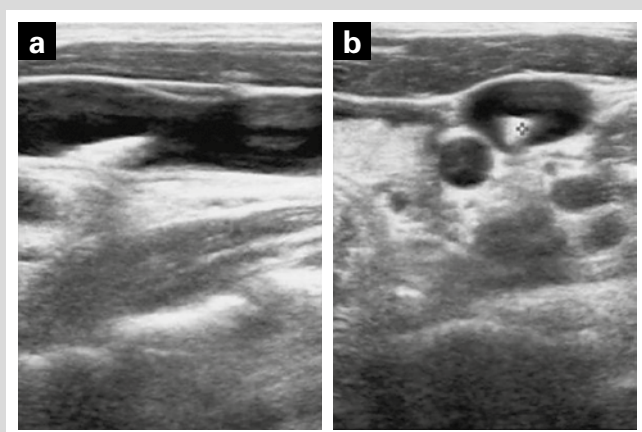


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Heparininduzierte Thrombozytopenie: Eine Update über die Anwendung von direkten oralen Antikoagulanzen

T. Bakchoul, Y. Wanner, S. Nowak-Harnau

Armvenenthrombose – Diagnostik und Therapie

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

SCHLAGANFALLPROPHYLAXE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFLIMMERN

UMDENKEN ZAHLT SICH AUS



Signifikante Risikoreduktion
schwerer Blutungen
im Vergleich zu Warfarin^{#, 1}

+ Patientengerechte
Handhabung²

+ Erstattung seit 1.1.2017

= 1× TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe Seite 22

* 1× täglich über alle zugelassenen Indikationen (s. Ref. 2).
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)).

im Vergleich zu Warfarin im primären Sicherheitsendpunkt.
nvVHF: schwere Blutungen (s. Ref. 1).

1. Giugliano RP et al.: Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.
NEJM 2013; 369 (22): 2093–2104.

2. Fachinformation LIXIANA[®], Stand August 2016.

Lixiana.at



Lixiana[®]
edoxaban

 Daiichi-Sankyo

Inhalt

Brief der Herausgeber	4
M. Brodmann, T. Gary	
Heparininduzierte Thrombozytopenie: Eine Update über die Anwendung von direkten oralen Antikoagulanzen	5
T. Bakchoul, Y. Wanner, S. Nowak-Harnau	
Armvenenthrombose – Diagnostik und Therapie	10
C. Zerweck	
RUBRIKEN	
News-Screen	16
Pharma-News	19
Titelbild: Intravasale Bride in der Vena jugularis interna nach ZVK-Anlage vor 11 Jahren. (a): Längsschnitt, (b): Querschnitt. Aus C. Zerweck, Armvenenthrombose – Diagnostik und Therapie, S. 14, Abb. 7.	

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie
(ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
A.ö. Landeskrankenhaus Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
H. Manz

Druck: Schwechater Druckerei –
Seyss GmbH, A-2320 Schwechat,
Hauptplatz 8

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 en-
thaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte

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

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

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

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

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

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



Assoz.-Prof. PD Dr. Th. Gary



Brief der Herausgeber

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe unserer Zeitschrift beschäftigt sich wieder mit unterschiedlichen Aspekten der Gefäßmedizin.

Im ersten Schwerpunktbericht geht **Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul** vom Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen auf die Verwendung von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) in der Therapie der Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT) ein. In diesem Artikel werden sowohl die Diagnostik der HIT als auch die unterschiedlichsten DOAKs detailliert und praxisnahe vorgestellt.

Im zweiten Schwerpunktartikel berichtet **Dr. med. Christof Zerweck** vom Universitätsherzzentrum Freiburg - Bad Krozingen über die aktuelle Diagnostik und Therapie der Armvenenthrombose. Auch interventionelle Therapieoptionen werden ausführlich besprochen.

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

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen

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

Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

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

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

Heparininduzierte Thrombozytopenie: Eine Update über die Anwendung von direkten oralen Antikoagulanzen

T. Bakchoul^{1,2}, Y. Wanner², S. Nowak-Harnau²

Kurzfassung: Bei der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) induziert das Antikoagulans Heparin paradoxerweise venöse und arterielle Thrombosen (HITT), welche lebensbedrohlich sein können. Die Hälfte der HIT-Patienten entwickeln neue Thrombosen nach Absetzen der Heparintherapie, wenn keine alternative Antikoagulation fortgeführt wird. Deswegen muss die Umstellung der Heparintherapie auf eine alternative Antikoagulation bei dringendem Verdacht auf eine HIT noch vor dem Vorliegen aller Labortests erfolgen. Verschiedene Antikoagulanzen stehen derzeit zur Verfügung. Diese variieren in ihren pharmakologischen Eigenschaften, was eine patientenindividualisierte Behandlung bei dem Vorliegen einer HIT oder dem Verdacht auf eine solche essentiell macht. Die direkten oralen An-

tikoagulanzen (DOAK) zeigten in klinischen Studien gute Wirksamkeit bei der Prävention und Behandlung von Thromboembolien. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass DOAK eine wirksame und sichere Behandlungsoption im Management von HIT-Patienten sein könnten. In Abwesenheit von randomisierten Studien kann jedoch derzeit keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden.

