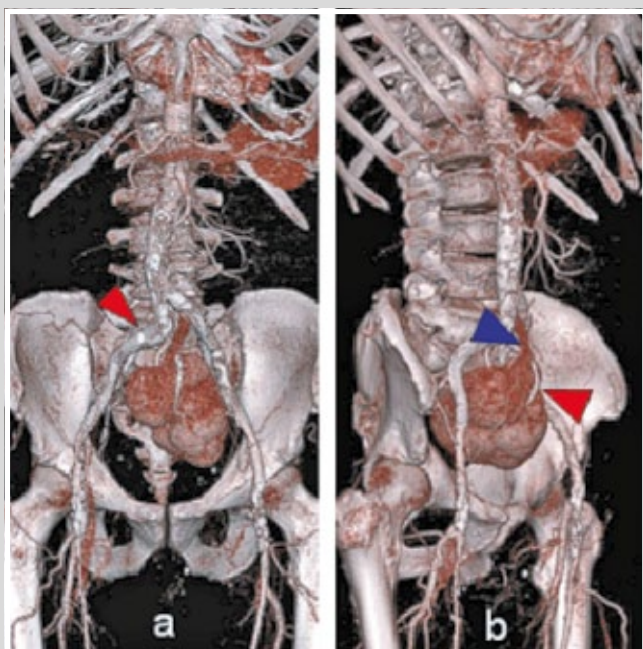


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Angiologische Grenzscheidungen: Antikoagulation bei distaler Thrombose beziehungsweise subsegmentaler Pulmonal- arterienembolie

P. Marschang, R. Kirchmair

RUBRIKEN

Fallbericht: Interventionelle Rekanalisation eines Beckenarterienverschlusses rechts bei ipsilateraler Kuchenniere

F.-P. Pfabe

News-Screen

Pharma-News

Offizielles Organ des
Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

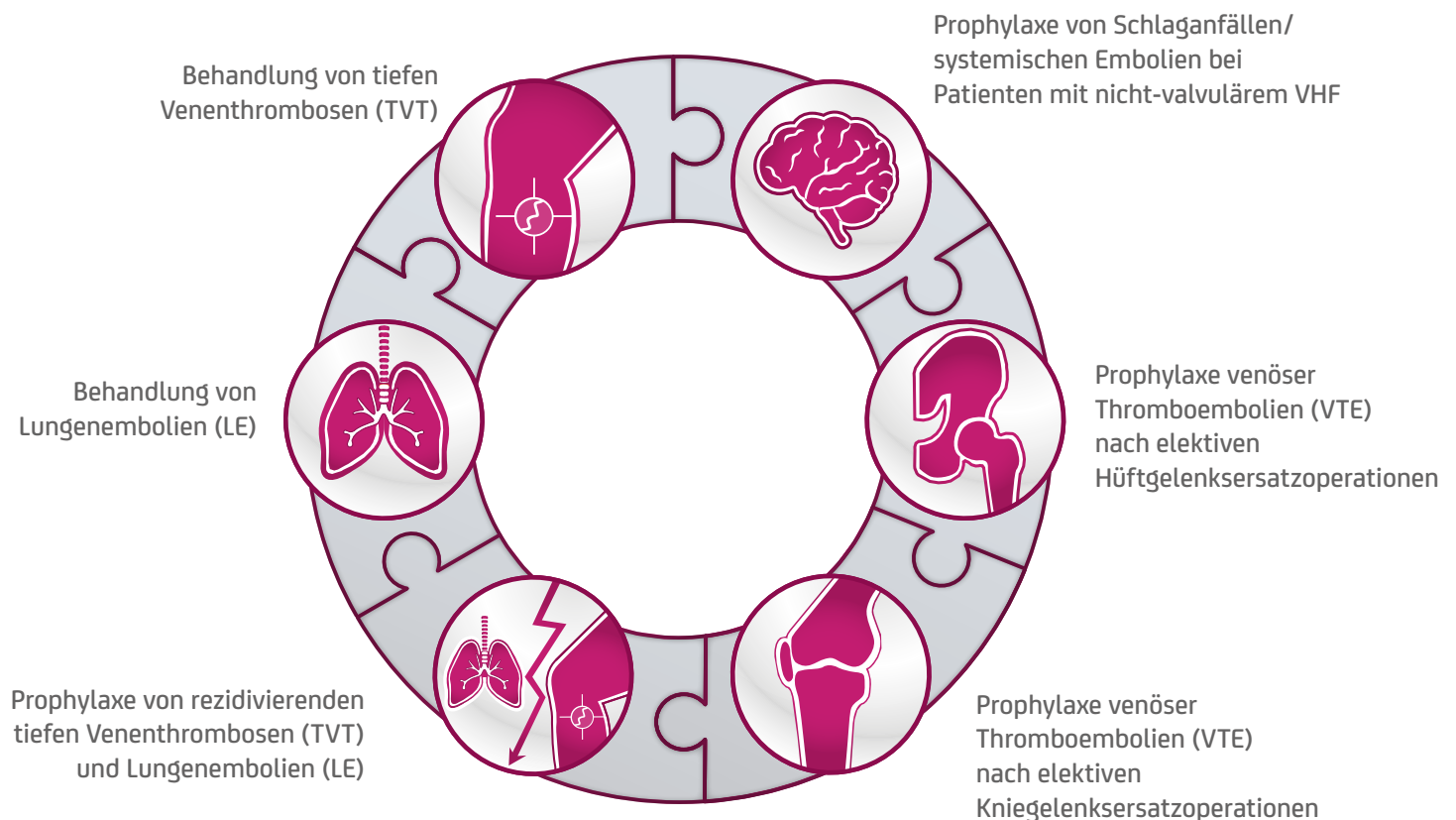
Member of the 

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

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

ELIQUIS®:

Zugelassen in 6 Indikationen



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

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

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

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

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

Freigabedatum: November 2016 432AT16PR14274-01(11/2016); PP-ELI-AUT-0088/11.2016

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

www.eliquis.at



Inhalt

Brief der Herausgeber	4
M. Brodmann, T. Gary	
Angiologische Grenzscheidungen: Antikoagulation bei distaler Thrombose beziehungsweise subsegmentaler Pulmonaler Arterienembolie	5
P. Marschang, R. Kirchmair	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Interventionelle Rekanalisation eines Beckenarterienverschlusses rechts bei ipsilateraler Kuchenniere	10
F.-P. Pfabe	
News-Screen	14
Pharma-News	17
Titelbild: CT-Angiographie (VRT). (a): Ansicht von ventral. Große, plumpe Niere mit lobulierter Oberfläche und Lage in Projektion auf die Mittellinie, der rote Pfeil markiert den proximalen Stent; (b): Ansicht von rechts lateral. Ventral gelegener Hilus mit V. renalis (blauer Pfeil) und A. renalis (roter Pfeil). Aus F.-P. Pfabe, Interventionelle Rekanalisation eines Beckenarterienverschlusses rechts bei ipsilateraler Kuchenniere, S. 12, Abb. 4.	

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,
H. Manz

Druck: Bernsteiner Media Group GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4x im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Assoz.-Prof. PD Dr. Th. Gary



Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* beschäftigt sich mit dem Thema der venösen Thrombosen.

Im Leitartikel gehen ao. **Univ.-Prof. Dr. Peter Marschang** und ao. **Univ.-Prof. Dr. Rudolf Kirchmair** von der Universitätsklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Innsbruck auf die Antikoagulationsentscheidung bei rein distaler Beinvenenthrombose bzw. bei subsegmentaler Lungenembolie ein. Hier gibt es von unterschiedlichen Gesellschaften auch ebenso abweichende Zugänge zur Antikoagulationsentscheidung, die im Text ausführlich diskutiert werden.

Im zweiten Schwerpunktbericht dieser Zeitschrift beschreibt **Dr. med. Frank-Peter Pfabe** vom Asklepios-Klinikum Uckermark in Schwedt einen interessanten Fall eines Patienten mit Beckenarterienverschluss bei gleichzeitiger ipsilateraler Kuchenniere, der interventionell nach exakter Planung gut gelöst werden konnte.

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

Wie immer viel Freude bei der Lektüre!

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

Angiologische Grenzscheidungen: Antikoagulation bei distaler Thrombose beziehungsweise subsegmentaler Pulmonalarterienembolie

P. Marschang, R. Kirchmair

Kurzfassung: Die distale tiefe Venenthrombose (TVT) und die subsegmentale Pulmonalarterienembolie (PAE) stellen Minimalmanifestationen der venösen Thromboembolie (VTE) mit unklarer therapeutischer Relevanz dar. Die isolierte distale TVT macht dabei bis zu 60 % aller diagnostizierten Thrombosen aus, während die isolierte subsegmentale PAE in den vergangenen Jahren durch den vermehrten Einsatz der Multidetektor-Computertomographie immer häufiger (ca. 10 % aller PAE) gefunden wird. Gemeinsam ist beiden, dass sie durch die kleinen Kaliber der betroffenen Gefäße im Vergleich zu ausgedehnten Formen der VTE schwieriger zu erfassen sind, sodass auch mit falsch-positiven Befunden gerechnet werden muss. In etwa 10–15 % der distalen TVT wird eine Aszension des Thrombus in die proximalen Venen beschrieben, während die vorliegenden Daten für die prognostische Einschätzung einer subsegmentalen PAE widersprüchlich sind.

