruchnahme und Organisation von Fortbildungsveranstaltungen erhalten zu haben. Herr Boczar versichert, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

■ Fazit für die Praxis

- Die nachhaltige Ausschaltung eines A. iliaca interna-Aneurysmas aus der systemischen Zirkulation erfordert einen proximalen und distalen Gefäßverschluss (In- und Outflow).
- Der natürliche Verlauf bei einem persistierenden Endoleak Typ II ist überwiegend unkompliziert und bedarf keiner speziellen Therapie.
- Geht ein Endoleak Typ II mit einer Expansion des Aneurysmas einher, besteht die Indikation zur operativen oder interventionellen Ausschaltung der Sekundärperfusion.
- Möglichkeiten einer perkutanen, interventionellen Therapie bestehen in der Embolisation nach retrograder transarterieller Sondierung, nach Direktpunktion des Aneurysmas oder der A. glutea superior.
- Die Variabilität des individuellen Rezirkulationskreislaufs bedarf einer komplexen Embolisation des Aneurysmasacks und der Zuflussgefäße.
- Da Coils Bildartefakte in der CTA hervorrufen, die eine Verlaufsbeobachtung erschweren, ist eine alternative Bildgebung in der Nachsorge (Angiographie, kontrastmittelverstärkte Sonographie) erforderlich.

Literatur:

1. Pfabe FP. Ausschaltung eines persistierenden Endoleaks Typ IIb eines A.-iliaca-interna-Aneurysmas nach primär chirurgischer Versorgung. *Gefäßchirurgie* 2016; 21: 111–4.
2. Stroumpoulis E, Nassef A, Loosemore T, Thompson M, Morgan R, Belli AM. The endovascular management of iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1099–104.
3. Dudeck O. Endoleaks – wann behandeln? *Radiologe* 2013; 53: 526–30.
4. Patel SD, Perera A, Law N, Mandumula S. A novel approach to the management of a ruptured Type II Endoleak following endovascular repair of an internal iliac artery aneurysm. *Br J Radiol* 2011; 84: e240–e242.
5. Ruarda JP, et al. Continuing expansion of internal iliac aneurysms after surgical exclusion of the inflow. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42: 389.
6. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1–8.
7. Silverberg D, Baril DT, Ellozy SH, et al. An 8-year experience with type II endoleaks: natural history suggests selective intervention is a safe approach. *J Vasc Surg* 2006; 44: 453–9.
8. Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1157–62.
9. Magishi K, Izumi Y, Tanaka K, et al. Surgical Access of the gluteal artery to embolize a previously excluded, expanding internal iliac artery aneurysm. *J Vasc Surg* 2007; 45: 387–90.
10. Ohmine T, Iwasa K, Yamaoka T. Successful percutaneous coil embolization of a ruptured internal iliac artery aneurysm remnant after abdominal aortic aneurysm repair via the deep iliac circumflex artery. *Ann Vasc Dis* 2014; 7: 83–6.
11. Baum RA, Cope C, Faiman RM, Carpenter JP. Translumbar embolization of type two Endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 111–6.
12. Gemmete JJ, Arabi M, Cwiklik WB. Percutaneous transosseous embolization of internal iliac artery aneurysm type II endoleak: report of two cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 34: S122–S125.
13. Landwehr P, Arnold S, Voshage G, Reimer P. Grundlagen der Embolisation und anderer verschließender Verfahren. *Radiologie* 2008; 48: 73–97.
14. Abularrage CJ, Patel VI, Conrad MF, et al. Improved results using onyx glue for the treatment of persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; 56: 630–6.
15. Massis K, Carson WG III, Rozas A, et al. Treatment of type II endoleaks with ethylene-vinyl-alcohol copolymer (onyx). *Vasc Endovasc Surg* 2012; 46: 251–7.
16. Wisselink W, Cuesta MA, Berends FJ, van den Berg FG, Rauwerda JA. Retroperitoneal endoscopic ligation of lumbar and inferior mesenteric arteries as a treatment of persistent endoleak after endoluminal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1240–5.
17. Brontzos EN, et al. Internal iliac artery aneurysm embolization with fibrin sealant: a simple and effective solution. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 76–80.

Nicht-operative invasive Therapie der Perforansinsuffizienz

C. Zerweck

Kurzfassung: Nicht-operative Therapieverfahren gewinnen in der modernen Varizentherapie zunehmend an Bedeutung. Um eine uneingeschränkte Varizensanierung mit kathetergestützten Therapieverfahren durchführen zu können, sind analog zur operativen Sanierung für sämtliche Varizenformen potente Okklusionsverfahren notwendig. Diese Arbeit soll einen Überblick zum derzeitigen Stand der Ablationserfolge von inkompetenten Perforansvenen geben. Neben den thermischen Ablationsverfahren wie Laser-, Radiowellen- und Dampfablation sowie sonstigen chemischen Sklerosierungsarten gibt die Arbeit praktische Anleitung und Tipps zur Durchführung einer Perforansvenenablation. Die große Anzahl von Studien zur Perforansvenenablation

zeigt, dass die Behandlung mit Kathetersystemen einen bedeutenden und festen Platz in der Therapie der Perforansvarikosis hat.

Schlüsselwörter: thermische Ablation, Varikosis, Perforansvenen, inkompetente Laser, Radiofrequenz, Dampf, Sklerotherapie

Abstract: Nonoperative Therapy in the Treatment of Varicose Vein Disease. Nonoperative therapy options in the treatment of varicose vein disease have gained more in importance over the last decade. A profound, catheter-based varicose vein therapy must accomplish powerful therapy solutions for all kinds

of varicose vein anatomies, such as saphenous veins, side branches and incompetent perforating veins. This overview, focused on thermal ablation techniques such as laser-, radiofrequency- or steamablation and other chemical sclerotherapy options provides also step-by-step guidance and tricks on perforating vein ablation. The enormous quantity of incompetent perforating vein ablation studies shows great interest in this method and occupies an important place in the field of chronic venous disease therapy. **Z Gefäßmed 2016; 13 (3): 12–9.**

Key words: thermal ablation, varicose, veins perforating, incompetent laser, radiofrequency, steam, sclerotherapy

■ Einleitung

Die Pathologie inkompetenter Perforansvenen (IPV) und ihr Stellenwert bei der Entstehung der chronisch-venösen Insuffizienz wurde durch Linton und Cockett ins Bewusstsein gerückt [1, 2]. Mit dem Aufkommen von neuen Kathetertechnologien und Fortschritten bei der chemischen Sklerosierungstherapie konkurrieren die klassischen operativen Behandlungsverfahren zunehmend mit den minimal-invasiven Therapien. Die traditionelle operative Therapie der Perforansveneninsuffizienz soll in diesem Beitrag ausgespart werden, da in den vergangenen Jahren keine relevanten Verbesserungen im Vergleich zur Perforansligatur oder subfaszialen endoskopischen Perforanssanierung (SEPS) auf diesem Gebiet erreicht werden konnten. Die Klappenrekonstruktion insuffizienter Klappen, wie sie in der Stammvene gelegentlich bereits Anwendung findet, wird aktuell in den Perforantes nicht praktiziert.

Die erste Publikation zum Therapieverfahren der endovenösen Laserablation (EVLA) von Krampfaden erschien im Jahr 1999 [3], seitdem sind diverse Arbeiten zum Thema veröffentlicht worden. Die Therapie wurde mit unterschiedlichen Lasergeneratoren, dickeren oder dünneren Laserfasern unterschiedlicher Abstrahlungscharakteristiken, Energiedichten, Pulsdauern und in wechselnden Zielgefäßen (Vena saphena magna, -parva, Seitenastvarizen, Perforansvenen) durchgeführt. Hauptsächlich wurde der Ablationserfolg in den großen und kleinen Stammvenen evaluiert. Schließlich veröffentlichten Proebstle und Herdemann im Jahr 2007 eine erste Arbeit über die Laserablation von inkompetenten Perforansvenen mit einem Diodenlaser bei 940 nm und 1320 nm Wellenlänge [4].

In den Jahren danach finden sich lediglich spärliche Veröffentlichungen zum Thema, vermutlich auch deswegen, weil keine optimalen Punktionssets am Markt verfügbar waren und sich die Sondierung einer Perforansvene mit einer 6F-Schleuse und einem Seldinger-Draht schwierig gestaltete. Proebstle und Herdemann lösten dieses Problem mit einer 16G-Kanüle, über die ein Laserkatheter mit 600-nm-Faserkern eingebracht werden konnte. Ozkan favorisierte hingegen die Seldinger-Technik als Zugangsweg [5]. Insgesamt führte die kathetergesteuerte Perforansvenenablation ein Nischendasein.

Im Jahr 2008 brachte die Firma Angiodynamics einen dünneren Laserkatheter mit einem 400-nm-Faserkern auf den Markt, welcher durch eine 21G-Kanüle passte. Der Lasergenerator für den Katheter arbeitete mit 810 nm Wellenlänge und hatte als Absorptionsmedium Hämoglobin zum Ziel. Zwei Jahre später brachte die Firma Biolitec einen konstruktionsbedingt etwas dickeren Katheter (400-nm-Faserkern) auf den Markt, welcher zum einen bei 1470 nm intravasales und intrazelluläres Wasser als Absorptionsziel hatte und zum anderen eine radiale Abstrahlungscharakteristik an der Katheterspitze bot. Diese Bauweise ermöglichte niedrigere Temperaturen im Spitzenbereich und eine homogenere Energieabgabe ohne Zerstörung des Faserkopfes im Vergleich zur Energieabgabe über eine „bare fiber“-Abstrahlungsoptik [6]. Zu diesem Zeitpunkt konnten Schwarz et al. beste Ablationserfolge mit einer radial abstrahlenden Laserfaser bei 1470 nm mithilfe einer 600-nm-Faser zeigen [7].

Die erwähnte dünnere Faser schlanker Bauart mit 400 nm kann durch eine kurze 16G- (graue Viggo-) Verweilkanüle eingeführt werden und bietet dadurch eine sehr gute Manövrierbarkeit bei tolerierbarem Punktionsschmerz ohne Bedarf für eine Lokalanästhesie. Gleichzeitig kann diese Faser auch zur Ablation sämtlicher Stamm- und Seitenastvarizen verwendet werden. Wir konnten damals zeigen, dass dieses Setting gute Kurzzeit-Ablationserfolge sowohl in Stammvenen als in IPV ermöglichte [8].