Schlüsselwörter: Thrombozytopenie, Antikörper, Heparin, Thrombose, Antikoagulation, DOAK

Abstract: Heparin induced Thrombocytopenia: An update on the use of direct oral anticoagulants. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a prothrombotic disorder caused by antibodies against platelet factor 4 heparin complex-

es, which can be potentially associated with devastating complications such as life-threatening thrombosis. Therefore, if HIT is strongly suspected, all sources of heparin must be stopped and an alternative non-heparin anticoagulant should be immediately started to prevent new thromboembolic complications. This review highlights characteristic clinical features and the role of laboratory assays in the diagnosis of HIT. In addition, a summary of current therapeutic options with a focus on recent data on the use of direct oral anticoagulants in the management of HIT will be provided. *Z Gefäßmed* 2017; 14 (4): 5–9.

Key words: thrombocytopenia, antibody, heparin, thrombosis, anticoagulation, DOAC

■ Einleitung

Eine der klinisch relevanten Nebenwirkungen der Heparintherapie ist die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) [1, 2]. Dabei führt die Gabe des Antikoagulans Heparin paradoxerweise venöse und arterielle Thrombosen herbei, die nicht selten lebensbedrohlich sein können [3]. Antikörper gegen Heparin und PF4-Komplexe sind für diese thromboembolischen Folgen der HIT verantwortlich. Hierfür ausschlaggebend ist eine Untergruppe der Antikörper, die Thrombozyten über Vernetzung der thrombozytären Fcγ-IIA-Rezeptoren aktivieren kann und dadurch zur Freisetzung von Mikropartikeln aus den Plättchen und zur Thrombinbildung führt [1, 3, 4].

Das Hauptsymptom der HIT ist ein Thrombozytenabfall um 50 % (bezogen auf den höchsten bekannten Wert vor Beginn der Antikoagulation mit Heparin). Dieser tritt typischerweise 5–10 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf [3]. Die Thrombozytenwerte sinken im Mittel auf $50\text{--}80 \times 10^9/\text{l}$ ab. In Fällen, in denen die HIT mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) einhergeht, fallen die Thrombozytenwerte üblicherweise auf Werte unter $20 \times 10^9/\text{l}$. Zusätzlich können lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen auftreten [2]. Beinahe die Hälfte der HIT-Patienten entwickelt Thrombosen, überwiegend tiefe Beinvenenthrombosen der unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie [3]. Arterielle thromboembolische Komplikationen treten we-

niger häufig auf als venöse (1:4), wobei typischerweise die Unterschenkel-, Zerebral-, Koronar-, Mesenterialarterien oder die A. brachialis betroffen sind [1]. Selten werden zerebrale Thrombosen bzw. Thrombosen des Splanchnikusgebietes nachgewiesen. Auch wurden bei HIT-Patienten Hautnekrosen an der Applikationsstelle des subkutan applizierten Heparins beschrieben und bei Intensivpatienten Nekrosen der Nebennieren [3].

■ Klinische und laborchemische Diagnose einer HIT

Die Diagnose einer HIT muss unverzüglich gestellt werden, indem man die Klinik und die Laborwerte präzise auswertet. Wichtig hierfür ist es, den zeitlichen Zusammenhang zwischen Beginn der Heparintherapie und dem Auftreten der Thrombozytopenie genau zu analysieren. Eine Möglichkeit hierzu bietet der 4T-Score (Tab. 1) [5]. Bei Score-Werten < 4 ist die Aussagekraft, für den Ausschluss einer HIT, sehr hoch. Leider trifft dies für Score-Werte ≥ 4 nicht zu. Hier sollten weitere labordiagnostische Schritte zur Diagnosesicherung herangezogen werden [6]. Es sind derzeit 2 unterschiedliche Kategorien von Tests verfügbar: Immunoassays (Schnelltests und ELISA-Tests), welche die Bindung von Anti-PF4/Heparin-Antikörpern detektieren, sowie funktionelle Labortests (HIPA und SRA), die die Fähigkeit der Antikörper, Thrombozyten in Anwesenheit von Heparin zu aktivieren, untersuchen [7].

Die Schnelltests erlauben im Alltag eine unmittelbare Testung der Patientenproben im Routinelabor. Mit einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei negativem Testausfall eine HIT auszuschließen ist. Das Hauptproblem bleibt jedoch die unbefriedigende Testspezifität (40–60 %) [8]. Die Verwendung eines Schnelltestes in Kombination mit einem geeigneten Scoring-System (Abb. 1) ist daher unerlässlich, um falsch negative bzw. falsch positive Ergebnisse zu verringern [9].