Für die Therapie der distalen TVT wird eine Behandlungsdauer von 3 Monaten empfohlen. Alternativ kann auch, insbesondere bei geringer Symptomatik, hohem Blutungsrisiko und geringem Risiko einer Thrombusaszension, ein beobachtendes Management ohne Antikoagulation,

aber mit seriellen Ultraschallkontrollen gewählt werden. Auch die subsegmentale PAE wird in den meisten Fällen mit Antikoagulationen behandelt. Wenn eine gleichzeitig vorliegende proximale TVT ausgeschlossen ist, kann auch hier – insbesondere bei Verdacht auf einen falsch-positiven Befund, hohem Blutungsrisiko oder dem Fehlen eines hohen Rezidivrisikos – auf eine Antikoagulation verzichtet werden.

Schlüsselwörter: distale tiefe Venenthrombose, subsegmentale Pulmonalarterienembolie, Antikoagulation

Abstract: Borderline Decisions in Angiology: Anticoagulation in Distal Thrombosis and Subsegmental Pulmonary Embolism. Distal deep vein thrombosis (DVT) and subsegmental pulmonary embolism (PE) represent minimal manifestations of venous thromboembolism (VTE) with unclear therapeutic relevance. Whereas an isolated distal DVT is found in up to 60% of all thromboses, the number of isolated subsegmental PE has been rising to approximately

10% of all PE in the last years with the increasing use of multidetector computed tomography. Both have in common that diagnosis is more difficult compared to more extended cases of VTE due to the small calibrated vessels involved, making also false positive findings an issue. In about 10–15%, the thrombus of a distal DVT will progress into the proximal veins. On the other hand, the risk of subsegmental PE cannot be assessed accurately due to contradictory data.

For distal DVT, anticoagulation for three months is recommended. Alternatively, especially in patients with mild symptoms, high bleeding risk and low risk of thrombus extension, surveillance without anticoagulation, but with serial imaging can be applied. Similarly, patients with subsegmental PAE will be treated with anticoagulants in most cases. If concomitant proximal TVT can be ruled out, surveillance with withholding of anticoagulation can also be chosen, particularly if there is a suspicion of false positive findings, high bleeding risk and low risk for recurrent VTE. **Z Gefäßmed 2017; 14 (1): 5–8.**

Key words: distal deep vein thrombosis, subsegmental pulmonary embolism, anticoagulation

■ Einleitung

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst ein weites Spektrum von Erkrankungen, welches von isolierten, kurzstreckigen Thrombosen kleinkalibriger Gefäße bis zur massiven „High-risk“-Pulmonalarterienembolie (PAE) reicht. Dementsprechend verschieden ist auch das diagnostische und therapeutische Management dieser unterschiedlichen Manifestationen der VTE. Von einer distalen tiefen Venenthrombose (TVT) spricht man dann, wenn der Thrombus auf die Unterschenkelvenen (Leitvenen und Muskelvenen) beschränkt ist und nicht bis in die V. poplitea reicht. Analog dazu werden die kleinen peripheren PAE, welche sich nicht bis in die Segmentarterien verfolgen lassen, als subsegmental bezeichnet. Bedingt durch die kleinen Gefäßdurchmesser ist die diagnostische Erfassung der distalen TVT und der subsegmentalen PAE vergleichsweise schwierig und es muss in beiden Fällen auch mit falsch-positiven Befunden gerechnet werden.

Gemeinsam haben diese beiden Minimalvarianten einer VTE, dass sie trotz ihrer Lokalisation in nur kleinen Gefäßen mit für den Patienten unangenehmen Symptomen, wie Waden- bzw.

Thoraxschmerzen, einhergehen können. Auch wenn die distale TVT und die subsegmentale PAE in vielen Fällen einen selbstlimitierten Verlauf zeigen, kann eine Thrombuspropagation nach proximal bzw. eine Reembolisation zu einer progredienten klinischen Symptomatik führen. Aus diesen Gründen ist die prognostische Einschätzung und Entscheidung über eine Therapienotwendigkeit bei diesen beiden Entitäten nicht einfach. Hier helfen auch die Empfehlungen in den aktuellen Guidelines, welche mangels vorliegender Studien vorwiegend auf Expertenmeinungen basieren und dementsprechend keinen hohen Evidenzgrad aufweisen, nur bedingt weiter. Daher wird in vielen Fällen eine individuelle, die Gesamtsituation des Patienten berücksichtigende Entscheidung notwendig sein, um diese angiologischen Grenzfälle adäquat zu behandeln.

■ Epidemiologie und Diagnose

Als distal werden Thrombosen bezeichnet, die die meist paarig angelegten Leitvenen des Unterschenkels (anteriores, posteriores und fibulares Venenbündel) und/oder die tiefen Muskelvenen im Bereich des M. gastrocnemius oder M. soleus betreffen und nicht in den Trifurkationsbereich und die V. poplitea reichen [1] (Abb. 1). Eine isolierte distale TVT ist keineswegs selten und wird je nach untersuchtem Patientenkollektiv und Wahl des Ultraschallprotokolls in der Literatur bei zwischen 25 und 60 % aller diagnostizierten TVT beschrieben [2]. Heute wird für die Diagnose einer TVT praktisch nur noch die Ultraschalldiagnostik eingesetzt, für die

Eingelangt am 6. Oktober 2016; angenommen am 7. Oktober 2016; Pre-Publishing Online am 22. November 2016

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Marschang, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: Peter.Marschang@i-med.ac.at

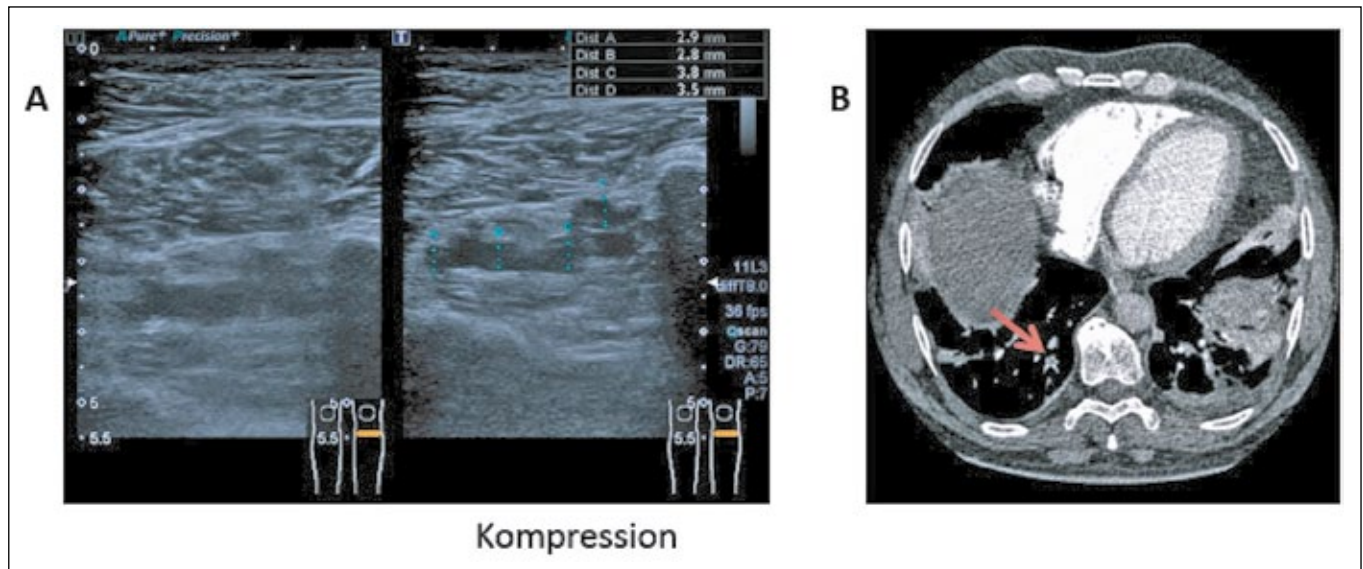


Abbildung 1: (A): Distale Thrombose mit fehlender Komprimierbarkeit der Unterschenkelleitvenen (jeweils beide paarigen Venae tibiales posteriores und Venae fibulares). **(B):** subsegmentale Pulmonalarterienembolie mit intraluminalen Füllungsdefekt im postero-basalen Unterlappensegment rechts (Pfeil).

nach Vergleichsstudien mit der Venographie im Unterschenkelbereich einen Sensitivität von 70 %, sowie eine Spezifität von 94 % angegeben wird [3, 4].