Eingelangt am 1. Juni 2016, angenommen am 2. Juni 2016; Pre-Publishing Online am 14. Juli 2016

Aus dem Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

Korrespondenzadresse: Dr. med. Christof Zerweck, Klinik für Kardiologie und Angiologie II, Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen, D-79189 Bad Krozingen, Südring 15; E-Mail: christof.zerweck@universitaets-herzzentrum.de

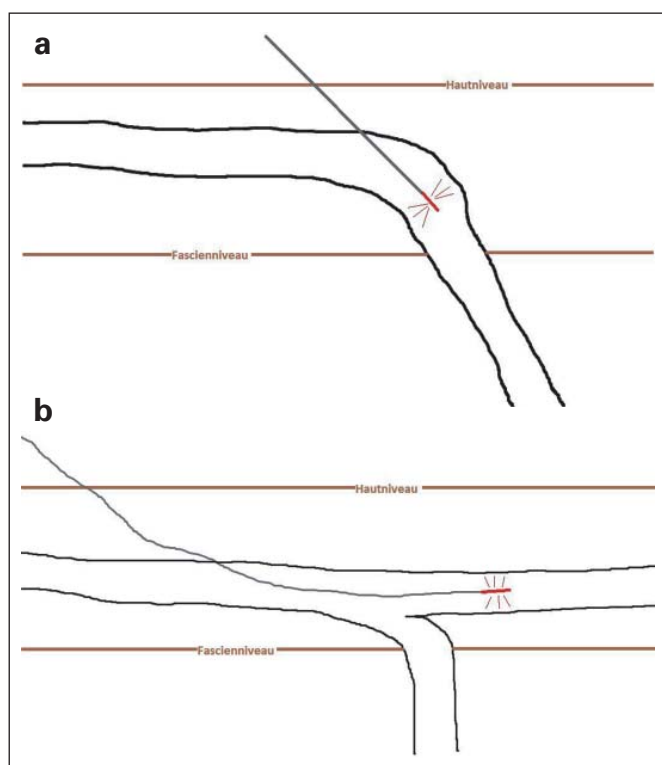


Abbildung 1: (a): L-förmige und (b): T-förmige Perforante mit möglicher Katheterpositionierung. © C. Zerweck

Die Ablation von IPV mit Radiowellentechnologie war initial mit den mehreren Zentimeter langen Hitzeabgabesegmenten bei kaliberstärkeren Kathetern (Celon ProCurve; Olympus) in häufig sehr kurzen IPV nicht gut möglich. Bauartbedingt war eine universelle Radiowellentherapie aller Perforantes erst mit der Einführung eines speziellen stiftförmigen Ablationsgerätes (Closure RFS Stylet, Venefit; Medtronic) möglich, allerdings kann mit diesem Gerät nicht simultan die Stammvene mitbehandelt werden. Dementsprechend existieren hier auch nur vergleichsweise wenige Publikationen [9, 10]. Zur Dampfsklerosierung von IPV existieren derzeit keine Publikationen, das Verfahren wird jedoch in unserer Abteilung seit Jahren erfolgreich in schwierigsten Anatomien erfolgreich eingesetzt.

■ Anatomie, Physiologie und Pathogenese

Perforansvenen im Ober- und Unterschenkel sind physiologische Verbindungen zwischen dem tiefen und dem epifaszialen Venensystem. Sie drainieren oberflächliches Blut in die tiefen Venen und sind teilweise nach typischer Lokalisation mit Eigennamen benannt, z. B. im proximalen und distalen Oberschenkel die Dott-Perforantes sowie die Hunter-Perforante und im Unterschenkel die Boyd-, mehrere Cockett-, May- und Sherman-Perforantes. Neben diesen häufiger insuffizienten Perforansvenen existiert eine Vielzahl von meist physiologisch in Erscheinung tretenden Perforantes, die – jedoch selten – ebenfalls Ursache für Beschwerden und Hautveränderungen darstellen können.

Für die Pathogenese ist es entscheidend, ob die Perforantes den proximalen oder distalen Insuffizienzpunkt darstellen. Nicht selten leiten insuffiziente Oberschenkelperforantes Reflux aus der Vena femoralis via Muskelvenen oder Direktver-



Abbildung 2: Perforante mit Laserkatheterspitze links oben einliegend. © C. Zerweck

bindung in die Vena saphena magna ein, welche ihrerseits diesen nach distal weiterleitet, während die eigentliche inguinale Vena saphena magna-Crosse suffizient darstellbar ist. Analog verhält sich die Situation in Vena saphena parva-Position. Besonders häufig kann diese Situation nach operativer Crossectomie ohne Stripping (z. B. nach Abriss der Stammvene während des Strippens) der Stammvene gefunden werden. Des Weiteren fördert Reflux im tiefen Venensystem, z. B. durch ein postthrombotisches Syndrom, die Entstehung von IPV. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass bis zu 2/3 aller IPV durch Reflux im tiefen Venensystem hervorgerufen wurden [11]. Einige Autoren vertreten zudem die Meinung, dass das Blow-out-Syndrom bei Muskelkontraktion die Entstehung von IPV begünstigt [12].

Prinzipiell existieren zwei Perforansvenenformen: eine L-förmige und eine T-förmige Ausprägung. Der Katheter kann wie in Abbildung 1 demonstriert eingeführt werden. Es ist auf eine extrafasziale Position der Katheterspitze zu achten, eine intramuskuläre oder intrafasziale Position ist unerwünscht und kann zu Muskel- oder tiefen Beinvenenthrombosen führen (Abb. 2). Vor Energieabgabe sollte immer sicher die Position der Katheterspitze durch Manipulation am Katheter ermittelt werden.

■ Klinik

IPV sind meist nur ein untergeordneter Teil der Gesamterkrankung der chronisch-venösen Insuffizienz. Die hierfür typischen Beschwerden wie Schmerz, Schwellung, Juckreiz, Schwere im Bein, nächtliche Krampfneigung, Völlegefühl im Bein werden in der zweiten Tageshälfte angegeben und verstärken sich mit Immobilisation und Wärme. Bei sportlicher Aktivität kann auch eine *Claudicatio venosum* mit Krampfneigung auftreten. Beschwerdelinderung erbringt oft die Beinhochlagerung und das Tragen von Kompressionsstrümpfen unterschiedlicher Stärke. Andere häufigere Ursachen für eine Perforansvenendiagnostik stellen therapierefraktäre Ulzera dar. Inspektorisch können lokale, eher kleinräumigere Hautveränderungen wie Ekzeme, sklerosierende Hypodermatitis und Lipodermatofaszioklerosen wegweisend für ursächli-

che IPV sein. Eine weitere typische Erstmanifestation einer relevanten Perforansvarikosis stellen Muskelvenen- oder tiefe Beinvenenthrombosen dar, welche durch Thrombusprogression von initial eher harmloseren Varikothrombophlebitiden entstanden sind [13].

Zuletzt berichtet auch ein kleinerer Teil der Patienten über sehr spezifische Beschwerden an typischen Lokalisationen für Perforansvenen. Hier wird oft über Stechen, Juckreiz, Druckgefühl, Hypersensibilität oder belastungsabhängigen dumpfen Schmerz berichtet. Sonographisch korrelieren diese Angaben oft mit IPV.

■ Behandlungsindikation

Es besteht teilweise die Meinung, dass die Mehrheit der Patienten mit IPV keine Behandlung dieser Pathologie durch Operation, thermische Ablation oder sonstige invasive Maßnahmen benötigt [14]. Vor einer Entscheidung zur invasiven Therapie von IPV muss darum eine Funktionstestung der Perforante erfolgen. Des Weiteren muss geklärt werden, in welchem Verhältnis der lokale Befund zur Gesamterkrankung steht und ob eine Beseitigung der Perforante überhaupt von therapeutischer Relevanz ist. Die farbkodierte Duplexsonographie mit Flussmessung in der Perforante stellt hierbei den Goldstandard zur Klärung der Flussrichtungen dar, nebenbei kann der Durchmesser der Perforanslücke im B-Bild ein weiteres Entscheidungskriterium für oder gegen eine Therapie darstellen. Entsprechend der Empfehlungen des „American Venous Forum“ haben IPV ab einem Durchmesser von 3,5 mm und einer Refluxdauer > 500 ms bei aktivem oder abgeheilten *Ulcus cruris venosum* (CEAP-Stadium C5 + C6) eine Behandlungsindikation.

Aber auch in niedrigeren Krankheitsstadien kann eine Behandlung oft indiziert sein, z. B. bei lokalen Schmerzen, schweren Hautveränderungen oder im Setting der endovenösen Ablationen von Stammvenen mit alleiniger Schaumsklerosierung der Seitenäste ohne Ablation der IPV. In diesem Regime kommt es unserer Erfahrung nach häufig zu Rezidiven im Seitenastbereich am Ober- und Unterschenkel durch verbleibende IPV als proximaler oder distaler Insuffizienzpunkt. Ozkan konnte zudem zeigen, dass durch die Behandlung von IPV nach 6 Monaten mehr neue klappensuffiziente Perforantes nachgewiesen werden können [15]. Inkompetente Perforantes fanden sich ebenfalls, jedoch außerhalb des Stammvenengebietes, meist am lateroventralen Unterschenkelbereich.