Eingelangt am 19. Mai 2017; angenommen am 22. Mai 2017; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2017

Aus der ¹Medizinischen Fakultät Tübingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, und dem ²Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH Tübingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH (ZKT), D-72076 Tübingen, Otfried-Müller-Straße 4/1; E-Mail: tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Tabelle 1: 4T-Score zur Bestimmung des Risikos einer heparininduzierten Thrombopenie (HIT). Erstellt nach Daten aus [5].

4Ts	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Abfall der Plättchenzahl um > 50 % und niedrigster Plättchenwert $\geq 20 \times 10^9/l$	Abfall der Plättchenzahl um 30–50 % oder niedrigster Wert $10–19 \times 10^9/l$	Abfall der Plättchenzahl um < 30 % oder niedrigster Wert $< 10 \times 10^9/l$
Zeitpunkt des Plättchenabfalls	Zwischen Tag 5–10 der Heparintherapie oder am Tag des Beginns*	Unbekannt bzw. > Tag 10 der Heparintherapie	< 4 Tage (keine frühere Heparin-Therapie)
Thrombose	Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose	Keine
Andere Gründe f. Thrombopenie	Keine	Möglich	Definitiv

*bei Heparintherapie innerhalb der letzten 30 Tage

Die Testung im **ELISA** ist aufwendiger und benötigt geschultes Fachpersonal, um Anwenderfehler zu vermeiden. Bei negativem Ergebnis sind die kommerziellen Tests sehr gut geeignet, den Verdacht auf eine HIT zu entkräften (Sensitivität ca. 99 %) [10]. Allerdings liegt die Spezifität der Tests lediglich bei 60–80 %, da die Bindung der Antikörper nachgewiesen wird, aber nicht deren Fähigkeit, Thrombozyten zu aktivieren.

Die klinische Relevanz der Antikörper lässt sich nur mit funktionellen Untersuchungen bestätigen. Ein Beispiel dafür ist der **HIPA-Test** (HIPA = heparininduzierte Plättchenaktivierung). In diesem Test werden gewaschene Plättchen von 4 verschiedenen gesunden Spendern mit dem Patientenserum in Anwesenheit von Heparin inkubiert. Sollten im Patientenserum klinisch relevante HIT-Antikörper vorhanden sein, lässt

sich eine Aggregatbildung beobachten. Der HIPA-Test wird als „Goldstandard“ bezeichnet, weil er zwischen den klinisch relevanten plättchenaktivierenden HIT-Antikörpern und den nicht pathogenen PF4-Heparin-Antikörpern unterscheiden kann [2]. Der Test ist jedoch zeit- und personalaufwendig. Zudem müssen ständig gesunde Spender verfügbar sein. Deshalb ist die Durchführung der HIPA-Testung auf wenige Referenzlabore begrenzt.

■ Vorgehen bei Verdacht auf eine HIT

Zuerst sollte eine Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine HIT mithilfe des 4T-Scores erfolgen, sowie ein Schnelltest durchgeführt werden. Bei einem 4T-Score ≤ 3 und einem negativen Schnelltest erfolgt keine weitere Dia-