Analog spricht man beim Vorhandensein von kleinen Emboli ausschließlich in den subsegmentalen Pulmonalarterien von einer subsegmentalen PAE (Abb. 1). Mit der zunehmenden Verwendung und Verbesserung der Multidetektor-Computertomographie hat der Anteil der isolierten subsegmentalen PAE an allen diagnostizierten PAE von 4 % in der PIOPED-II-Studie auf 12 % in rezenten Studien zugenommen [5, 6]. Trotzdem sind auch hier falsch-positive Befunde möglich, die zu Überdiagnosen und in der Folge zu unnötigen Behandlungen führen können [7, 8].

Klinische Bedeutung

Interessanterweise unterscheidet sich offenbar das Risikofaktorenprofil bei Patienten mit isolierter distaler TVT von jenen mit einer proximalen TVT. Nach den Daten des RIETE-Registers an > 11.000 Patienten ist eine isolierte distale TVT eher mit transienten Risikofaktoren (Hospitalisierung, Operation, Trauma, Reise) und eine proximale TVT mit chronischen Risikofaktoren (Alter, Malignom) assoziiert [9]. Entscheidend für die klinische Relevanz einer isolierten Unterschenkelthrombose ist die Rate der Aszension des Thrombus in die proximalen Beinvenen sowie die Gefahr einer (symptomatischen) PAE.

Die derzeit vorliegenden, allerdings nicht ganz einheitlichen Studien sprechen dafür, dass man bei etwa 10–15 % der Patienten mit einer distalen TVT mit einer Thrombusprogression in die proximalen Beinvenen rechnen muss [10, 11]. Diese Daten sind mit den Ergebnissen der CALTHRO-Studie vereinbar, welche gezeigt hatte, dass sich etwa 90 % der distalen Thromben auch ohne Antikoagulationstherapie wieder auflösen [12]. Die Gefahr einer Embolisierung bei einer isolierten distalen TVT wird mit 13 % (asymptomatische PAE) bzw. maximal 6 % (symptomatische PAE) angegeben [9, 11, 13, 14]. Noch geringer ist offenbar die Gefahr eines alleine

durch eine distale Thrombose verursachten postthrombotischen Syndroms [15, 16]. Bekanntermaßen geht eine distale Thrombose auch mit einem geringeren Rezidivrisiko im Vergleich zur proximalen TVT einher [17].

Noch schwieriger erscheint es, die klinische Bedeutung einer isolierten subsegmentalen PAE verlässlich einzuschätzen. Trotz der zunehmenden Diagnose dieser Entität haben sich Mortalität und Case-Fatality-Rate der PAE in den vergangenen Jahren nicht verändert [18]. Eine randomisierte Studie, welche die Computertomographie mit einem Ventilations-/Perfusionsscan verglich, konnte mittels CT zwar mehr PAE, aber keinen Unterschied im Follow-up nachweisen, was gegen die klinische Relevanz kleiner PAE spricht [19]. Neben diesen indirekten Hinweisen gibt es (meist retrospektive) Daten von 116 Patienten mit einer subsegmentalen PAE, welche nicht behandelt wurden und bei denen in einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten keine Reembolien beobachtet wurden [20]. Im Gegensatz dazu berichtet eine rezente Studie über ähnliche Reembolieraten für subsegmentale verglichen mit segmentalen und weiter proximalen PAE [21]. Letztere Studie wurde allerdings dafür kritisiert, dass eine gleichzeitig vorliegende proximale TVT nicht ausgeschlossen wurde.

Therapie

Die Empfehlung, eine distale Thrombose zu behandeln inklusive der empfohlenen Therapiedauer von 3 Monaten geht auf eine bereits 1985 publizierte Studie an 51 Patienten zurück [22]. 2001 präsentierten Pinede et al. in einer randomisierten Studie an 197 Patienten mit distaler TVT Daten, wonach eine kürzere Antikoagulation (6 Wochen) auch genügen könnte [23]. In einer weiteren, an chirurgischen Patienten mit distaler TVT durchgeführten Studie war eine Therapiedauer von 6 Wochen für eine singuläre Vene, aber nicht für mehrere befallene Venen ausreichend [24]. In der TICT-Studie wurden 171 Patienten mit einer isolierten distalen TVT über 1 Woche mit einer vollen und weitere 3 Wochen mit einer halbtherapeutischen Dosis von niedermolekularem Heparin behandelt. VTE-Rezidive wurden in dieser Studie nur bei Patienten mit per-

Tabelle 1: Empfehlungen bezüglich der Therapie der distalen Thrombose und subsegmentalen Pulmonalarterienembolie in den aktuellen Leitlinien. Erstellt nach Daten aus [28, 29].

	ACCP 2016	S2-Leitlinie 2015
Distale TVT		
Empfehlung	Beobachtung / Antikoagulation	Antikoagulation
Beobachtung	serieller Ultraschall (2 Wochen)	keine Empfehlung
Antikoagulation insbesondere wenn	- D-Dimer positiv - ausgedehnte Thrombose (> 5 cm lang, multiple Venen, > 7 mm Durchmesser) - nahe nach proximal reichend - kein transientser Risikofaktor - aktives Malignom - vorangegangene VTE - stationärer Patient - schwere Symptome - kein hohes Blutungsrisiko	
Therapiedauer	3 Monate	3 Monate auch wenn als Rezidiv oder idiopathisch beschwerdeorientiert
Kompression	nicht routinemäßig	
Subsegmentale PAE		
Empfehlung	Beobachtung / Antikoagulation	keine Empfehlung
Beobachtung	(serieller) Ultraschall	
Antikoagulation insbesondere wenn	- falsch positiver CT-Befund unwahrscheinlich (gute Bildqualität, multiple Perfusionsdefekte, größere subsegmentale Arterien, in mehreren Projektionen sichtbar, intraluminale [nicht wandständige] Füllungsdefekte, symptomatischer Patient, hohe Vortestwahrscheinlichkeit, D-Dimer positiv) - stationäre Patienten - eingeschränkte Mobilität - aktives Malignom - kein transientser Risikofaktor - eingeschränkte kardiopulmonale Reserve - schwere, anders nicht erklärbare Symptome - kein hohes Blutungsrisiko	
Therapiedauer	keine Empfehlung	keine Empfehlung

TVT: tiefe Venenthrombose; PA: Pulmonalarterienembolie; VTE: venöse Thromboembolie; CT: Computertomographie

sistierenden, nicht aber bei Patienten mit transienten Risikofaktoren beobachtet [25]. Auch zu der Frage, ob für eine isolierte Muskelenenthrombose eine kürzere Behandlungsdauer ausreicht, liegen derzeit keine einheitlichen Studienergebnisse vor [2].

Als alternative diagnostische Strategie zur kompletten Kompressionssonographie der Beine wurde eine serielle Kompressionssonographie, welche nur die proximalen Beinvenen umfasst und damit naturgemäß nur die aufsteigenden distalen Thrombosen erfassen kann, in randomisierten Studien untersucht [26, 27]. Für beide Strategien konnte in den vorliegenden Studien kein unterschiedliches thromboembolisches Risiko erhoben werden, was die Notwendigkeit einer Diagnose und Therapie für jede distale TVT hinterfragen lässt [10].

Dementsprechend wird nach den derzeit gültigen ACCP-Guidelines für eine isolierte distale Thrombose ohne schwere Symptomatik oder Risikofaktoren primär ein beobachten des Procedere ohne Einleitung einer Antikoagulationstherapie empfohlen. In diesem Fall muss allerdings durch eine neuerliche Ultraschalluntersuchung innerhalb von 2 Wochen sichergestellt sein, dass sich die Thrombose nicht durch Aszension

in die proximalen Beinvenen ausbreitet [28]. In den meisten Fällen wird wohl durch die Symptomatik bedingt, beziehungsweise bei entsprechendem Behandlungswunsch des Patienten, eine Antikoagulation begonnen. Diese sollte nach den Leitlinien über 3 Monate durchgeführt und dann abgesetzt werden. Nur in Ausnahmefällen, wie zum Beispiel einer aktiven Tumorerkrankung oder dem Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms, nicht aber bei einer rezidivierenden distalen TVT, ist eine darüber hinausgehende Behandlungszeit zu rechtfertigen [29]. Bezüglich der Notwendigkeit einer Kompressionstherapie sind die aktuellen Leitlinien nicht eindeutig. In den amerikanischen Leitlinien wird eine routinemäßige Kompressionstherapie generell nicht mehr empfohlen, wogegen die S2-Leitlinie einen beschwerdeorientierten Einsatz von Kompressionsstrümpfen vorsieht [28, 29].

Auch für die isolierte subsegmentale PAE empfehlen die aktuellen ACCP-Guidelines von 2016 nach Ausschluss einer proximalen TVT mittels Ultraschall und bei niedrigem Risiko für ein VTE-Rezidiv primär ein beobachtendes Management. So wie früher für nicht-diagnostische Ventilationsscans gezeigt, könnten hier ebenfalls serielle Ultraschallkontrollen zum Ausschluss einer sich entwickelnden proximalen TVT

zum Einsatz kommen. Bei einer isolierten subsegmentalen PAE ist auch immer prinzipiell die Diagnose kritisch zu hinterfragen, sodass vor allem bei Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven CT-Befundes (Tab. 1) eine Antikoagulation erwogen werden sollte.