■ Material und Methoden

Chemische Sklerosierung

Als die am wenigsten invasive Therapie von IPV darf die Schaumsklerosierung gelten. Je nach Durchmesser und Ausdehnung des Gefäßsystems der Seitenastvarize wird im Abstand von einigen Zentimetern (ca. 3 cm Abstand zur Perforante) ein Polidocanol- (Aethoxysklerol-) Luftgemisch (oder andere Wirkstoffe/spezielle Gasmischungen) als Schaum in Mengen von wenigen Millilitern appliziert. Während der Injektion des Sklerosans kann die Perforante manuell komprimiert werden, um die Schaumapplikation via Perforante in die tieferen Venen zu vermeiden. Erfahrungsgemäß verhindert

diese Vorsichtsmaßnahme jedoch nicht effektiv die Thrombusprogression im Verlauf der nächsten Tage und nach Beenden der manuellen Kompression kann möglicherweise noch reaktives Polidocanol in die Tiefe drainiert werden. Insgesamt sind die Empfehlungen zur optimalen Vorgehensweise für diese Anatomie unter den praktizierenden Kollegen international sehr heterogen. Mäßig guter Langzeiterfolg nach Schaumsklerosierung von Stammvenen sowie eigene Erfahrungen in der Sklerotherapie von Perforantes zeigen, dass initial erfolgreich schaumsklerosierte Perforantes nach einiger Zeit nicht selten rekanalisieren.

Kathetergestützte Methoden

Die thermischen Ablationsmethoden und auch Cyanoacrylat-Kleber können im Gegensatz zur Schaumsklerosierung einen punktgenauen, sofortigen Verschluss der Perforante erreichen. Eingeschränkt gilt dies auch für Heißdampf-Ablation, da hier heißes Blut durch den Dampfstoß unwillkürlich in die intrafaszialen Venen „eingeblassen“ wird. Nach duplexsonographischem Verschluss der IPV kann ohne Gefahr der Schaum-einbringung in das tiefe Venensystem epifaszial sklerosiert werden. Derzeit konkurrieren mehrheitlich Lasersysteme mit verschiedenen Laserkathetern mit thermischen Methoden auf Radiowellenbasis.

Die Dampfablation steht als weitere thermische Ablationsform zur Verfügung, ist insgesamt jedoch weniger weit verbreitet. Mechano-chemische Ablationsverfahren wie Clarivein scheiden methodenbedingt in dieser Anatomie aus. Als rein chemisches Verfahren ist nun auch in den USA seit 2016 die Cyanoacrylatablation zur Therapie der Varikosis regulär zugelassen. Bei der Auswahl geeigneter Ablationskatheter zur Perforansvenenablation ist insbesondere der dickste Durchmesser der Energieabgabeeinheit, in der Regel die Katheterspitze, ausschlaggebend. Je dünner, desto einfacher gelingt die Sondierung der Perforante. Aufgrund von Fertigungstoleranzen und unterschiedlichen Kanülendesigns ist für einige Katheter erst die übernächste Kanülengröße passend. Insbesondere Venenverweilkanülen mit Stichschutzmechanismus mancher Hersteller sind bauartbedingt mit Metallteilen gefertigt, welche das Verschieben eines Katheters stark erschweren oder unmöglich machen.

Eine Übersicht zu den derzeit im mitteleuropäischen Raum jeweils dünnsten verfügbaren Ablationskathetern nach Hersteller gibt Tabelle 1.

■ Prozedur

Bislang sind keine Empfehlungen zur Perforansvenenablation publiziert. Aus diesem Grund beschreiben wir den Eingriff, wie er in unserer Abteilung durchgeführt wird. Andere Abteilungen verwenden teilweise andere Anästhesie- oder Narkoseregimes, die Nachsorge kann ebenfalls unterschiedlich ausfallen. Auf Narkose, Hautschnitte oder Stichinzision wird bei unserem Vorgehen komplett verzichtet. In unserer Abteilung haben sich die Therapien mit einem Diodenlaser bei 1470 nm Wellenlänge von Biolitec mit einer ELVeS Radial Slim Fiber oder die Dampfablation mit einem Flexivein-Katheter von CermaVein als optimal erwiesen. Ersteres Verfahren eignet sich wegen Zeitvorteilen gut in Standardsituatio-

Tabelle 1: Übersicht der derzeit im mitteleuropäischen Raum dünnsten verfügbaren Ablationskatheter. © C. Zerweck

Technologie	Hersteller	Generator	Katheter/Dicke	Schleuse (F)/ Kanüle (G)
Heißdampf	CermaVein SAS, Archamps, F	Veno Steam System	FlexiVein; Ø = 1,2 mm TribVein; Ø = 0,8 mm	16 G => 1,3 mm ID 18 G => 1,0 mm ID
Radiowelle, Venefit	Covidien, Dublin, Irland (Medtronic)	Closure RFG	Closure Fast 3+7 cm Closure RFS Stylet	7 F => 2,3 mm AD 6 F => 2,0 mm AD
Radiowelle, RFITT	Olympus Surgical Techno- logies, Hamburg, D	Celon Precision	Celon ProCurve Applikator; Ø 5,4 F => 1,8 mm	6 F => 2,0 mm AD
Laser 980,1470 nm	Biolitec Biomedical Techno- logy GmbH, Jena, D	Leonardo Dual 45 980 nm (30 W) und 1470 nm (15 W)	ELVeS Radial slim Fiber, IC; Ø 4 F => 1,3 mm ELVeS Radial 2 Ring slim Fiber, IC; Ø 4 F = 1,3 mm ELVeS Radial Fiber, IC; Ø = 1,85 mm ELVeS Radial 2 Ring Fiber, IC; Ø = 1,85 mm	16 G => 1,3 mm ID 6 F => 2,0 mm AD
Laser 1470 nm	A.R.C Laser GmbH, Nürnberg, D	Wolf 1470 nm (10 W)	Donut Fiber 400 µm + 600 µm	16 G => 1,3 mm ID 12 G => 2,7 mm AD
Laser 980,1470 nm	ENDOTEC Medizinische Laser Deutschland GmbH, Düsseldorf, D	neoV Laser 1470 nm (10 W) oder 980 nm (20 W)	ETO 360° FUSED Fiber; Ø = 1,8 mm ETO 360° FUSED Fiber SLIGHT; Ø = 1,3 mm	6 F => 2,0 mm AD 16 G => 1,3 mm ID
Laser 1470 nm	Intros GmbH, Heilbad Heiligenstadt, D	LINA-1470 1470 nm (15 W)	introsRadialTip Surgical LaserFiber 600 µm Ø ~1,3 mm introsRadialTip Surgical LaserFiber 400 µm Ø ~1,3 mm	14 G/5 F => 1,7 mm AD 16 G/4 F => 1,3 mm ID
Laser 810, 1470 nm	Angiodynamics, Latham, NY, USA	VenaCure 1470 nm (12 W) oder 810 nm (30 W)	NeverTouch Direct Ø 0,9 mm bei 600 µm NeverTouch Gold-Tip Ø 0,9 mm bei 600 µm 400 µm bare Fiber	4 F => 1,3 mm AD 21 G => 0,8 mm AD
Laser 532, 810, 940, 980, 1064, 1320, 1470 nm	TotalVeinSystems, Houston, TX, USA	TVS 1470 oder 1470 Nano (7, 14, 17, 30 W)	ThermaShield Fiber diverse Diameter HCS Bare-tip-Fiber 400,600 µm	4 F => 1,3 mm AD
Kleber N-Butyl-2-Cyanoacrylat	Covidien IIC, Morrisville, USA (Medtronic)	VenaSeal Closure System	Katheter Ø 5 F => 1,7 mm	7 F => 2,4 mm AD

ID: Innendurchmesser; AD: Außendurchmesser; 600/400 µm: Dicke des optisch leitenden Faserkerns, F: French; G: Gauge; W: Watt

nen (z. B. erste Therapie Stammvene + Perforantes). Letzteres, die Dampfablation, wird bei uns vorrangig in Fällen von inguinalen oder poplitealen Crosserezidiven, in sehr großen und schwer torquierten Seitenastvarizen (1–2 cm Durchmesser) und sehr großen IPV angewendet. Methodenbedingt muss hier auf sehr gute Kühlung des Katheters geachtet werden, um keine Verkochungen der Punktionsstelle oder der sonstigen Haut zu verursachen.

Es wird bei der Untersuchung der Venen der Extremitäten empfohlen, einen Standardablauf einzuhalten [16, 17]. Anfangs verfolgt man von proximal nach distal den Stammvenenverlauf, um den optimalen Punktionsort für dieses Gefäß festzulegen, danach werden die relevanten IPV aufgesucht und markiert. Wir empfehlen, dies in sitzender oder stehender Position durchzuführen, da im Liegen durch den fehlenden Druck die IPV kleiner und irrelevanter erscheinen. Durch Darstellung in Längs- und Querrichtung zum Perforansvenenverlauf bekommt man einen dreidimensionalen Eindruck der Anatomie. Nach mittiger Zentrierung des Schallkopfes

über der Zielvene kann durch Hin- und Herfahren über dem zentrierten Venenverlauf und Drehung des Schallkopfes die optimale Stichrichtung ermittelt werden. Die Markierung mit Richtungspfeilen erleichtert später nach steriler Abdeckung des Arbeitsfeldes eine schnellere Arbeitsweise. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der chronisch-venösen Insuffizienz mit schwerer Dermatosklerose ist nach Punktion oft keine subkutane Richtungsänderung der Kanüle im verhärteten Gewebe möglich, sodass die Stichrichtung von vornherein optimal sein muss, um die Zielvene zu punktieren.