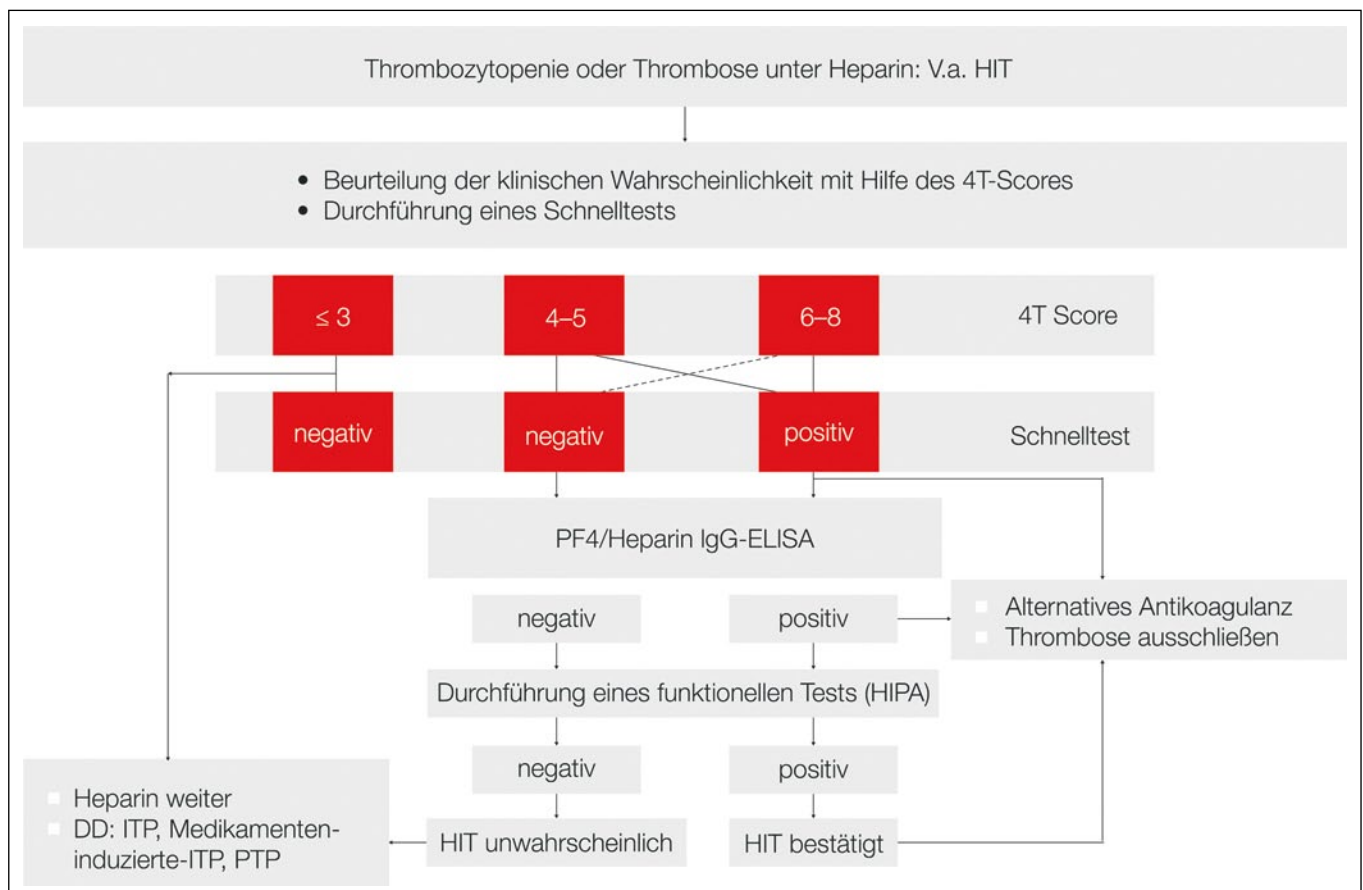


Abbildung 1: Ein Algorithmus zur Vorgehensweise beim Verdacht auf HIT. Aus [Bakchoul T, Hinz A. Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thromozyten-Erkrankungen. Hämotherapie 2017; 28: 4–12]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von deltacity NET GmbH & Co. KG.

Tabelle 2: Mögliche alternative Antikoagulanzen bei HIT-Patienten. Erstellt nach Daten aus [5].

Antikoagulanz	Wirkprinzip	Applikation	Clearance	Halbwertszeit	Monitoring
Parenteral					
Argatroban	Direkte Thrombininhibition	intravenös	hepatisch	40–50 min	aPTT
Bivalirudin	Direkte Thrombininhibition	intravenös	renal	25 min	aPTT
Danaparoid	Indirekte Inhibition des FXa	intravenös, subkutan	renal	24 Stunden	Danaparoid-spez. Anti-Xa
Fondaparinux	Indirekte Inhibition des FXa	subkutan	renal	17–24 Stunden	Fondaparinux-spez. Anti-Xa
Oral					
Dabigatran	Direkte Thrombininhibition	per os	renal (ca. 85 %)	12–14 Stunden	-
Rivaroxaban	Indirekte Inhibition des FXa	per os	renal (ca. 33 %)	5–9 Stunden	-
Apixaban	Indirekte Inhibition des FXa	per os	renal (ca. 25 %)	8–15 Stunden	-
Endoxaban	Indirekte Inhibition des FXa	per os	renal (ca. 50 %)	10–14 Stunden	-

agnostik, die Heparintherapie kann fortgeführt werden. Differentialdiagnostisch sollte das Vorliegen einer medikamenten-induzierten Thrombozytopenie (DITP) oder einer posttransfusionellen Purpura (PTP) in Betracht gezogen werden. Bei einem 4T-Score > 4 wird zusätzlich zum Schnelltest ein ELISA sowie ein HIPA durchgeführt. Fallen beide Teste negativ aus, liegt sehr wahrscheinlich keine HIT vor. Ergibt der Schnelltest alleine oder der nachfolgende ELISA ein positives Ergebnis, sollte direkt eine Thrombose ausgeschlossen werden und eine alternative Antikoagulation verabreicht werden. Bestätigt wird der klinische Verdacht einer HIT letztendlich durch einen positiven HIPA-Test (Abb. 1).