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich Therapiebedürftigkeit der subsegmentalen PAE bei Fehlen von randomisierten Studien derzeit sehr eingeschränkt. Eine prospektive Kohortenstudie (NCT 01455818), welche die Frage untersucht, ob bei Patienten mit subsegmentaler PAE und negativem seriellem Ultraschall auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann, ist derzeit im Gange. Die Entscheidung über eine eventuell zu beginnende Antikoagulationstherapie muss auch das Risiko einer dadurch ausgelösten Blutung berücksichtigen [30]. Nach einer Meta-Analyse beträgt das Risiko einer schweren Blutung unter Antikoagulation bei PAE-Patienten 7 % pro Jahr und das einer fatalen Blutung 1,3 % pro Jahr, entsprechend einer Case-Fatality-Rate von 13,4 %. Für die ersten 3 Monate der Antikoagulation wurde das Risiko mit 2,1 % (schwere Blutung) bzw. 0,4 % (tödliche Blutung) berechnet [31]. Im Gegensatz zur distalen TVT geben die derzeit gültigen Leitlinien für die subsegmentale PAE keine spezifische Therapiedauer an (Tab. 1).

Zusammenfassung

Die Entscheidung, ob ein Patient mit einer isolierten distalen TVT oder einer isolierten subsegmentalen PAE mit Antikoagulation behandelt werden sollte, muss somit im Einzelfall auch unter Einbeziehung der Präferenzen und Erwartungen des Patienten getroffen werden, wobei hier die aktuellen Behandlungsrichtlinien (ACCP-Guidelines, S2-Leitlinie) detaillierte Empfehlungen anbieten [28, 29]. In der Praxis wird wohl in den meisten Fällen eine Antikoagulation eingeleitet, falls eine klare klinische Beschwerdesymptomatik vorliegt und nicht Unsicherheiten in der korrekten Diagnose, ein erhöhtes Blutungsrisiko oder das Fehlen eines anhaltenden Rezidivrisikos einen Verzicht auf eine Therapie nahelegen. Falls die Entscheidung für ein abwartendes Procedere ohne Einleitung einer Antikoagulationstherapie getroffen wird, sind nach heutigem Wissenstand aber in jedem Fall weitere Verlaufskontrollen angezeigt.

Relevanz für die Praxis

Distale Thrombose und subsegmentale Pulmonalarterienembolie sind häufige Manifestationen der venösen Thromboembolie.

Obwohl offenbar in der Mehrzahl der Fälle keine Thrombusasension oder Reembolie zu erwarten ist, ist die therapeutische Relevanz schwer einzuschätzen.

Aktuelle Behandlungsrichtlinien empfehlen für die distale Thrombose eine Therapiedauer von 3 Monaten oder alternativ ein beobachtendes Procedere mit Verlaufskontrollen. Auch für die subsegmentale Pulmonalarterienembolie kann nach Ausschluss einer proximalen Thrombose alternativ zur Antikoagulation ein beobachtendes Procedere gewählt werden.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDVT). *Blood* 2014; 123: 1802–9.
- Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 11–9.
- Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663–77.
- Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5: 6.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–27.
- Pesavento R, de Conti G, Minotto I, Filippi L, Mongiat M, et al. The value of 64-detector row computed tomography for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2011; 105: 901–7.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 2013; 347: f3368.
- Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 271–7.
- Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Muñoz-Torrero JF, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2028–34.
- Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006; 95: 56–64.
- Masuda EM, Kistner RL. The case for managing calf vein thrombi with duplex surveillance and selective anticoagulation. *Dis Mon* 2010; 56: 601–13.
- Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodorigo G, Guazzaloca G, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1063–70.
- Hughes MJ, Stein PD, Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: systematic review. *Thromb Res* 2014; 134: 1182–5.
- Utter GH, Dhillon TS, Salcedo ES, Shouldice DJ, Reynolds CL, et al. Therapeutic Anticoagulation for Isolated Calf Deep Vein Thrombosis. *JAMA Surg* 2016; 151: e161770.
- McLafferty RB, Moneta GL, Passman MA, Brant BM, Taylor LM Jr, Porter JM. Late clinical and hemodynamic sequelae of isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1998; 27: 50–6.
- Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698–707.
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032–9.
- Auer RC, Schulman AR, Tuorto S, Gönen M, Gonsalves J, et al. Use of helical CT is associated with an increased incidence of post-operative pulmonary emboli in cancer patients with no change in the number of fatal pulmonary emboli. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 871–8.
- Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743–53.
- Peiman S, Abbasi M, Allameh SF, Asadi Gharabaghi M, Abtahi H, Safavi E. Subsegmental pulmonary embolism: A narrative review. *Thromb Res* 2016; 138: 55–60.
- den Exter PL, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruit MJ, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013; 122: 1144–9.
- Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Öqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515–8.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–60.
- Ferrara F, Meli F, Amato C, Cospite V, Raimondi F, et al. Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. *Angiology* 2006; 57: 418–23.
- Parisi R, Visonà A, Camporese G, Verlato F, Lessiani G, et al. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol* 2009; 28: 68–72.
- Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1653–9.
- Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2035–41.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
- AWMF Leitlinie Register Nr 065/002 (S2k). Diagnostik und Therapie der Venen-thrombose und der Lungenembolie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002L_S2k_VTE_2016-01.pdf (zuletzt gesehen: 17.10.2016).
- Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 20–6.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893–900.

12. Sailersymposium

Grazer Gerinnungstage

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin



Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



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

Was Sie über Blutgerinnung wissen sollten!



22. und 23. Juni 2017 – Medizinische Universität Graz

Kongressorganisation:

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

**Fachausstellung/Sponsorbetreuung/
Programmdruck:**

M|A|W Medizinische Ausstellungs- und
Werbe-gesellschaft

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

www.gefaesse.at

Fallbericht: Interventionelle Rekanalisation eines Beckenarterienverschlusses rechts bei ipsilateraler Kuchenniere

F.-P. Pfabe

Aus der Klinik für Gefäßmedizin, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH

■ Zusammenfassung

Es wird von einem Fall einer seltenen Kombination eines Beckenarterienverschlusses bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und einer ipsilateralen Nierenektomie (Kuchenniere) berichtet. Die Behandlung des Beckenarterienverschlusses erfolgte retrograd interventionell ohne Ischämiegefährdung der ektopen Niere. Es werden allgemeine Therapiegrundsätze bei dieser seltenen Konstellation beschrieben und differenzialdiagnostische Aspekte der Nierenektomie diskutiert.

■ Einleitung

Ein 57-jähriger männlicher Patient wird mit einer PAVK im klinischen Stadium IIb nach Fontaine zur stationären angiologischen Behandlung aufgenommen. Die weiterführende Diagnostik erbrachte die seltene Konstellation eines Beckenarterienverschlusses rechts bei ipsilateraler Kuchenniere (Synonym: Scheibenniere) und unterkritischer Nierenarterienstenose.

Die Möglichkeiten und Besonderheiten des therapeutischen Vorgehens bei dieser seltenen Befundkonstellation werden diskutiert. Unter embryologischen und differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten wird die komplexe, kongenitale Nierenfehlbildung (Kuchenniere) beschrieben.

■ Kasuistik

Aufgrund anamnestischer Angaben (Claudicatio seit mehreren Monaten) und klinischer Befunde (Pulsstatus) erfolgte die Aufnahme eines 57-jährigen männlichen Patienten in die Klinik für Gefäßmedizin.

Der Pulsstatus war durch einen kompletten Pulsverlust rechts charakterisiert, während links die Pulsqualität infragenual abgeschwächt war. Das rechte Bein wies ein blasses Hautkolorit und eine Temperaturdifferenz im Seitenvergleich auf. Das aktuelle Risikoprofil war durch langjähriges Zigarettenrauchen und eine arterielle Hypertonie Grad I charakterisiert.

Laborchemisch wurden bis auf eine glomeruläre Filtrationsrate von 62 ml/min (NB $\geq$ 90) keine wesentlichen Abweichungen vom Normbereich registriert.

Der Ankle-brachial-Index war rechts nicht bestimmbar, links wurde ein Wert von 0,6 registriert.

Der modifizierte Laufbandtest (3,2 km/h, Steigung 6°) wurde nach 35 m wegen einer Waden-Claudicatio rechts abgebrochen. Duplexsonographisch konnten ein Beckenarterienverschluss rechts und ein Verschluss der A. femoralis superficialis beidseits (links proximal, rechts distal) nachgewiesen werden.

Bei PAVK im klinischen Stadium IIb nach Fontaine erfolgte die Indikationsstellung zur DSA-Angiographie in Interventionsbereitschaft.

In der Becken-DSA fand sich rechts ein proximaler Verschluss der A. iliaca communis sowie der A. iliaca interna (letztere retrograd kontrastiert). Die A. iliaca externa war durch mittelgradige Veränderungen charakterisiert.