Nach Markierung aller Zielvenen kann die Desinfektion und sterile Vorbereitung erfolgen. Danach werden nacheinander alle Venenverweilkanülen in oberflächlicher subkutaner Anästhesie platziert. Die mäßige Anti-Trendelenburg-Lagerung des Patienten erleichtert die Punktion durch druckbedingte Venendilatation (CAVE: steile Lagerung => vasovagale Reaktionen!). Auf die Positionierung des Katheters kann die eigentliche Tumescenzanästhesie im perivenösen Raum erfolgen. Wir verwenden als Tumescenzflüssigkeit eine auf 5° C

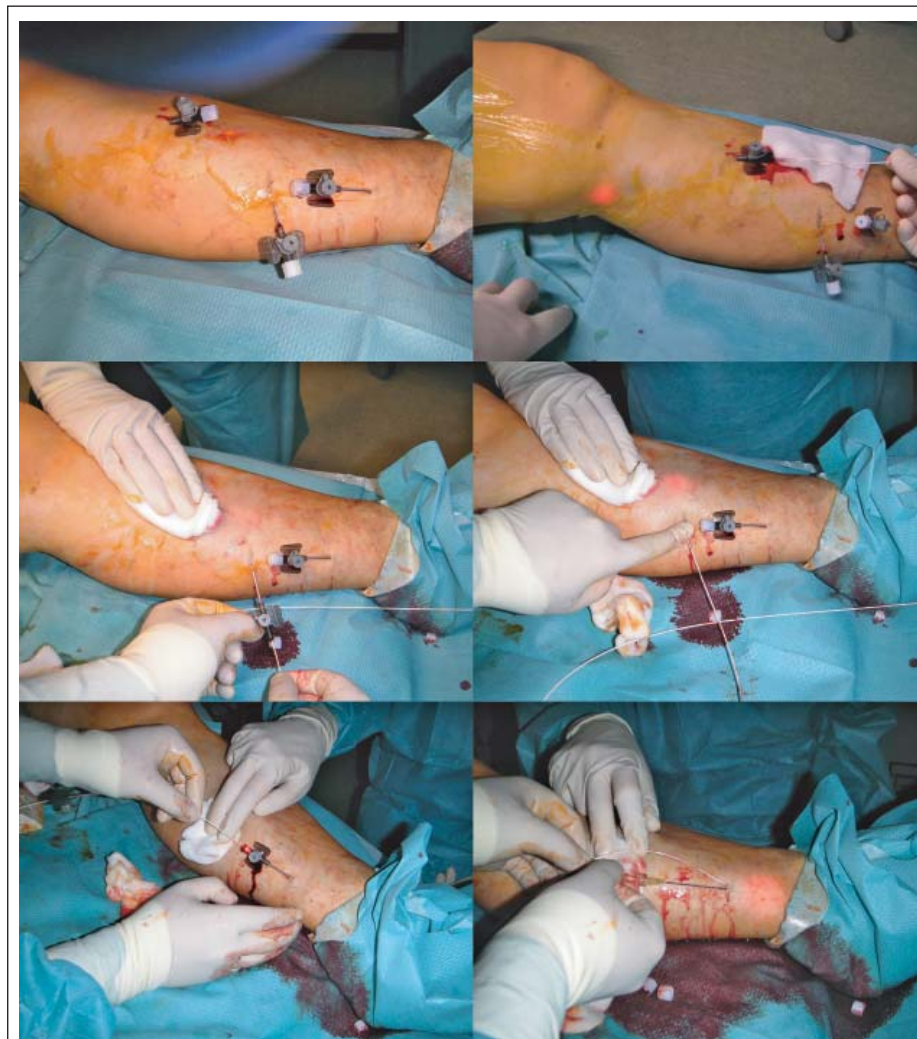


Abbildung 3: Prozedur. **Oben links:** Sonographisch platzierte 16 Kanülen (die linke in der Vena saphena magna, die rechten beiden in IPV); **oben rechts:** Vorschub der Katheterfaser in die Stammvene mit sichtbarem roten Positionslicht auf Kniehöhe; **Mitte links:** Laserablation der Stammvene beendet. Einführung der Faser in die IPV; **Mitte rechts:** Fixierung der Faser mit dem Finger, Kanüle entfernt; **unten links:** Behandlung der zweiten IPV; **unten rechts:** erneute Tumescenzanästhesie vor Laseraktivierung zur Kühlung. © C. Zerweck

gekühlte Mischung von 25 ml 2 % Ultracain + 25 ml 8,4 % Natriumkarbonat + 0,5 mg Epinephrin in 500 ml NaCl 0,9 %.

Zuerst werden die proximalen Stamm- oder Seitenastvarizen okkludiert. Die Katheterspitze sollte hier analog zu den Empfehlungen des Herstellers ca. 1–3 cm von der Crossemündung entfernt positioniert werden. Je nach verwendeter Technologie erfolgt dann die Ablation der Varize entsprechend gängiger Energieempfehlungen.

Beispiele für Einstellungen Laser-, Radiowelle und Dampftherapie:

- 1470-nm-Diodenlaser:
 - ELVeS Radial slim Fiber 9 W, 60 J/cm
 - ELVeS Radial 2Ring Fiber 10 W, 60 J/cm
- VenoSteam:
 - 2–3 Dampfstöße/cm (60 J/Dampfstoß)
- Radiowelle:
 - 85 °C für 1 Minute, ggf. wiederholt

Bei der Radiowellentherapie entfallen durch selbstständige Energiedosisoptimierung weitere Einstellungen. Bei der VenaSeal-Therapie ist die Klebstoffmenge entsprechend der Herstellerempfehlungen zu wählen.

Nach Behandlung der Stammvenen wird der Katheter in den IPV positioniert. Die Venenverweilkanüle/Schleuse kann ent-

fernt werden, um ein Verkochen derselben zu vermeiden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass der Katheter nicht aus dem oft nur wenige Zentimeter langen Zielgefäß herausgleitet. Zur Vermeidung von thermischen Nervenläsionen empfiehlt sich die großzügige Verwendung von kalter Tumescenzanästhesie direkt vor der IPV-Ablation. Pannier et al. konnten durch diese Maßnahme außerdem eine deutliche Verringerung des Schmerzmittelbedarfs dokumentieren [18]. Während der Ablation der Perforante können mittels Ultraschall die intravenöse Lage des Katheters und der Ablationserfolg kontrolliert werden. Alternativ kann mit Palpation über der Ablationsstelle eine Änderung der Vibrationen beim Verlassen der Vene verspürt werden, sodass die Energieabgabe beendet werden kann. Aufgrund der kurzen Ablationsstrecke haben sich höhere Energiedosen (69–130 J/cm) als in der längeren Stammvene als effektiv herausgestellt [8, 19]. Nach Ablation aller Zielgefäße sollte vor Applikation von Aethoxysklerol oder einer ergänzenden Seitenastphlebotomie eine orientierende Ausschlussdiagnostik von Thrombosierungen des tiefen Venensystems erfolgen [20, 21]. Der Eingriff ist in Abbildung 3 illustriert.

■ Nachsorge

Es existieren keine Empfehlungen zu einer postinterventionellen Thromboseprophylaxe im ambulanten Setting, meist wird für 1–5 Tage ein niedermolekulares Heparin in Pro-

Tabelle 2: Vergleich verschiedener Laser-IPV-Ablationsstudien. © C. Zerweck

Corcos	Zerweck	Hissink	Sang Woo Park	Mert	Proebstle	Proebstle	Ozkan [26]	Chehab [27]
Ablationsgerät	Diodenlaser CereLas D™, Biolitec AG, Jena, D	Diodenlaser Diomed delta 15 W, Andover, MA, USA	Daedeok Laser, 600 µm bare tip	Diodenlaser CereLas D™, Biolitec AG, Jena, D	Nd:YAG Laser	Diodenlaser	Diodenlaser Dornier, MedTech Laser GmbH, Germering, D	Diodenlaser VenaCure, Angiodynamics, Latham, NY, USA
Verwendeter Katheter	600 µm Eufoton flat surface of emission	400 µm ELVeS-radial- slim kit™ USA	600 µm bare tip	400 µm ELVeS-radial- slim kit™ USA	600 µm	600 µm	600 µm	400 µm bare fiber
Wellenlänge	808 nm	810 nm	980 nm	1470 nm	1320 nm	940 nm	940 nm	1470
IPV (N)	530	58	69 (34/35)	23	47	20	7	171
IPV-Durchmesser	2–4 mm n = 203 ~4 mm n = 222 4–6 mm n = 99 > 6 mm n = 10	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	3,3 mm (1,1–8)	3,3 mm (1,1–8)	3–4,6 mm	Keine Daten
Energieabgabe Watt (W)	Kontinuierlich 6–10 W	Kontinuierlich 14 W	Kontinuierlich 10 W (14 W)	Kontinuierlich 10 W	Gepulst 5–10 W	Gepulst 8–30 W	Gepulst 10 W	Gepulst 3× 25 J Puls/mm
LEED (J/cm)	15 J/cm	Keine Daten	Keine Daten	69 J/cm	~400 J/cm	~400 J/cm	~60 J/cm	157–238 J/cm
Mittlere Energie pro IPV (Joule)	Keine Daten	187 J (87–325)	Keine Daten	174 J ± 75	290 J (90–625)	250 J (103–443)	Keine Daten	300–500 J
Kurzzeitkontrolle Verschlussrate	Keine Daten	Keine Daten	1 Woche 96,1 %	1 Tag 100 %	1 Tag 100 %	1 Tag 100 %	Keine Daten	1 Monat 94 %
Langzeitkontrolle Verschlussrate	3 Monate– 6 Jahre 72,2 %	3 Monate 78 %	Hohe Verlustrate im Verlauf	1 Jahr 86,9 %	3 Monate keine Daten Hohe Verlustrate im Verlauf	3 Monate Schrumpfung, keine Daten Hohe Verlustrate im Verlauf	1 Monat 83,3 %	3 Monate 98 %

phylaxedosis appliziert (z. B. Enoxaparin 40 mg 1× tägl. s. c.). Eine postinterventio-
nelle Kompressionstherapie zur Thromboseprophylaxe, Schwellungsreduzierung und Schmerzlimitierung ist in der ersten Woche nach dem Eingriff empfehlenswert [22]. In der Regel kann dies mit einem angepassten Kompressionsstrumpf der Klasse II je nach Interventionsgebiet als Ober- oder Unterschenkelstrumpf erfolgen. In unserer Abteilung wird der Strumpf 24 h nach dem Eingriff und danach über einen Zeitraum von 1–3 Wochen je nach Beschwerden angewandt. Nicht-steroidale Antiphlogistika (Ibuprofen 400 mg 2–3× tägl. oder topisch als Schmerzgel) können effektiv die teils recht schmerzhaftige Postablationsphlebitis eindämmen. Die Antibiotikagabe, wie sie auch teils in der älteren Fachliteratur in solchen Fällen praktiziert wird, ist nach unserer Erfahrung nicht zielführend, da es sich um ein abakterielles, steriles Entzündungsgeschehen handelt.