Die erste Maßnahme bei dringendem Verdacht auf eine HIT ist das sofortige Absetzen aller Arten von Heparin. Zu beachten ist, dass 50 % der HIT-Patienten innerhalb eines Monats nach Absetzen der Heparintherapie neue Thrombosen entwickeln, wenn keine alternative Antikoagulation fortgeführt wird. Deshalb muss die Antikoagulation bei klinischem Verdacht umgehend, d. h. noch bevor die Ergebnisse aller Labortests vorliegen, umgestellt werden [3, 11]. Derzeit stehen verschiedene Non-Heparin-Antikoagulanzen zur Verfügung (Tab. 2).

■ Parenterale alternative Antikoagulanzen

Danaparoid zeigte in den klinischen Studien eine effektive antikoagulatorische Wirkung bei HIT-Patienten ohne und mit Thrombosen [12]. Laboruntersuchungen zeigten, dass Danaparoid PF4/Heparin-Komplexe von der Oberfläche der Plättchen verdrängen und zerstören kann [13]. Dadurch unterdrückt es die Wirkung der plättchenaktivierenden PF4/Heparin-Antikörper. Ein weiterer Vorteil von Danaparoid liegt darin, dass es derzeit das einzige zugelassene Medikament in der Behandlung der HIT ist, welches als subkutane Gabe in prophylaktischer Dosierung verabreicht wird.

Subkutan wird oft auch das Pentasaccharid **Fondaparinux** gegeben [14]. Diese Anwendung ist jedoch „off label“ [15]. Eine Studie ergab, dass Fondaparinux genauso sicher und wirksam bei Patienten mit Verdacht auf eine HIT angewendet werden kann wie Danaparoid oder Argatroban [16].

Das Hirudin-Analogon **Bivalirudin** ist ein direkter Thrombinhemmer, welcher häufig für die Antikoagulation bei einer perkutanen Koronarintervention verwendet wird. Eine sichere

und effektive Antikoagulation konnte auch bei HIT-Patienten gezeigt werden [17].

Argatroban ist ein synthetischer, direkter Thrombinhemmer, welcher an die Aktivierungsstelle des Thrombin bindet. Einer der wichtigsten Vorteile von Argatroban ist seine Fähigkeit, sowohl freies als auch gerinnselgebundenes Thrombin zu inhibieren. Die Notwendigkeit der Therapiesteuerung über die Kontrolle der PTT kann jedoch eine wesentliche Limitation insbesondere bei HIT-Patienten mit einer starken Gerinnungsaktivierung – z. B. bei beginnender DIC – darstellen [4, 18, 19].

■ Die neuen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)

Direkte Hemmer des aktivierten Faktors (FXa) (wie Rivaroxaban, Apixaban oder Endoxaban) bzw. Thrombin (Dabigatran-etexilat) werden oral zur Thromboseprophylaxe nach chirurgischen Eingriffen, tiefer Beinvenenthrombose oder bei Vorhofflimmern verabreicht [20]. Im Gegensatz zu Heparin zeigen die DOAK keine Interaktion mit PF4. In-vitro-Studien zeigten, dass die Anti-PF4/Heparin-Antikörper keine Thrombozytenaktivierung in Anwesenheit von Apixaban, Dabigatran bzw. Rivaroxaban induzieren [13]. Obwohl diese Daten vielversprechend sind, wurden bis jetzt nur wenige Berichte zur Anwendung von DOAK bei HIT-Patienten publiziert [21–31].

Insgesamt wurde im Rahmen dieser Arbeiten über 56 Patienten mit gesicherter HIT-Diagnose berichtet, hiervon wurden 30 Patienten mit Rivaroxaban, 16 Patienten mit Apixaban und 10 Patienten mit Dabigatran behandelt (Stand März 2017). Lediglich 12 Patienten wurden in einer prospektiven Studie eingeschlossen [31]. 10 bzw. 34 Patienten wurden in 2 retrospektiven Fallserien und Case-Report-Studien veröffentlicht [29, 30]. 42 der insgesamt 56 Patienten hatten thromboembolische Komplikationen infolge der HIT (HITT). Es gab keine einheitliche Vorgehensweise bezüglich des Starts der Therapie mit DOAK. 42 Patienten wurden zum Zeitpunkt des Verdachts zunächst auf parenterale Antikoagulation umgestellt: Argatroban (28 Patienten), Bivalirudin (6 Patienten), Fondaparinux (7 Patienten) und Danaparoid (ein Patient).