Links dominierten lediglich diffuse unterkritische Veränderungen der Beckenarterien das Gefäßbild. Die Aorta und die

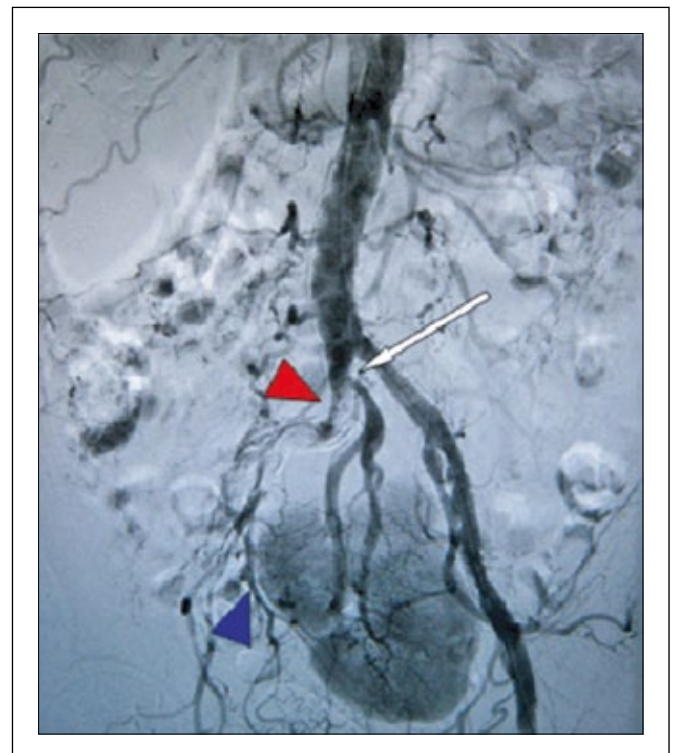


Abbildung 1: DSA-Beckenübersicht. Verschluss der A. iliaca communis rechts (roter Pfeil) und Demaskierung einer Nierenektomie mit verschlussnahe Abgang („upstream“) der Nierenarterie (weißer Pfeil), retrograde Perfusion der proximal verschlossenen A. iliaca interna (blauer Pfeil). Eine orthotope Niere kommt nicht zur Darstellung.



Abbildung 2: DSA-Angiographie der Beckenarterien rechts. Leichtgradige Stenose der Nierenarterie rechts (roter Pfeil), schwer kalzifiziertes Verschlusssegment (blauer Pfeil), Kalkschatten der verschlossenen A. iliaca interna (grauer Pfeil).

Beckenarterien waren durch eine ausgeprägte, diffuse Wandkalzifikation gekennzeichnet. Nebenbefundlich wurde eine pelvine Nierenektomie (Synonym: Nierendystopie) diagnostiziert (Abb. 1).

Unmittelbar vor dem Beckenarterienverschluss („upstream“) kam der Ursprung der A. renalis zur Darstellung, die sich in 2, nach ventral ziehende Nierenarterien teilte und eine leichtgradige proximale Stenosierung bei moderater Wandverkalkung aufwies (Abb. 2).

Das Fehlen einer orthotopen Niere, die plumpe Form und Größe sowie die ursprungsnahe Aufteilung der Nierenarterie in 2 kräftige Äste entsprachen dem Bild einer Kuchenniere. Die kontrastierte Harnblase zeigte eine rechts-laterale Verdrängung.

Auf eine antegrade Passage des Beckenarterienverschlusses in „Cross-over“-Technik wurde verzichtet, um die Perfusion der verschlussnah entspringenden Nierenarterie durch eine prozedurbedingte Dissektion oder Embolisation (Thromben, Kalk) nicht zu gefährden.

Nach zeitaufwendigem Manöver gelang es, das langstreckig schwer kalzifizierte Verschlusssegment retrograd zu passieren. Anschließend erfolgte die Angioplastie mit verschiedenen Standard-Ballons in aufsteigender Größe (max. Durchmesser 6 mm).

Bei unzureichendem Dilatationsergebnis wurde ein selbstexpandierbarer Stent in die A. iliaca communis (9/60 mm) und in die A. iliaca externa (8/60 mm) implantiert und nachdilatiert.

Unter Berücksichtigung der ausgeprägten Wandpathologie (Kalklast) wurde das zufriedenstellende Interventionsergebnis akzeptiert (Abb. 3).



Abbildung 3: Interventionsergebnis in der DSA-Beckenübersicht nach Stentimplantation. Die weißen Pfeile markieren die Stentstrecke, erhaltene Perfusion der Kuchenniere (roter Pfeil).

Aufgrund des unterkritischen Stenosegrades der Nierenarterie wurde auf eine renale Intervention verzichtet.

Bei Entlassung wurden ein Ankle-brachial-Index von 0,58 und eine schmerzfreie Gehstrecke von 106 m unter normierten Belastungsbedingungen registriert. Eine duale Thrombozytenaggregation wurde für 4 Wochen mit 100 mg Acetylsalicylsäure und 75 mg Clopidogrel täglich empfohlen.

Zur exakten Beurteilung der Lage und der Anatomie der ektopen Niere sowie zum Ausschluss von Begleitpathologien wurde poststationär eine Schnittbilddiagnostik durchgeführt (Abb. 4 a, b).

Die 91 × 98 × 58 mm große Kuchenniere projizierte sich auf die Mittellinie mit nach ventral gerichtetem Hilus und war durch eine plumpe Form mit lobulierter Oberfläche charakterisiert (Abb. 5 a–c).

Mit dem Patienten wurde eine Vorstellung in der Angiologischen Sprechstunde vereinbart, um die weitere Vorgehensweise bei bilateralem Verschluss der A. femoralis superficialis festzulegen.

■ Diskussion

Die geschilderte Kasuistik beschreibt die äußerst seltene Kombination eines Beckenarterienverschlusses und einer pelvinen Nierenektomie, die hohe Ansprüche an die Prozedurplanung und Prozedurdurchführung des Beckengefäßeingriffs stellt.

Im Gegensatz zur Senkniere (Nephroptose) liegt eine Nierenektomie *per definitionem* dann vor, wenn die Niere außerhalb ihrer normalen retroperitonealen Position (BWK 12 – LWK 2) liegt, eine adäquate Länge des Ureters und eine variable, aorto-iliakale Gefäßversorgung aufweist [1–3].

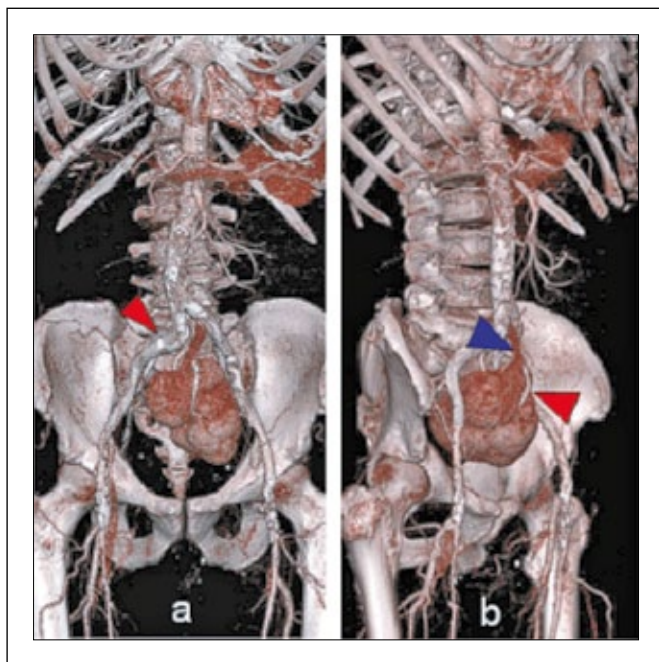


Abbildung 4: CT-Angiographie (VRT). (a): Ansicht von ventral. Große, plumpe Niere mit lobulierter Oberfläche und Lage in Projektion auf die Mittellinie, der rote Pfeil markiert den proximalen Stent; (b): Ansicht von rechts lateral. Ventral gelegener Hilus mit V. renalis (blauer Pfeil) und A. renalis (roter Pfeil).

Unterschieden werden die pelvine, iliakale, lumbale und thorakale Nierenektomie, wobei letztere am seltensten auftritt [1, 4].

Der Nachweis einer ektopen Niere erfolgt häufiger im Rahmen von Autopsien als in der klinischen Praxis. So wird von einer Nierenektomie autopsisch mit einer Inzidenz von 1:500 bis 1:1000 berichtet, während für Screening-Untersuchungen eine Häufung von 1:5000 beschrieben wird [5–7].

Die Kuchenniere zählt zu den kongenitalen Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwegen. Unter den Fusionsanomalien ist ihre Häufigkeit im Vergleich zur Hufeneisenniere, die eine Inzidenz von 1:400 aufweist, äußerst selten [1, 8].