In der Regel kann der Patient am nächsten Tag seinen üblichen Aktivitäten nachgehen, allerdings wird für eine Woche von starker Erschütterung oder Sport abgeraten. Nach einer Woche erfolgt die duplexsonographische Erfolgskontrolle sowie ein Thromboseauschluss mittels Kompressionssonographie. Ggf. kann dabei mit Verödungsbehandlungen im Seitenastbereich nachbehandelt werden.

■ Komplikationen

Die meisten Komplikationen bei der Ablation von IPV gleichen denen der Ablation in den Stammvenen. Es treten auf: Muskelvenenthrombose, oberflächliche oder tiefe Beinvenenthrombose,

Lungenembolie, Postablationsphlebitiden, Nervenverletzungen, neurologische Symptome durch Polidocanol, hypotone Reaktionen beim Eingriff, Hyperpigmentierungen der Haut, teleangiektatisches Matting und länger anhaltende Schmerzen im Interventionsgebiet.

Eine spezielle Komplikation der gezielten Behandlung von IPV stellt das Auftreten von Muskelvenenthrombosen im intramuskulären Anschlussstück der Perforante dar. Gelegentlich kommt es zu einer vermutlich stase- oder hitzebedingten Thrombosierung auf wenigen Zentimetern ab Faszieniveau. Die Bedeutung dieses intramuskulären Thrombusprogresses ist ungeklärt, eine Relevanz entsteht nur im Falle eines ausgehenden Progresses bis in das tiefe Venensystem. Bei nur kurzer intramuskulärer Thrombosierung erfolgt in unserer Abteilung in der Regel eine Kontrolluntersuchung im Abstand von 2–3 Wochen ohne Gabe von Antithrombotika, im englischsprachigen Raum sind auch Gaben von ASS 325 mg für kürzere Zeiträume nicht unüblich. Bei sehr seltenen, ausgedehnten Thrombosierungen erfolgt die Therapie entsprechend den gängigen Leitlinien.

■ Diskussion

Studienlage Laser

Mittlerweile existieren einige Studien zur Sicherheit und Effizienz der Laserablation von IPV, auch hinsichtlich der Effekte auf Ulzera und Lebensqualität. Eine Auswahl von Laserstudien mit detaillierten Prozedurdaten gibt Tabelle 2 wieder. Man beachte, dass die Studien hinsichtlich der verwendeten Materialien und unterschiedlicher Energieabgabemodi sehr heterogen sind, sodass die LEED (linear endovenous energy dose = J/cm), welche bei moderaten Rückzugsgeschwindigkeiten des Laserkatheters zu Vergleichen herangezogen werden kann, nur eine ungefähre Idee der benötigten Energiedosis darstellt. Analog zu den Daten von Darwood und Gough glauben wir jedoch, dass eine Mindestenergie von 60 J/cm notwendig ist, um einen langanhaltenden Ablationserfolg zu erreichen, wenngleich mit deutlich niedrigeren Dosen um 20 J/cm initial ebenfalls eine Thrombosierung der IPV erreicht werden kann [23].

Die erste Studie zum Thema publizierte Proebstle und Herdemann 2007 mit einem 940- und 1320-nm-Laser und einer „bare fiber“ (Lichtwellenleiter ohne Optik mit unidirektionaler Energieabgabe) [4]. Nach einer Pilotphase wurde schließlich zwischen 250–290 J pro IPV appliziert, wenngleich auch mit der Hälfte der Energie suffiziente Kurzzeit-Ablationserfolge erzielt werden konnten. Die Studie fokussierte auf IPV-Schrumpfung, nicht auf Verschluss Erfolg. Nach 3 Monaten konnte bei einer 76%-Drop-out-Rate ein anhaltender Schrumpfungserfolg nachgewiesen werden. Wie bei der „bare fiber“ bekannt, hatte die Hälfte der Patienten größere Einblutungen im Interventionsgebiet, Parästhesien wurde mit 16 % berichtet.

Die Studie von Sang Woo Park et al. wurde mithilfe von Angiographien durchgeführt [24]. Ziel war es zu untersuchen, ob die „Überlaserung“ des Abganges der IPV von der Stammvene besser sei als die direkte Lasertherapie der IPV. Mit 96 % Ablationserfolg nach einer Woche konnten hohe Verschluss-

raten der IPV gezeigt werden, die Ergebnisse sprachen für die indirekte Ablation der Perforante via Stammvene. Allerdings war dies den Autoren zufolge den schwierigeren Punktionsbedingungen geschuldet. Die verwendeten „bare fiber“-Katheter führten zu recht starken Beschwerden und Hämatomen im Zielgebiet.

Später publizierten Hisslink et al. ihre Ergebnisse bei Patienten mit schweren CEAP-Stadien (C4–6) [11]. Die meisten IPV waren hier mit Reflux im tiefen Venensystem vergesellschaftet. Es konnte eine Verschlussrate von 78 % erreicht werden. Ekchymosen oder größere Hämatome traten nicht auf, dies hing wahrscheinlich mit der verwendeten „gold-tip-fiber“ zusammen, welche eine gewisse Streuung der Energieabgabe in der Vene erreicht und so Perforationen der Venenwand verhindern kann. Mert et al. und unsere Abteilung haben Daten mit einem Ceralas-D-Diodenlaser (Biolitec) und gleicher Faser publiziert, die mittlere LEED lag bei Mert bei 69 J/cm, während in unserer Abteilung die etwa doppelte Leistung appliziert wurde [8, 19]. Nach einem Monat konnten Verschlussraten von 96 %, nach einem Jahr von 87 % erzielt werden.

Das größte Kollektiv haben bislang Corcos et al. mit 530 IPV in den Jahren 2002–2008 untersucht [25]. Es konnten bei stark unterschiedlichem Kontrollzeitraum Verschlussraten von 72 % bei sehr geringen Energiedosen von 15 J/cm erreicht werden, allerdings wiesen 4/5 der IPV's eher einen kleinen Durchmesser von 2–4 mm auf, was die gute Erfolgsrate erklären mag.

Studienlage Radiowelle

Zur Radiowellentherapie von IPV sind einige kleinere Studien und Einzelfallberichte publiziert worden, die größte Datenbasis publizierten Marrocco et al. 2010. Sie erreichten nach 5 Monaten einen hervorragenden 100%-Ablationserfolg in 241 IPV [28]. Marsh et al. konnten nach 14 Monaten bei 124 IPV mit dem speziellen Ablationsset ClosureRFS (Venefit; Medtronic) eine Verschlussrate von 82 % dokumentieren [9]. Bei dieser Studie wurde das Ende des Stilets subfaszial platziert, nicht epifaszial wie bei den oben erwähnten Eingriffen.

Studienlage Dampf

Derzeit liegen keine publizierten Daten zur Dampfablation von IPV vor. Eine Studie unsererseits ist in Planung.

Studienlage Kleber

Toonder et al. haben jüngst die Ergebnisse mit dem VenaSeal-System zur Okklusion von IPV veröffentlicht [29]. Sie konnten bei 33 IPV eine Thrombosierung in 76 % herbeiführen. Der Kontrollzeitraum erstreckte sich über 3 Monate, sodass die Methode bei vergleichbaren Ergebnissen wie bei thermischer Therapie als effektiv gelten kann. Langzeitergebnisse und größere Kollektive fehlen bislang.

Studienlage Schaum

Im vergangenen Jahrzehnt sind zunehmend auch gezielte Studien zur Schaumsklerosierung von IPV veröffentlicht worden. Typisch für das Verfahren ist, dass oft mehrere Verödungsbehandlungen der IPV notwendig sind, um einen dauerhaften Verschluss zu erreichen [30]. Masuda et al. konnten beispiels-

weise zeigen, dass sich der initiale 98-%-Sklerosierungserfolg im Laufe von fast 2 Jahren mit einer 75-%-Verschlussrate sehr nachhaltig zeigte, wenngleich hier das in Europa weniger übliche Natrium-Morhuat (5 %) verwendet wurde [31]. In dieser Serie traten bemerkenswerterweise keine tiefen Beinvenenthrombosen auf, während in anderen Studien und unserer Erfahrung nach mit Inzidenzen für eine kurzstreckige Thrombosierung der kommunizierenden tiefen Vene im Bereich der IPV von 5–10 % zu rechnen ist [30].

Eine vergleichende Arbeit zu IPV-Verschlussraten für die Radiofrequenz-, Laser- und Schaumsklerosierungstherapie ist von Hager et al. publiziert worden [32]. Hier zeigten sich nach 2 Wochen Vorteile für die Radiofrequenztherapie (73 %) vor der Lasertherapie (61 %). Die Schaumsklerosierung schloss mit 57-%-Erfolg zwar schlechter ab, aufgrund der geringen Invasivität, der Kosten und einfacher Wiederholbarkeit bleibt die Methode trotzdem eine sehr attraktive Option. Eine Meta-Analyse über die erwähnten Methoden gibt die Arbeit von Dillavou et al., welche dieses Jahr publiziert wurde [33]. Beste Erfolgsergebnisse werden hier den thermischen Ablationsmethoden zugeschrieben, während Kosten, Anwendbarkeit in Ulkusnähe und Schlichtheit der Prozedur für die Schaumsklerosierung sprechen.

Schlussfolgerung

Die Daten zeigen, dass es derzeit keine „beste“ nicht-operative Therapie für IPV gibt. Allerdings zeigt die Fülle der Studien, dass die Ablation von IPV mit Kathetersystemen einen bedeutenden und festen Platz in der Therapie der Perforansvarikosis hat. Im Zusammenspiel von thermischen und chemischen Ablationsmethoden ist es inzwischen möglich, bei der Varikosissanierung komplett auf Narkose und Schnitteinzisionen zu verzichten, was von Patientenseite oft gewünscht wird. Insgesamt fehlen jedoch große, randomisierte Studien mit adäquater Power, um Empfehlungen hinsichtlich einer zu bevorzugenden Therapie zu geben. Wir glauben, dass derzeit hauptsächlich die Erfahrung des Arztes mit der jeweiligen Methode ausschlaggebend für den Therapieerfolg sein dürfte und nicht so sehr das gewählte Gerät.

Relevanz für die Praxis

Analog zur chirurgischen Perforansligatur inkompetenter Perforantes kann auch bei endovenöser Varizentherapie eine Behandlung von Perforansvenen ohne chirurgisches Eingreifen erfolgen.