Die meisten Erfahrungen für DOAK in der Behandlung der HIT leiten sich aus Berichten über die Nutzung von **Rivaro-**

xaban ab. In einer multizentrischen, einarmigen, prospektiven Kohortenstudie wurde die Anwendung von Rivaroxaban (15 mg 2× tägl. initial) bei Patienten mit gesicherter HIT bzw. bei Patienten mit Verdacht auf HIT untersucht [31]. Die Diagnose HIT wurde bei 22 Patienten vermutet (4T-Score > 3) und bei 12 Patienten gesichert (mit dem funktionellen Test „Serotonin Release Assay“). Die Studie wurde aufgrund der niedrigen Zahl der rekrutierten Patienten abgebrochen. Sechs Patienten hatten thromboembolische Komplikationen infolge der HIT erlitten. Die Therapie mit Rivaroxaban wurde entweder ohne (n = 6) oder nach einer kurzen Einleitung (n = 6) mit Fondaparinux für 1–3 Tage gestartet. Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wurde bei 9 von 10 der thrombozytopenen HIT-Patienten nach 7–11 Tagen beobachtet. Darüber hinaus konnte ein Rückgang der Thrombosen bei 11 der 12 Patienten mit thromboembolischen Komplikationen dokumentiert werden. Allerdings hatte ein Patient unter Therapie mit Rivaroxaban in therapeutischer Dosis einen progredienten Verlauf einer bestehenden Thrombose im Bereich eines Katheters entwickelt. Schwere Blutungsereignisse infolge der Behandlung mit Rivaroxaban wurden nicht berichtet. In dieser Studie wurden jedoch Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 mL/min ausgeschlossen. Damit kann das Blutungsrisiko für thrombopene Patienten, bei denen durch eine Niereninsuffizienz eine Medikamentenakkumulation anzunehmen ist, nicht beurteilt werden.

In einer retrospektiven Studie wurden 11 Patienten mit Rivaroxaban behandelt, bei denen der klinische Verdacht auf eine HIT bestand [30]. Die Patienten bekamen zunächst Argatroban für ca. 32 Stunden. Die Gabe von Rivaroxaban erfolgte ca. 2 Stunden nach dem Stopp von Argatroban. Auch in dieser Studie konnten keine Blutungen bzw. neue thromboembolische Komplikationen unter Rivaroxaban beobachtet werden. Neben diesen beiden Studien haben mehrere Fallberichte die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Rivaroxaban bei HIT Patienten bestätigt [21, 22, 24, 25].

Apixaban wurde ebenfalls als eine wirksame und sichere therapeutische Option im Zusammenhang mit der Behandlung von HIT-Patienten dargestellt. 15 Patienten wurde Apixaban in einer retrospektiven Studie verabreicht, entweder direkt (n = 5) oder nachdem die Thrombozytenzahl unter Argatroban bzw. Bivalirudin > 50×10⁹/L angestiegen war (n = 10) [29]. Von den 7 Patienten mit einer bestehenden Thrombose zum Zeitpunkt der HIT-Diagnose entwickelte unter der Therapie mit Apixaban keiner neue bzw. rezidivierende Thrombosen. Allerdings wurde bei einem Patienten unter der Therapie eine gastrointestinale Blutung diagnostiziert.

Die Anwendung von **Dabigatran** wurde in einer retrospektiven Studien bei 6 Patienten mit Verdacht auf HIT ausgeführt [30]. Es wurden in dieser Studie keine Daten über den Beginn und die Dauer der Therapie bzw. über die Dauer bis zum Anstieg der Thrombozytenzahl genannt, jedoch sind weder Blutungen noch Thrombosen im Rahmen dieser Behandlung aufgetreten. In einem Fallbericht wurde über eine schnelle Normalisierung der Thrombozytenzahl und Rekanalisierung einer tiefen Beinvenenthrombose unter Dabigatran (2 × 110 mg tgl.) berichtet [27]. Dabigatran zeigte in 2 weiteren Fallberichten Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit HIT

und Thrombophilie (kombiniert Prothrombin 20210A und MTHFR bzw. essentielle Thrombozytose) [28].

■ Diskussion

Die primäre Sorge im Management von HIT-Patienten ist nicht die Blutungsneigung durch Thrombozytopenie, sondern die Thrombosegefahr durch Thrombozytenaktivierung, welche durch heparinabhängige Antikörper getriggert wird. Daher sollte bei Patienten mit einem Thrombozytenabfall im zeitlichen Verlauf nach Beginn einer Heparintherapie oder bei Auftreten thromboembolischer Komplikationen in diesem Zusammenhang Heparin sofort abgesetzt und eine alternative Antikoagulation eingeleitet werden. Für Patienten mit HIT stehen verschiedene Antikoagulanzen zur Verfügung. Diese variieren in ihren pharmakologischen Eigenschaften, was eine patientenindividualisierte Behandlung des Krankheitsbildes essentiell macht.