Ursächlich liegt ein fehlender Ascensus in der 6.–9. Schwangerschaftswoche vor, sodass die Nierenentwicklung kaudal der ursprünglichen Lage stattfindet und mit einer Malrotation verbunden ist.

Die komplette Fusion beider Nieren wird mit einer Verschmelzung beider Nierenblasteme erklärt [1, 2, 3, 8].

Meist liegt sie im kleinen Becken, in Projektion auf die Mittellinie. Ihre Form ist rundlich und ihre Oberfläche embryonal lobuliert. Eine kontralateral gelegene orthotope Niere findet sich, im Gegensatz zur Beckenniere, nicht [1, 3, 8].

Meist asymptomatisch, sind auftretende Symptome in der Regel unspezifisch und auf lageassoziierte Wechselwirkungen mit anderen anatomischen Strukturen und Organen im kleinen Becken zurückzuführen. Rezidivierende Harnwegsinfekte und Steinleiden resultieren aus der ventralen Lage des Nierenbeckens (Malrotation) und der damit verbundenen Verlaufspathologie der ableitenden Harnwege [1–3].

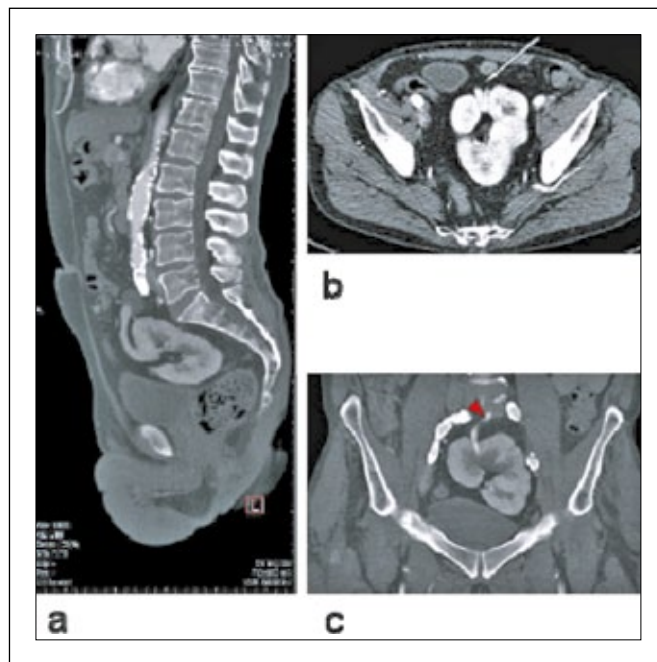


Abbildung 5: CT-Angiographie. (a): Sagittale Schnittebene mit Darstellung der ventralen Ausrichtung des Hilus; (b): axiale Schnittebene mit Visualisierung beider Äste der Nierenarterie (weißer Pfeil); (c): koronare Schnittebene mit Darstellung einer Nierenarterie (roter Pfeil) und der lobulierten Oberfläche der Kuchenniere.

Dementsprechend wird die Diagnose oftmals bei Verdacht auf Vorliegen einer Nierenagenesie oder bei der Abklärung von Harnwegsinfekten rein zufällig sonographisch gestellt. Zur Beurteilung der anatomischen Strukturen und lagebedingten Begleitpathologien im Becken stellen MRT und CT den Goldstandard dar [9].

Die Nierenektomie ist oft mit Fehlbildungen des Skeletts und des Urogenitalsystems zusätzlich vergesellschaftet [10].

Konkrete Empfehlungen zur Behandlung einer PAVK vom Beckentyp bei gleichzeitig vorliegender ektoper Niere existieren verständlicherweise nicht. Erfahrungen bei der Behandlung von okklusiven Veränderungen der Beckenarterien und Koexistenz einer Transplantatnieren sind jedoch grundsätzlich übertragbar und hilfreich bei der individuellen Prozedurplanung [11].

Entscheidend für das therapeutische Vorgehen (interventionell oder offen-chirurgisch) ist die topographische Lage des Ursprungs der Nierenarterie zur Gefäßläsion („upstream“ oder „downstream“).

Der Schutz der Nierenarterie hat dabei oberste Priorität und bestimmt, welches Verfahren zur Anwendung kommt [12]. Es wird die Methode favorisiert, die eine nachhaltige Wiederherstellung der Beckenarterienperfusion bei geringster Ischämiegefährdung der ektopen Niere garantiert.

Kurze Verschlüsse und Stenosen sollten primär interventionell mittels stentgestützter Angioplastie behandelt werden [12, 13].

Im vorliegenden Fall entschieden wir uns für eine interventionelle Therapiestrategie mit retrograder Verschlusspassage, da bei einem antegraden Vorgehen (brachial oder „cross over“) das potenzielle Risiko einer Läsion des Ursprungs der Nieren-

arterie durch eine Dissektion oder Embolisation (Thromben, Kalk) höher eingeschätzt wurde. Andererseits hätte ein antegraden Vorgehen eine Schleusenlage in unmittelbarer Nähe der Nierenarterie und eine mehrfache Materialpassage vorbei an deren Ursprung bedeutet.

Ist ein Eingriff mit einem potenziell hohen Risiko verbunden, sollte die Nierenarterie mit einem Draht sondiert und gesichert werden, um bei einer Komplikation das Lumen schnell und unkompliziert stabilisieren zu können. Bei einem hohen Embolisationsrisiko ist die Positionierung eines Filters in der Nierenarterie zu erwägen. Aufgrund der hohen Teilung der A. renalis kam in der geschilderten Kasuistik ein Filtereinsatz nicht in Betracht.

Alternativ zum praktizierten Vorgehen wäre offen-chirurgisch im geschilderten Fall lediglich die Anlage eines „Cross-over“-Bypasses möglich, da eine aorto-monofemorale Rekonstruktion, aufgrund des Clampings der Aorta, mit einer erhöhten Ischämiegefährdung der Niere verbunden wäre.

Unter Beachtung dieser Grundsätze ist eine Beckenarterien-Rekanalisation bei ektopter Niere mit einem vertretbaren Risiko möglich.

Fazit für die Praxis

Die Kombination eines Beckenarterienverschlusses und einer ipsilateralen Nierenektomie stellt eine Rarität und eine Herausforderung an das Behandlungskonzept zugleich dar. Die topographisch-anatomische Lage des Abgangs der Nierenarterie zur Läsion des Beckengefäßes ist entscheidend für die Eingriffsplanung. Bei der Rekanalisation der Beckenarterie kommen interventionelle und offen-chirurgische Verfahren zur Anwendung. Es sollte die revaskularisierende Methode zum Einsatz kommen, die den Erhalt der Nierenperfusion maximal garantiert und die periprozedurale Gefahr einer renalen Ischämie auf ein Minimum reduziert. Für kurze Stenosen oder Verschlüsse stellt die interventionelle Behandlung die Methode der Wahl dar.

Interessenkonflikt

Der Autor versichert, dass kein Interessenkonflikt vorliegt. Die Prozedurbeschreibung erfolgt produktneutral.

Literatur:

1. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg.). Facharztwissen Urologie. 3. Aufl. Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 2014; 305–17.
2. Lusch A, et al. Kindliche Beckenniere. Spezifika, Begleitpathologien und sinnvolle Diagnostik. Urologe 2007; 46: 132–6.
3. Stein R, et al. Kinderurologie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2012; 243–9.
4. Kelalis PP, et al. Clinical Pediatric Urology. Vol. 2, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1992; 507–13.
5. Gleason PE, et al. Hydronephrosis in renal ectopia: incidence, etiology and significance. J Urol 1994; 151: 1660–1.

6. Thompson GJ, Pace JM. Ectopic kidney: a review of 97 cases. Surg Gynecol Obstet 1937; 64: 935–43.
7. Sheih CP, et al. Renal abnormalities in schoolchildren. Pediatrics 1989; 84: 1086–90.
8. Gasser T. Basiswissen Urologie. 6. Aufl. Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 2015; 33–40.
9. Gratian DM, et al. Right lump kidney with varied vasculature and urinary system revealed by multi-detector computed tomographic (MDCT) angiography. Surg Radiol Anat 2015; 37: 859–65.
10. Malek RS, et al. Ectopic kidney in Children and frequency of other malformations. Mayo Clin Proc 1971; 46: 461–7.

11. Duran M, et al. Gefäßchirurgische Eingriffe bei Nierentransplantationen. Gefäßchirurgie 2016; 21: 447–58.
12. Taheri S, et al. Beckenarterien-PTA bei dysgenetischer Beckenniere. Z Gefäßmed 2007; 4: 24–6.

13. Glebova NO, et al. Endovascular interventions for managing vascular complication of renal transplantation. Semin Vasc Surg 2013; 26: 205–12.

Korrespondenzadresse:

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

News-Screen

S. Steiner

Aus der Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

■ Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease

Hiatt WR, et al. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.