Die thermische Ablation von inkompetenten Perforansvenen ist mit den am Markt befindlichen Ablationssystemen auf Laser-, Radiowellen- und Dampfbasis sowie mit Acrylatkleber wissenschaftlich evaluiert und wird in einigen Zentren im Rahmen der Regelversorgung durchgeführt.

Im Vergleich zur Schaumsklerosierung von inkompetenten Perforansvenen kann mit thermischen Ablationsmethoden millimetergenau ein sofortiger Verschluss der Perforante erreicht werden, wenngleich sich die Eingriff spezifischen Komplikationen gleichen.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt mit in dieser Arbeit erwähnten Firmen oder Personen. Eigene zitierte Studien wurden durch Eigenmittel finanziert.

Literatur:

- Linton RR. The communicating veins of the lower leg and the operative technique for their ligation. *Ann Surg* 1938; 107: 582–93.
- Cockett F. The pathology and treatment of venous ulcers of the leg. *Br J Surg* 1955; 43: 260–78.
- Boné C. Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo. Estudio preliminar. *Patol Vasc* 1999; V: 31–9.
- Proebstle TM, Herdeman S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. *Dermatol Surg* 2007; 33: 162–8.
- Ozkan U. Endovenous laser ablation of incompetent perforator veins: a new technique in treatment of chronic venous disease. *Cardiovasc Interv Radiol* 2009; 32: 1067–70.
- Amzayyab M, van der Bos RR, Kodach VM, de Bruin DM, Nijsten T, et al. Carbonized blood deposited on fibres during 810, 940 and 1470 nm endovenous laser ablation: thickness and absorption by optical coherence tomography. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 439–47.
- Schwarz T, von Hohenberg E, Furtwängler C, Rastan A, Zeller T, Neumann FJ. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1474–8.
- Zerweck C, von Hohenberg E, Knittel M, Zeller T, Schwarz T. Endovenous laser ablation of varicose perforating veins with the 1470-nm diode laser using the radial fibre slim. *Phlebology* 2014; 29: 30–6.
- Marsh P, Price BA, Holdstock JM, Whiteley MS. One-year outcomes of radiofrequency ablation of incompetent perforator veins using the radiofrequency stylet device. *Phlebology* 2010; 25: 79–84.
- Spiliopoulos S, Theodosiadou V, Sotiriadi A, Karnabatidis D. Endovenous ablation of incompetent truncal veins and their perforators with a new radiofrequency system. Mid-term outcomes. *Vascular* 2015; 23: 592–8.
- Hissink RJ, Bruins RM, Erkens R, Castellanos Nuijts ML, van den Berg M. Innovative treatments in chronic venous insufficiency: endovenous laser ablation of perforating veins: a prospective short-term analysis of 58 cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 403–6.
- Cockett FB, Jones DE. The ankle blow-out syndrome: a new approach to the varicose ulcer problem. *Lancet* 1953; 3: 17–23.
- Bozzato S, Rancan E, Ageno W. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs: the CALISTO study. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 835–7.
- Gloviczki P, Gloviczki ML. Guidelines for the management of varicose veins. *Phlebology* 2012; 1: 2–9.
- Ozkan U. The fate of calf perforator veins after saphenous vein laser ablation. *Diag Interv Radiology* 2015; 21: 410–4.
- Schwarz T, Schmidt B, Schellong SM. Inter observer agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 45–9.
- Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228–34.
- Pannier F, Rabe E, Maurins U. 1470 nm diode laser for endovenous ablation (EVLA) of incompetent saphenous veins – a prospective randomized pilot study comparing warm and cold tumescence anaesthesia. *Vasa* 2010; 39: 249–55.
- Dumantepe M, Tarhan A, Yurdakul I, Özlür A. Endovenous laser ablation of incompetent perforating veins with 1470 nm, 400 µm radial fiber. *Photomed Laser Surg* 2012; 30: 672–7.
- Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy of varicose veins with polidocanol based on the guidelines of the German Society of Phlebology. *Dermatol Surg* 2010; 36 (Suppl 2): 968–75.
- Harlander-Locke M, Jimenez JC, Lawrence PF, Derubertis BG, Rigberg DA, Gelabert HA. Endovenous ablation with concomitant phlebectomy is a safe and effective method of treatment for symptomatic patients with axial reflux and large incompetent tributaries. *J Vasc Surg* 2013; 58: 166–72.
- Elderman JH, Krasznai AG, Voogd AC, Hulsewe KW, Sikkink CJ. Role of compression stockings after endovenous laser therapy for primary varicosis. *JVS Venous Lymphat Disord* 2014; 2: 289–96.
- Darwood RJ, Gough MJ. Endovenous laser treatment for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009; 24 (Suppl 1): 50–61.
- Park SW, Hwang JJ, Yun IJ, Lee SA, Kim JS, et al. Randomized clinical trial comparing two methods for endovenous laser ablation of incompetent perforator veins in thigh and great saphenous vein without evidence of saphenofemoral reflux. *Dermatol Surg* 2012; 38: 640–6.
- Corcos L, Pontello D, DE Anna D, Dini S, Spina T, et al. Endovenous 808-nm diode laser occlusion of perforating veins and varicose collaterals: a prospective study of 482 limbs. *Dermatol Surg* 2011; 37: 1486–98.
- Ozkan U. Endovenous laser ablation of incompetent perforator veins: a new technique in treatment of chronic venous disease. *Cardiovasc Interv Radiol* 2009; 32: 1067–70.
- Chehab M, Dixit P, Antypas E, Juncaj M, Wong O, Bischoff M. Endovenous laser ablation of perforating veins: feasibility, safety and occlusion rate using a 1470 nm laser and bare-tip fiber. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 871–7.
- Marrocco CJ, Atkins MD, Bohannon WT, Warren TR, Buckley CJ, Bush RL. Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations. *World J Surg* 2010; 34: 2299–304.
- Toonder I, Lai Lam Y, Lawson J, Wittens C. Cyanoacrylate adhesive perforator embolization (CAPE) of incompetent perforating veins of the leg: a feasibility study. *Phlebology* 2014; 29: 49–54.
- Kiguchi MM, Hager ES, Winger DG, Hirsch SA, Chaer RA, Dillavou ED. Factors that influence perforator thrombosis and predict healing with perforator sclerotherapy for venous ulceration without axial reflux. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1368–76.
- Masuda EM, Kessler DM, Lurie F, Puggioni A, Kistner RL, Eklof B. The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on venous clinical severity and disability scores. *J Vasc Surg* 2006; 43: 551–7.
- Hager E, Washington C, Steinmetz A, Wu T, Singh M, Dillavou E. Factors that influence perforator vein closure rates using radiofrequency ablation, laser ablation, or foam sclerotherapy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016; 4: 51–6.
- Dillavou ED, Harlander-Locke M, Labropoulos N, Elias S, Ozsvath KJ. Current state of the treatment of perforating veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016; 4: 131–5.

News-Screen

S. Steiner

Aus der Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

■ Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years – A Randomized Clinical Trial

Williamson JD et al. JAMA 2016; 315: 2673–82.

Abstract

Importance: The appropriate treatment target for systolic blood pressure (SBP) in older patients with hypertension remains uncertain.

Objective: To evaluate the effects of intensive (< 120 mmHg) compared with standard (< 140 mmHg) SBP targets in persons aged 75 years or older with hypertension but without diabetes.

Design, Setting, And Participants: A multicenter, randomized clinical trial of patients aged 75 years or older who participated in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Recruitment began on October 20, 2010, and follow-up ended on August 20, 2015.

Interventions: Participants were randomized to an SBP target of less than 120 mmHg (intensive treatment group, $n = 1317$) or an SBP target of less than 140 mmHg (standard treatment group, $n = 1319$).

Main Outcomes and Measures: The primary cardiovascular disease outcome was a composite of nonfatal myocardial infarction, acute coronary syndrome not resulting in a myocardial infarction, nonfatal stroke, nonfatal acute decompensated heart failure, and death from cardiovascular causes. All-cause mortality was a secondary outcome.

Results: Among 2636 participants (mean age, 79.9 years; 37.9% women), 2510 (95.2%) provided complete follow-up data. At a median follow-up of 3.14 years, there was a significantly lower rate of the primary composite outcome (102 events in the intensive treatment group vs 148 events in the standard treatment group; hazard ratio [HR], 0.66 [95% CI, 0.51–0.85]) and all-cause mortality (73 deaths vs 107 deaths, respectively; HR, 0.67 [95% CI, 0.49–0.91]). The overall rate of serious adverse events was not different between treatment groups (48.4% in the intensive treatment group vs 48.3% in the standard treatment group; HR, 0.99 [95% CI, 0.89–1.11]). Absolute rates of hypotension were 2.4% in the intensive treatment group vs 1.4% in the standard treatment group (HR, 1.71 [95% CI, 0.97–3.09]), 3.0% vs 2.4%, respectively, for syncope (HR, 1.23 [95% CI, 0.76–2.00]), 4.0% vs 2.7% for electrolyte abnormalities (HR, 1.51 [95% CI, 0.99–2.33]), 5.5% vs 4.0% for acute kidney injury (HR, 1.41 [95% CI, 0.98–2.04]), and 4.9% vs 5.5% for injurious falls (HR, 0.91 [95% CI, 0.65–1.29]).

Conclusions and Relevance: Among ambulatory adults aged 75 years or older, treating to an SBP target of less than 120 mm Hg compared with an SBP target of less than 140 mm Hg resulted in significantly lower rates of fatal and

nonfatal major cardiovascular events and death from any cause.

Trial Registration: clinicaltrials.gov/Identifier/NCT01206062.