DOAK nehmen inzwischen bei der Prävention und Behandlung von Thromboembolien eine größere Bedeutung ein. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass DOAK eine wirksame und sichere Behandlungsoption auch im Management von HIT-Patienten sein könnten. In Abwesenheit von randomisierten Studien kann jedoch derzeit keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden. Eine Limitation solcher Studien liegt insbesondere an der geringen Anzahl von Patienten mit HIT, die alle Laborparameter sowie klinischen Parameter für die Diagnose dieser Erkrankung erfüllen. Trotzdem bieten die in diesem Übersichtsartikel diskutierten Studien und Fallberichte eine gute Möglichkeit, die klinischen Herausforderungen der Behandlung von HIT-Patienten mit DOAK kennenzulernen. Anzumerken ist, dass die Anwendung von DOAK bei HIT-Patienten derzeit ein „off label use“ ist. Ein wichtiger praktischer Aspekt ist die längere Halbwertszeit der DOAK (17–20 Stunden) im Vergleich zu Argatroban (25–40 Minuten) bzw. Bivalirudin (40–50 Minuten). Die Kombination von Thrombozytopenie und einer Behandlung mit DOAK stellt deshalb sicherlich ein mögliches Blutungsrisiko dar. Bis zur Sicherung der Diagnose HIT muss der behandelnde Arzt dieses Risiko tragen. Möglicherweise ist dies der Grund, weshalb die meisten Patienten zunächst mit parenteralen Antikoagulanzen behandelt und erst im Verlauf auf DOAKs umgestellt werden (am ehesten bei einer Thrombozytenzahl 50–100×10⁹/l). Welche Änderungen hier die Entwicklung und Anwendung von neuen Antidota beispielsweise von Idarucizumab bzw. Andexanet zur Antagonisierung der Wirkung der DOAK bringen werden, bleibt derzeit noch offen. Durch die direkte und schnelle therapeutische Wirkung der DOAK ist eine Überlappung mit alternativen Antikoagulanzen theoretisch nicht notwendig. Klinische Studien zeigten, dass eine Therapie mit Rivaroxaban bzw. Apixaban zur Behandlung von Beinvenenthrombosen direkt gestartet werden kann. Damit sind beide Medikamente theoretisch gut für die Therapie von HIT geeignet. Trotzdem kann hierfür derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen bei HIT-Patienten keine sichere Empfehlung ausgesprochen werden.

Zusammenfassend muss darauf hingewiesen werden, dass derzeit die Fallzahl der HIT-Patienten, die mit DOAK behandelt wurden, noch sehr gering ist und deshalb keine abschließende Beurteilung hinsichtlich der Vorteile einer solchen Be-

handlung möglich ist. Möglicherweise können ein zu geringer Wirkspiegel der Medikamente und eine damit einhergehende unzureichende Antikoagulation HIT-Patienten in der akuten Phase gefährden.

Fazit für die Praxis

- Bei starkem Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie muss Heparin sofort abgesetzt und eine alternative Antikoagulation gestartet werden.
- Die Diagnosesicherung erfolgt durch einen funktionellen Test (z. B. HIPA) unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs (z. B. hoher 4T-Score).
- Die alternativen Antikoagulanzen haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, was eine patientenindividualisierte Behandlung bei HIT essentiell macht.
- Die aktuelle Datenlage zur HIT-Behandlung mit DOAK erlaubt keine abschließende Beurteilung hinsichtlich der klinischen Vorteile bzw. Risiken einer solchen Behandlung.

Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2015; 73: 252–61.
- Bakchoul T. An update on heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 787–97.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 340S–380S.
- Linkins LA, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 653–63.
- Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–65.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160–7.
- Althaus K, Hron G, Strobel U, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013; 131: e85–90.
- Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016; 115: 1044–55.
- Linkins LA, Bates SM, Lee AYY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood* 2015; 126: 597–603.
- Nagler M, Bachmann LM, Cate H, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127: 546–57.
- Bakchoul T, Greinacher A. Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2012; 3: 237–51.
- Lubenow N, Warkentin TE, Greinacher A, et al. Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thromb Res* 2006; 117: 507–15.
- Krauel K, Hackbarth C, Furl B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood* 2012; 119: 1248–55.
- Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood* 2015; 125: 924–9.
- Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. 40). *Thromb Res* 2014; 134: 29–35.
- Snodgrass MN, Shields J, Rai H. Efficacy and Safety of Fondaparinux in Patients With Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 712–7.
- Kiser TH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 452–60.
- Warkentin TE. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 25–43.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 49–60.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 206–32.
- Sartori M, Favaretto E, Cini M, et al. Rivaroxaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. 26). *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 392–4.
- Abouchakra L, Khabbaz Z, Abouassi S, et al. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: e19–20.
- Larsen PB, Jorgensen M, Friis-Hansen L, et al. Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep* 2015; 3: 987–9.
- Tardy-Poncet B, Piot M, Montmartin A, et al. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia without thrombosis in a patient receiving postoperative thromboprophylaxis with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2015; 114: 652–4.
- Ng HJ, Than H, Teo EY. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 205–7.
- Anniccherico FJ, Alonso JL, Urbieto M, et al. Dabigatran como posibilidad terapeutica en el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina tipo II. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 521–4.
- Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin-induced thrombocytopenia. *ARYA atherosclerosis* 2013; 9: 112–4.
- Bircan HA, Alanoglu EG. Massive Pulmonary Embolism in a Patient with Heparin Induced Thrombocytopenia: Successful Treatment with Dabigatran. *Eurasian J Med* 2016; 48: 65–8.
- Kunk PR, Brown J, McShane M, et al. Direct oral anticoagulants in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 79–85.
- Sharifi M, Bay C, Vajo Z, et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 607–9.
- Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1206–10.