Abstract

Background: Peripheral artery disease is considered to be a manifestation of systemic atherosclerosis with associated adverse cardiovascular and limb events. Data from previous trials have suggested that patients receiving clopidogrel monotherapy had a lower risk of cardiovascular events than those receiving aspirin. We wanted to compare clopidogrel with ticagrelor, a potent antiplatelet agent, in patients with peripheral artery disease

Methods: In this double-blind, event-driven trial, we randomly assigned 13,885 patients with symptomatic peripheral artery disease to receive monotherapy with ticagrelor (90 mg twice daily) or clopidogrel (75 mg once daily). Patients were eligible if they had an ankle-brachial index (ABI) of 0.80 or less or had undergone previous revascularization of the lower limbs. The primary efficacy end point was a composite of adjudicated cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke. The primary safety end point was major bleeding. The median follow-up was 30 months.

Results: The median age of the patients was 66 years, and 72% were men; 43% were enrolled on the basis of the ABI and 57% on the basis of previous revascularization. The mean baseline ABI in all patients was 0.71, 76.6% of the patients had claudication, and 4.6% had critical limb ischemia. The primary efficacy end point occurred in 751 of 6930 patients (10.8%) receiving ticagrelor and in 740 of 6955 (10.6%) receiving clopidogrel (hazard ratio, 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.92 to 1.13; $P = 0.65$). In each group, acute limb ischemia occurred in 1.7% of the patients (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.79 to 1.33; $P = 0.85$) and major bleeding in 1.6% (hazard ratio, 1.10; 95% CI, 0.84 to 1.43; $P = 0.49$).

Conclusions: In patients with symptomatic peripheral artery disease, ticagrelor was not shown to be superior to clopidogrel for the reduction of cardiovascular events. Major bleeding occurred at similar rates among the patients in the two trial groups. (Funded by AstraZeneca; EUCLID ClinicalTrials.gov number, NCT01732822.).

Kommentar

Mit beinahe 14.000 Patienten ist die EUCLID-Studie die bislang größte kardiovaskuläre Endpunktstudie, in die ausschließlich Patienten mit symptomatischer PAVK eingeschlossen wurden. Es zeigte sich kein Vorteil einer Therapie mit dem ADP-Rezeptor-Antagonisten Ticagrelor versus Clopidogrel in Hinblick auf den primären Endpunkt bestehend aus Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod.

Auch in Hinblick auf schwere Blutungsereignisse ergab sich kein signifikanter Unterschied. In einer ebenfalls kürzlich publizierten Subgruppenanalyse [Jones WE, et al. *Circulation* 2017; 135: 241–50] wurde noch untersucht, ob Ticagrelor bei Patienten mit vorangegangener Revaskularisierung einen zusätzlichen Nutzen zeigt. Zwar hatte dieses Kollektiv eine insgesamt höhere Ereignisrate als Patienten, die aufgrund eines reduzierten Knöchel-Arm-Index eingeschlossen wurden, aber auch hier fand sich keine Überlegenheit von Ticagrelor. Insbesondere zeigte sich auch keine Reduktion von Gliedmaßen betreffenden Ereignissen.

Praxisrelevanz

Eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie ist ein Eckpunkt in der Behandlung der symptomatischen PAVK. Weiterhin gibt es keine klaren Studienergebnisse, welche Substanz bevorzugt werden sollte.

■ Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy

Barra ME, et al. *Am J Med* 2016; 129: 1198–204.

Abstract

Background: Compared with vitamin K antagonists, direct-acting oral anticoagulants (DOACs) have fixed dosing, limited drug interactions, and do not require therapeutic drug level monitoring. Dose adjustments are recommended for moderate renal dysfunction, low body weight, and select drug interactions.

Objectives: The aim of our study is to determine if DOAC dose reductions were appropriate based on the manufacturer labeling recommendations for each agent. We also followed patients' treatment outcomes.

Methods: We retrospectively reviewed patients administered a DOAC at a reduced dose between January 2011 and August 2014. The primary outcome was adherence to current manufacturer dose recommendations. The secondary outcome measures were the incidence of thromboembolic events or any bleeding episodes, regardless of severity, while on therapy.

Results: Of 224 patients included in the analysis, 43.3% of patients fit criteria for a dose adjustment according to manufacturer recommendations. Only 3 of 28 (10.7%) patients treated with apixaban met 2 out of 3 clinical criteria required for a dose reduction per manufacturer recommendations. Only 54.7% of rivaroxaban-treated patients and 32.2% of dabigatran-treated patients had renal insufficiency requiring a dose reduction. Half of our patient population received aspirin therapy, with 6.3% of patients on triple antithrombotic therapy (dual antiplatelet agents plus

an anticoagulant). A past medical history significant for bleeding was prevalent in patients treated with a reduced-dose DOAC (32.1%, 20.4%, and 25.4% of patients in the apixaban-, rivaroxaban-, and dabigatran-treated groups, respectively). Thromboembolic events occurred in 10.7%, 3.6%, and 5.1% of patients in the apixaban, rivaroxaban, and dabigatran groups, respectively. Frequency of bleeding complications, regardless of severity, was 17.9%, 18.2%, and 23.7% of patients in the apixaban, rivaroxaban, and dabigatran groups, respectively.

Conclusions: We found that dose-adjusted DOAC therapy was often prescribed in a dose that was lower than package insert recommendations.

Praxisrelevanz

Wie weit eine Dosisreduktion von NOAKs ohne klare Indikation gemäß Zulassung bei multi-morbiden Patienten notwendig/sinnvoll ist, kann derzeit nicht beantwortet werden und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

■ Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes with Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9 Inhibitors

Khan AR, et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153.

Abstract

Background: There is encouraging evidence of the efficacy of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors; however, their long-term safety remains unclear. We performed a meta-analysis of studies to evaluate the long-term safety of PCSK9 inhibitors.

Methods and Results: Our search strategy yielded 11 studies (9 smaller early-phase and 2 larger outcome trials). The outcomes assessed were cumulative serious adverse events, musculoskeletal adverse events, neurocognitive adverse events, and stroke. Odds ratio (OR) was calculated using the Mantel-Haenszel method. Subgroup analysis was

Kommentar

Diese Studie unterstreicht das aus verschiedenen internationalen Untersuchungen bekannte Phänomen, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) eine reduzierte Dosis erhalten, obwohl sie nicht die festgelegten Kriterien für die Niedrigdosis (z. B. niedriges Körpergewicht, eingeschränkte Nierenfunktion) erfüllen. Häufige alternative Gründe waren offenbar vorangegangene Blutungsereignisse und die Notwendigkeit einer additiven Therapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer. Insgesamt waren die Patienten kränker und fragiler als das klassische Studienkollektiv in den großen randomisierten NOAK-Studien.



Vertrauen durch Erfahrung*



www.xarelto.at

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



Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

Fachkurzinformation siehe Seite 19

* 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., Amarencu 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; Agno 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 Jun. 2016 und IMS Health DPMO Datenbank Stand September 2016.

LAT.MKT.12.2016.5091



Science For A Better Life

done to assess the difference in safety between the smaller early-phase studies and the larger outcome studies. Our meta-analysis suggested no difference in the incidence of serious adverse events (OR, 1.00; 95% confidence interval [CI], 0.88–1.15), musculoskeletal adverse events (OR, 1.01; 95% CI, 0.87–1.13), neurocognitive adverse events (OR, 1.29; 95% CI, 0.64–2.59), or stroke (OR, 1.44; 95% CI, 0.57–3.65) with the use of PCSK9 inhibitors. Subgroup analysis of the 2 large outcome studies did suggest an increased incidence of neurocognitive adverse events (OR, 2.85; 95% CI, 1.34–6.06) with the use of PCSK9 inhibitors. However, the overall incidence of neurocognitive adverse events and stroke was < 1%, whereas the cumulative incidence of serious adverse events and musculoskeletal events was > 10% in both the groups.

***Conclusions:** Our analysis suggests that PCSK9 inhibitors are not associated with an increased risk of cumulative severe adverse effects, musculoskeletal effects, or stroke. There is a signal toward adverse neurocognitive effects, seen in the outcome studies with a larger sample size and longer follow-up. There should be close monitoring, for the increased risk of neurocognitive events in the ongoing outcome studies and post-marketing surveillance.*

Kommentar

In dieser Meta-Analyse untersuchten die Autoren die Sicherheit und potentielle Nebenwirkungen von PCSK9-Inhibitoren. Insgesamt wurden 11 randomisierte, kontrollierte Studien

mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten in die Analyse eingeschlossen und ausgewertet. 6760 Patienten wurden mit PCSK9-Inhibitoren behandelt, 3896 erhielten Placebo. Zwei große Studien (ODYSSEY LONG TERM und OSLER) trugen 2/3 aller Patienten bei. Es zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf muskuloskelettale Nebenwirkungen oder Schlaganfall. Allerdings war das Risiko an neurokognitiven Nebenwirkungen wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, delirante Zustände und Demenz (PCSK9-Inhibitoren: 0,8 % vs. Placebo: 0,5 %) erhöht, bei Auswertung der 2 großen Studien um das 2,8-Fache. Als Einschränkung muss erwähnt werden, dass diese Ereignisse insgesamt selten waren und die Patienten vor Beginn der Studie nicht neurokognitiv untersucht worden sind.