Kommentar

Nach der aufsehenerregenden Publikation der SPRINT-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass eine strikte Blutdrucksenkung unter einen systolischen Zielwert von 120 mmHg im Vergleich zu einem Zielwert von < 140 mmHg bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu einer relevanten Risikoreduktion führt, wurden nun in der hier vorgestellten Publikation die Ergebnisse für die Subgruppe der 2636 älteren Patienten (≥ 75 Jahre) präsentiert. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,14 Jahren wurde auch in dieser Subgruppe ein Vorteil der intensivierten Blutdrucksenkung in Hinblick auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, akute Dekompensation einer Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Tod) wie auch für die Gesamt-Mortalität gefunden. Unerwünschte Ereignisse, wie Hypotonie, Synkopen, akutes Nierenversagen, Elektrolytverschiebungen, Sturzeignisse, waren zwar numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, in der < 120 -mmHg-Gruppe erhöht. Berechnungen ergaben, dass durch eine intensiviertere Blutdrucktherapie ein kardiovaskuläres Ereignis durch die Behandlung von 27 Patienten und ein Tod durch die Behandlung von 41 Patienten verhindert werden können.

Praxisrelevanz

Frühere Studien zur antihypertensiven Therapie von älteren Patienten zeigten teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Insbesondere Kohortenstudien verwiesen auf ein erhöhtes Risiko von Sturzeignissen durch die Blutdrucksenkung. Die Daten der SPRINT-Sub-Studie bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) zeigen einen großen Nutzen bei nicht wesentlich erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen in diesem Kollektiv. Es bleibt abzuwarten, wie weit Fachgesellschaften ihre Empfehlungen zur Blutdrucksenkung bei älteren Patienten aufgrund dieser Studienergebnisse adaptieren werden.

◆ ◆ ◆

■ Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Marso SP et al. NEJM 2016; 375: 311–22.

Abstract

Background: The cardiovascular effect of liraglutide, a glucagon-like peptide 1 analogue, when added to standard care in patients with type 2 diabetes, remains unknown.

Methods: In this double-blind trial, we randomly assigned patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk to receive liraglutide or placebo. The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. The primary hypothesis was that liraglutide would be noninferior to placebo with regard to the primary outcome, with a margin of 1.30 for the upper boundary of the 95% confidence interval of the hazard ratio. No adjustments for multiplicity were performed for the prespecified exploratory outcomes.

Results: A total of 9340 patients underwent randomization. The median follow-up was 3.8 years. The primary outcome occurred in significantly fewer patients in the liraglutide group (608 of 4668 patients [13.0%]) than in the placebo group (694 of 4672 [14.9%]) (hazard ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.97; $P < 0.001$ for noninferiority; $P = 0.01$ for superiority). Fewer patients died from cardiovascular causes in the liraglutide group (219 patients [4.7%]) than in the placebo group (278 [6.0%]) (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93; $P = 0.007$). The rate of death from any cause was lower in the liraglutide group (381 patients [8.2%]) than in the placebo group (447 [9.6%]) (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.74 to 0.97; $P = 0.02$). The rates of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and hospitalization for heart failure were nonsignificantly lower in the liraglutide group than in the placebo group. The most common adverse events leading to the discontinuation of liraglutide were gastrointestinal events. The incidence of pancreatitis was nonsignificantly lower in the liraglutide group than in the placebo group.

Conclusions: In the time-to-event analysis, the rate of the first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke among patients with type 2 diabetes mellitus was lower with liraglutide than with placebo. (Funded by Novo Nordisk and the National Institutes of Health; LEADER ClinicalTrials.gov number, NCT01179048).

Kommentar

In der hier vorgestellten LEADER-Studie konnte durch das Antidiabetikum und GLP-1-Analogon Liraglutid im Vergleich zu Placebo eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei 9340 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko erreicht werden. Der primäre kombinierte Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, wurde über den medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,8 Jahren um 13 % signifikant reduziert. Zudem wurde eine Reduktion der Gesamtmortalität (–15 %) und von neu auftretenden Nierenerkrankungen (–22 %) erzielt. Auch HbA_{1c}-Werte und Körpergewicht konnten durch Liraglutid anhaltend vermindert werden.

Dies ist nun die zweite große Studie, in der durch die Gabe eines neuen Antidiabetikums der primäre kardiovaskuläre Endpunkt signifikant reduziert werden konnte. In der im September 2015 vorgestellten EMPA-REG-Studie wurde ebenfalls der kombinierte Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, durch den SGLT₂-Hemmer Empagliflozin im Vergleich zu Placebo um 14 %

vermindert, wobei der Effekt vor allem durch Reduktion der kardiovaskulären Mortalität erzielt wurde.

Praxisrelevanz

Die Ergebnisse der LEADER-Studie mit Liraglutid zeigen vielversprechende Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte und Stoffwechselfparameter. Es ist anzunehmen, dass der Einsatz der Substanz in der Praxis deutlich zunehmen wird.



■ Association of Random Plasma Glucose Levels With the Risk for Cardiovascular Disease Among Chinese Adults Without Known Diabetes

Bragg F et al. JAMA Cardiol 2016 [E-pub ahead of print].

Abstract

Importance: Diabetes is a known risk factor for cardiovascular disease (CVD). Substantial uncertainty remains, however, about the relevance to CVD risk for blood glucose levels below the diabetes threshold.

Objective: To examine the association of random plasma glucose (RPG) levels with the risk for major CVD in Chinese adults without known diabetes.

Design, Setting, and Participants: This prospective cohort study included 467 508 men and women aged 30 to 79 years with no history of diabetes, ischemic heart disease (IHD), stroke, or transient ischemic attack. Participants were recruited from 5 urban and 5 rural diverse locations across China from June 25, 2004, to July 15, 2008, and followed up to January 1, 2014.

Exposures: Baseline and usual (longer-term average) RPG level.

Main Outcomes and Measures: Cardiovascular deaths, major coronary events (MCE) (including fatal IHD and nonfatal myocardial infarction), ischemic stroke (IS), major occlusive vascular disease (MOVD) (including MCE or IS), and intracerebral hemorrhage. Preliminary validation of stroke and IHD events demonstrated positive predictive values of approximately 90% and 85%, respectively. Cox regression yielded adjusted hazard ratios (aHRs) for CVD associated with RPG levels.

Results: Among the 467 508 participants (41.0% men; 59.0% women; mean [SD] age, 51 [11] years), a significant positive association of baseline RPG levels with CVD risks continued to 4.0 mmol/L (72 mg/dL). After adjusting for regression dilution bias, each 1-mmol/L (18-mg/dL) higher usual RPG level above 5.9 mmol/L (106 mg/dL) was associated with an 11% higher risk for cardiovascular death (6645 deaths; aHR, 1.11; 95% CI, 1.10–1.13). Similarly strong positive associations were seen for MCE (3270 events; aHR, 1.10; 95% CI, 1.08–1.13), IS (19 153 events; aHR, 1.08; 95% CI, 1.07–1.09), and MOVD (22 023 events; aHR, 1.08; 95% CI, 1.07–1.09). For intracerebral hemorrhage, the association was weaker, but also significant

(4326 events; aHR, 1.05; 95% CI, 1.02–1.07). These associations persisted after excluding participants who developed diabetes during follow-up.

Conclusions and Relevance: Among adult Chinese without diabetes, lower RPG levels are associated with lower risks for major CVDs, even within a normal range of blood glucose levels.

Kommentar

In der vorgestellten Studie wurden bei beinahe einer halben Million Chinesen zwischen 30 und 79 Jahren ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung Blutzuckerwerte gemessen. Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren (3,3 Mio. Personen-Follow-up-Jahre) wurde die kardiovaskuläre Ereignisrate anhand des kombinierten Endpunktes bestehend aus kardiovaskulärem Tod, „major coronary events“ (MCE), ischämischer Schlaganfall, relevante vaskuläre Verschlusskrankung und intrazerebrale Blutungen erfasst. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation der Ausgangsblutglukosewerte mit dem kardiovaskulären Risiko, und zwar bis weit in den normalen Bereich (72 mg/dl). Jede Erhöhung des Blutzuckerspiegels um 18 mg/dl war mit einem um 11 % höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert. Ähnlich starke Assoziationen zeigten sich für die MCE, den ischämischen Schlaganfall und die vaskuläre Verschlusskrankung. Sogar für intrazerebrale Blutungen gab es eine signifikante, wenn

auch etwas schwächere Assoziation. Diese Assoziationen blieben erhalten, auch wenn Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen Diabetes entwickelten, aus der Analyse ausgeschlossen waren.

Praxisrelevanz

Diese Studie legt nahe, dass das kardiovaskuläre Risiko nicht erst mit pathologischen Blutzuckerwerten ansteigt, sondern der Blutzuckerwert auch weit im normalen Bereich nicht seine Wertigkeit als Risikofaktor verliert. Des Weiteren ist die kardiovaskuläre Risikoerhöhung innerhalb dieser eigentlich normalen Blutzuckerwerte nicht notwendigerweise an die spätere Entwicklung eines Diabetes gebunden. Diese Daten relativieren wieder einmal die Wertigkeit von strengen Cut-off-Werten bei kontinuierlichen Risikoparametern. Inwieweit diese Daten auf nicht-chinesische Populationen übertragbar sind und in welcher Form diese Ergebnisse diagnostische oder therapeutische Relevanz finden werden, lässt sich derzeit allerdings noch nicht abschätzen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Abteilung für Interventionelle Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18

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

Fachkurzinformation zum Beitrag auf der gegenüberliegenden Seite

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:** Juni 2016. **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.**



Aus Angst vor Kompetenzverlust oder aus Liebe zu Ihrer Berufung? So oder so, medizinisches Fachwissen ist die beste Therapie. Deshalb führen wir aktuell eine der größten Ärztebefragungen durch, die je in Österreich gemacht wurde. Ihre Antworten helfen uns dabei, ihr Informationsbedürfnis noch besser befriedigen zu können.

ARGE MedQualiMed



MedMedia
Herz und Medizintechnik GmbH
Herz und Medizintechnik Netzwerk

UNIVERSIMED
Medizin im Fokus

RMA
REGIONAL
MEDIZIN
AUSTRIA

MEDIZIN MEDIEN AUSTRIA

Springer Medizin

VERLAGSHAUS
DER ÄRZTE

Praluent® – der erste PCSK9-Inhibitor in der Gelben Box (seit 1. Juli 2016)

Seit 1. Juli 2016 ist Praluent® (Alirocumab) von Sanofi in der Gelben Box (RE 1, dunkelgelbe Box) des Erstattungskodex des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger gelistet [1].

Somit ist Praluent® in den Wirkstärken 75 mg und 150 mg mit der Monatspackung à 2 Stück erstattet, bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem akuten, atherosklerotisch bedingten, ischämischen, kardiovaskulären Ereignis bei Patienten mit diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit

- wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos ($\geq 10\%$ gemäß ESC-Leitlinie) eine zusätzliche Senkung von LDL-C medizinisch erforderlich ist, und
- wenn eine professionelle Ernährungsberatung erfolgt, der arterielle Blutdruck kontrolliert und der Blutzucker auf ein $HbA_{1c} < 7,5\%$ eingestellt ist sowie eine Tabakrauchabstinenz angestrebt wird, und
- wenn über mindestens 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit Atorvastatin bzw. Rosuvastatin, jeweils in Kombination mit Ezetimib (oder Ezetimib mit oder ohne Colesevelam bei Statinunverträglichkeit) ein LDL-C-Wert von < 100 mg/dl nicht erreicht werden kann, oder wenn diese Behandlungen kontraindiziert sind. Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt jedenfalls als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen – jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin – zu Myalgien und einem Anstieg der Kreatinin-Kinase auf mindestens das Fünffache des oberen Normwertes führten oder wenn durch ein Statin eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

Praluent® ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholes-

terinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre), gemischter Dyslipidämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien* oder auch als Monotherapie bei Statinunverträglichkeit, begleitend zu einer Diät, seit September 2015 von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen.

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Wirkstärken

Praluent® ist der einzige in Europa zugelassene PCSK9- (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ9-) Inhibitor, der in 2 Wirkstärken (75 mg und 150 mg) zur Verfügung steht. Praluent® ist in Form eines vorgefüllten Einzeldosis-Pens verfügbar, mit dem sich die Patienten selbst alle 2 Wochen ihre Dosis injizieren.

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 ihre LDL-C-Werte nicht erreichten.

* – 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 Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.



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

- Senkung des LDL-C über 60% zusätzlich zu maximal toleriertem Statin $\pm$ anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zum Ausgangswert [2].
- Bis zu 80% der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko erreichten bereits mit der geringeren Dosis von 75 mg ihren LDL-C-Zielwert [3]. Bei Patienten, die eine stärkere LDL-C-Senkung benötigten, wurde die Dosis auf 150 mg erhöht.

Literatur:

1. Erstattungskodex. www.erstattungskodex.at
2. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372: 1489–99.
3. 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.

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite.

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

Rivaroxaban (Xarelto®)

VTE/PE: Rezidive signifikant reduzieren!

Das nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulans (NOAK) Rivaroxaban (Xarelto®) ermöglicht eine effektive Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (PE), so die Ergebnisse der EINSTEIN-PE- [1] und EINSTEIN-TVT-Studien [2]. Für bestimmte TVT/PE-Patientengruppen wird bei geringem oder mittlerem Blutungsrisiko und regelmäßiger bspw. jährlicher Evaluierung des Rezidiv- und Blutungsrisikos eine verlängerte Prophylaxe über 3 Monate hinaus empfohlen, wie auch in den soeben publizierten aktualisierten Richtlinien [3] des American College of Chest Physicians (ACCP) festgehalten wird:

- Patienten mit idiopathischer, proximaler TVT oder PE;
- Patienten mit idiopathischem TVT/PE-Rezidiv;
- Patienten mit TVT und PE und aktiver Krebserkrankung.*

Rivaroxaban für Sekundärprophylaxe empfohlen [3]

Den aktualisierten ACCP-Richtlinien [3] zufolge können für diese verlängerte Sekundärprophylaxe explizit NOAK wie Rivaroxaban verordnet werden. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Rivaroxaban in der verlängerten Sekundärprophylaxe bei PE/TVT-Patienten wurde in der internationalen randomisierten, doppelblinden, Event-getriebenen und placebokontrollierten EINSTEIN-Extension-Studie [2] untersucht.

Die 1197 Teilnehmer der EINSTEIN-Extension-Studie [2] hatten zuvor eine 6- bis 12-monatige PE/TVT-Behandlung mit Enoxaparin/VKA oder Rivaroxaban abgeschlossen, wobei die Frage nach einer Weiterführung der Behandlung nicht eindeutig beantwortet werden konnte. In der vorliegenden Verlängerungsstudie [2] erhielten sie je nach Randomisierung entweder Rivaroxaban 20 mg 1× tägl. (n = 602) oder Placebo (n = 594)

* Bei Patienten mit Tumorerkrankungen ist laut ACCP-Guidelines bevorzugt NMH (niedermolekulares Heparin) zu verwenden. Für Rivaroxaban gilt eine Gegenanzeige bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko.

Erkenntnisse aus der EINSTEIN-EXT-Studie [2]

- ♦ Patienten haben auch nach einer 6- bis 12-monatigen Antikoagulation ein nicht zu unterschätzendes VTE-Rezidivrisiko
- ♦ Xarelto® zeigt eine signifikante Reduktion des VTE-Rezidivrisikos vs. Placebo

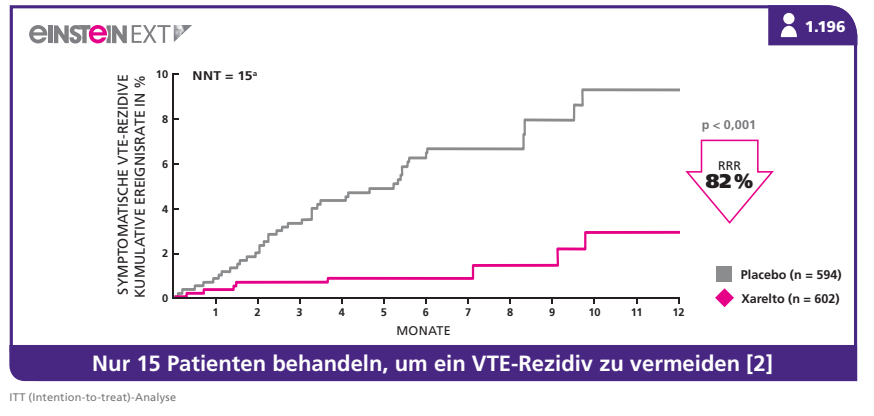


Abbildung 1: Xarelto® beugt langfristig VTE-Risiken vor [2]. © Bayer Austria GmbH.

* berechnet als 1/ARR; ARR = absolute Risikoreduktion geschätzt nach Kaplan-Meier; RRR = relative Risikoreduktion, berechnet aus 1-HR

für weitere 6–12 Monate, wobei die Baseline-Charakteristika in beiden Gruppen vergleichbar waren.

Rivaroxaban: Relative Risikoreduktion um 82 % [2]

Der Auswertung von EINSTEIN-Extension zufolge wiesen Patienten ohne weiterführende Prophylaxe auch nach der initialen 6- bis 12-monatigen Antikoagulation ein nicht zu unterschätzendes VTE-Rezidivrisiko auf: In der Placebo-Gruppe traten über den Gesamtzeitraum von 12 Monaten 42 Ereignisse (7,1 %) auf. Unter Rivaroxaban hingegen gelang es, die Ereignisrate für VTE-Rezidive signifikant auf 8 Ereignisse (1,3 %) zu senken. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion für ein weiteres VTE-Ereignis um 82 % (HR 0,18; 95%-CI: 0,09–0,39; p < 0,001; Intention-to-treat-Analyse, siehe auch Abb. 1). Laut Studie müssen nur 15 Patienten behandelt werden (NNT; number needed to treat), um ein VTE-Rezidiv zu vermeiden [2].

Zudem gab es unter Rivaroxaban nur eine geringe, versus Placebo nicht-signifikant höhere (p = 0,11) Inzidenz von schweren Blutungen, wobei unter Rivaroxaban keinerlei tödliche Blutungen oder kritische Organblutungen verzeichnet wurden. Der klinische Nettonutzen, zusammengesetzt aus symptomatischen VTE-Rezidiven und schweren Blutungsereignissen, weist demnach einen signifikanten Vorteil für Rivaroxaban (p < 0,001) aus [2].

Das NOAK Rivaroxaban wird nach akuter TVT/PE initial (Tag 1–21) 2× tägl. 15 mg Rivaroxaban oral eingenommen, ab Tag 22 erfolgt die Weiterbehandlung bzw. die TVT/PE-Sekundärprophylaxe mit 20 mg** Rivaroxaban 1× tägl. [4].

Literatur:

1. The EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
2. The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
3. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
4. Fachinformation Xarelto® 15 bzw. 20 mg, Stand Juli 2015.

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Tel.: +43/1/711 46-0
www.bayer.at

** Gemäß veröffentlichter Fachinformation ist Rivaroxaban mit Vorsicht einzusetzen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Spiegeln führen. Dosisrichtlinien für Rivaroxaban in der Indikation TVT/PE bei eingeschränkter Nierenfunktion: CrCl 49–15 ml/min: Dosisreduktion auf 15 mg 1× tägl., wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher als das Risiko für rezidivierende TVT und PE ist. CrCl 29–15 ml/min: Anwendung mit Vorsicht. CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen.

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-Protease Inhibitoren, 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 Thrombolysedierung oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **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 Gewöhnungseffekte 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.

▼ 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 x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 - 0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 09/2015. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



Vertrauen durch Erfahrung*



Xarelto®
**DAS AM HÄUFIGSTEN
VERSCHRIEBENE NOAK**
in Österreich und weltweit¹



www.xarelto.at

**Sämtliche praxisrelevanten
Informationen für Sie nur
wenige Klicks entfernt!**

Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Fachkurzinformation siehe Seite 25.

* Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91; Camm J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466; Coleman CI et al., REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 203 (2016) 882-884; Hecker J. et al., Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation - Results from the Dresden NOAC Registry <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840> Thrombosis and Haemostasis 115.5/2016; Ageno 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(1):e12- e21; Tamayo, S. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. Clin Cardiol. (2015 Jan 14). doi: 10.1002/clc.22373

1. Berechnungen basieren auf IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales Dec. 2015 und IMS Health DPMÖ Datenbank Stand Februar 2016.

L.AT.MKT.06.2016.4297



Science For A Better Life