Praxisrelevanz

Wie weit neurokognitive Nebenwirkungen eine Limitation einer Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren darstellen, werden erst laufende Studien abschließend beantworten können.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Abteilung für Interventionelle Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18

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

Pharma-News

Lixiana® (Edoxaban) ab sofort in der Gelben Box

Mit Edoxaban steht ein neues Nicht-VKA-orales Antikoagulans (NOAK) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen (SEE) bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und für die Behandlung und die Prophylaxe rezidivierender venöser Thromboembolien (VTE) zur Verfügung. Seit 1. Jänner 2017 ist Lixiana® (Edoxaban) auch in Österreich kasenerstattet und in der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex gelistet.

Sowohl Schlaganfälle, die durch Vorhofflimmern (VHF) verursacht werden, als auch venöse Thromboembolien (VTE) stellen eine erhebliche gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Belastung dar. VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung und mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert [1]. In Europa leiden > 6 Millionen Menschen an VHF, Schätzungen zufolge wird sich diese Zahl im Lauf der nächsten 50 Jahre mindestens verdoppeln [2, 3]. Im Vergleich zu Patienten ohne VHF haben Betroffene mit dieser Form der Arrhythmie ein 3–5-fach höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [4]. Jeder fünfte Schlaganfall ist die Folge von Vorhofflimmern [3].

Bei einer VTE bilden sich Blutgerinnsel in einer Vene – die Erkrankung ist ebenfalls eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität und führt jährlich zu > 350.000 Todesfällen in der EU [5].

Wirkmechanismus und Indikationen

Edoxaban ist ein hochselektiver, direkter und reversibler Inhibitor von Faktor Xa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt den freien Faktor Xa und die Prothrombinase-Aktivität. Die Faktor-Xa-Hemmung in der Gerinnungskaskade vermindert die Thrombinbildung, verlängert die Gerinnungszeit und vermindert das Risiko einer Thrombusbildung [6].

In der EU erhielt Lixiana® die Zulassung für folgende Anwendungsgebiete:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Zulassungsstudien zu Lixiana®

Die **ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie** (Effective aNticoagulation with Factor XA Next Generation in Atrial Fibrillation) [7] ist die bislang größte und längste klinische Vergleichsstudie zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF (nicht-valvulärem Vorhofflimmern). Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in der Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei einem breiten Patientenspektrum.

In die Studie waren 21.105 Patienten mit nvVHF und mittlerem bis hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse eingeschlossen. Mit einem hohen Anteil an älteren Patienten (≥ 75 Jahre) sowie Patienten mit Komorbiditäten wie kongestiver Herzinsuffizienz, renaler Dysfunktion, Diabetes mellitus oder einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) repräsentierten die Studienteilnehmer ein breites Patientenspektrum. Durchgeführt wurde die Studie in 1393 Studienzentren in 46 Ländern.

Zentrale Ergebnisse: Edoxaban ist hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten von nvVHF gegenüber Warfarin nicht unterlegen und reduziert das Risiko für schwere Blutungen signifikant. Mit der großen Anzahl an Patienten, der Studiendauer von median 2,8 Jahren, der guten Einstellung der Warfarin-Vergleichstherapie (medianer Zeit im therapeutischen Bereich [TTR] =



68,4 %) und der Vollständigkeit der Studiendaten (vollständige Informationen für 99,5 % der 56.346 Patientenjahre) liefert die Studie ENGAGE-AF-TIMI-48 wichtige Daten zum praktischen Einsatz von Edoxaban in der klinischen Praxis. Darüber hinaus erlaubt die getestete Strategie der Dosisreduktion auf 30 mg 1× tägl. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder einer Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren eine Anpassung der Therapie.

Die klinische Studie **Hokusai-VTE** [8] war eine ereignisgesteuerte, multinationale, randomisierte, doppel-blinde, Double-Dummy-Parallelgruppenstudie der Phase III, in der nach einer mindestens 5-tägigen Initialtherapie mit Heparin Edoxaban 1× tägl. in der Behandlung und Prophylaxe symptomatischer rezidivierender venöser Thromboembolien (TVT und LE) im Vergleich zu Warfarin untersucht wurde.

In die Studie waren 8292 Patienten mit symptomatischer tiefer Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE) eingeschlossen. Die Studie wurde in 439 klinischen Prüfzentren in 37 Ländern durchgeführt. Damit ist Hokusai-VTE die derzeit größte Zulassungsstudie, in der ein NOAK bei Patienten mit akuter venöser Thromboembolie (VTE) untersucht wurde. In die Studie wurde ein breites Spektrum an Patienten eingeschlossen, einschließlich eines hohen Anteils älterer Patienten (≥ 75 Jahre), Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder gleichzeitig bestehender Krebserkrankung.

Zentrale Ergebnisse: 1× tägl. Edoxaban ist in der Prophylaxe rezidivierender symptomatischer VTE hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber Warfarin nicht unterlegen und verursacht dabei bei einem breiten Spektrum an VTE-Patienten signifikant weniger klinisch relevante Blutungen. Damit ermöglicht Edoxaban eine im Vergleich zu Warfarin sicherere Therapie, ohne Abstriche in der Wirksamkeit in Kauf nehmen zu müssen. Im Studiendesign von Hokusai-VTE wurde die Sorge um ein möglicherweise höheres Blutungsrisiko unter NOAKs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder einer Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren berücksichtigt. Indem die Edoxaban-Dosis auf 30 mg reduziert wurde, wurde auch bei diesen Patienten eine effektive Therapie mit signifikant weniger klinisch relevanten Blutungen im Vergleich zu Warfarin ermöglicht [9].

Lixiana® - einfaches Therapieregime erleichtert die Behandlung

- 1× tägl. über alle Indikationen [6]
- Einfache Dosierung, d. h. Standarddosierung 60 mg über alle Indikationen sowie gleiche Kriterien zur Do-

sisreduktion bei spezifischen Patientengruppen [6]

- Keine klinisch relevante Beeinträchtigung durch CYP3A4/5 (Metabolismus $< 10\%$) [6]
- Einnahme unabhängig von Mahlzeiten [6]
- Keine routinemäßige Gerinnungskontrolle erforderlich [6]

Dosierung 1× tägl. [6]

Die Standarddosis von Lixiana® beträgt für alle zugelassenen Indikationen 60 mg 1× tägl. (bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage).

Eine Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban 1× tägl. sollte bei Patienten mit folgenden klinischen Faktoren erfolgen [6]:

- mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 15–50 ml/min),
- geringes Körpergewicht ≤ 60 kg,
- Komedikation mit den P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

Literatur:

1. Iqbal MB et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238–43.

2. Krijthe BP, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746–51.

3. Camm A, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.

4. Ball J, et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Card* 2013; 167: 1807–24.

5. Cohen AT, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.

6. Fachinformation Lixiana®, Stand August 2016

7. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.

8. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.

9. Verhamme P, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost* 2016; 116: 747–53.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Dr. Annette Schwendemann

Daiichi Sankyo Austria GmbH

A-1120 Wien, Kranichberggasse 2

E-Mail: annette.schwendemann@daiichi-sankyo.at

[@daiichi-sankyo.at](mailto:annette.schwendemann@daiichi-sankyo.at)

www.daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformatin zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten.

▼ 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: Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte 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 sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen 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 (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2016. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

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 zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; 15 mg / 20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; da keine Daten vorliegen. Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten: bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. Mit Vorsicht empfohlen: bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden – bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, 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, Hämorrhoiden, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. Nicht bekannt: Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar): Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/ Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** September 2016

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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten, Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ 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 3DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0 **VERSCHREIBUNGS- PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 11/2016. **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.**

NEUWAHLEN BEI NOAKs



1× täglich LIXIANA®^{*,1}
Einfach.^{*,1} Eindeutig.^{*,1} Sicherer.^{**,#,2-5}

Fachkurzinformation siehe Seite 18

* 1× täglich über alle zugelassenen Indikationen (s. Ref. 1). Standarddosierung einmal täglich 60 mg Edoxaban über alle zugelassenen Indikationen (bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz über min. 5 Tage) mit Dosisreduktion auf 30 mg (Eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min), geringes Körpergewicht ≤ 60 kg, P-gp-Inhibitoren (Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin)).

** in den VTE- und nvVHF Zulassungsstudien.

im Vergleich zu Warfarin im primären Sicherheitsendpunkt.

VTE: klinisch relevante Blutungen (schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen);
nvVHF: schwere Blutungen (s. Ref. 2–5).

1. Fachinformation LIXIANA®, Stand August 2016.
2. Giugliano RP et al. NEJM 2013; 369(22): 2093–2104.
3. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013; 369(15): 1406–1415.
4. Ruff CT et al. Lancet 2014; 383(9921): 955–962.
5. Black SA et al. Thromb Haemost 2015; 114(3).

Lixiana.at




Lixiana®
edoxaban

 Daiichi-Sankyo