Armvenenthrombose – Diagnostik und Therapie

C. Zerweck

Kurzfassung: Armvenenthrombosen treten zunehmend und am häufigsten nach Einbringung von venösen Kathetern und Sonden auf. An zweiter Stelle der Ursachen stehen Malignomerkrankungen, auf sie ist die hohe Mortalität zurückzuführen. Lediglich ein geringer Anteil entfällt auf neurovaskuläre Kompressionssyndrome der oberen Thoraxapertur. Die Behandlungsstrategie ist je nach Ursache zu wählen. Provozierte, sekundäre Thrombosen benötigen oft lediglich die Antikoagulation über Monate, während primäre, klinisch schwer imponierende Thrombosen zeitnah zusätzlich interdisziplinär interventionell und operativ behandelt werden sollten.

Schlüsselwörter: Paget, Schroetter, Thoracic Inlet Outlet Syndrom, Armvenenthrombose, Thrombose, obere Extremität, Interventionell, Operativ, Antikoagulation, TAVT, TVT-OE.

Abstract: Thrombosis of upper extremity – Diagnostics and Therapy. Thrombosis of the upper extremity appear increasingly more in the context of insertion of venous catheters and pacemaker probes. Cancer diseases are in second place and in charge of the high mortality of these patients. Few cases are caused by neurovascular

compression-syndromes of the upper thorax aperture. Treatment strategy focusses on the cause of the disease. Provoked, secondary thrombosis may only need therapy with anticoagulation, whereas clinical severe thrombosis out of primary source should be treated rapid and interdisciplinary in an interventional and surgical way. **Z Gefäßmed 2017; 14 (4): 10–5.**

Key words: Paget, Schroetter, Thoracic Inlet Outlet Syndrome, upper extremity, thrombosis, deep vein, interventional, surgical, anticoagulation, DVT.

■ Einleitung

Aktionen wie der „Welt-Thrombose-Tag“ haben die öffentliche Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten in den vergangenen Jahren hinsichtlich des Krankheitsbildes Thrombose sensibilisiert. Die meiste Aufmerksamkeit wird im Rahmen dieser Veranstaltungen, aber auch hinsichtlich wissenschaftlicher Forschung in der Regel der tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) gewidmet. Die tiefe Armvenenthrombose (TAVT) fristet in diesem Vergleich ein gewisses Schattendasein. Diese Übersichtsarbeit soll daher helfen, das Krankheitsbild der tiefen Armvenenthrombose und deren Behandlungsoptionen zu präsentieren.

■ Anatomie

Thrombosierungen von Venen der oberen Extremitäten werden analog zu Thrombosen der unteren Extremitäten in oberflächliche und tiefe Venenthrombosen unterschieden. Zu den oberflächlichen Armvenen zählen: Vv. basilica, cephalica und mediana cubiti sowie ihre jeweiligen Seitastvenen mit stark variablem Verlauf. Das tiefe Armvenensystem bilden: Vv. ulnaris, radialis, brachialis, axillaris, subclavia. Die angrenzenden Venen des Halsdreiecks Vv. brachiocephalica sowie jugularis interna werden aufgrund der anatomischen/pathologischen Beziehung ebenfalls der betreffenden Extremität zugeordnet [1].

■ Ätiologie, Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz von TAVT hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Dies wird auf die zunehmend verbreitete Anwendung von zentralen Venenkathetern (ZVK) und Portkathetern im Schulter-Arm-Bereich sowie auf die zunehmende Implantation von kardialen Stimulationsgeräten (Herzschritt-

macher mit Defibrillations- oder Resynchronisationsfunktionen) zurückgeführt. Tiefe Venenthrombosen treten mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 1/1000 Personen auf, die Armvenenthrombose hat hier einen Anteil von 4–10 % [2, 3]. Es werden primäre und sekundäre Ursachen unterschieden. Als primär werden Fälle idiopathischer Natur oder in Folge eines neurovaskulären Kompressionsyndroms der oberen Thoraxapertur (Thoracic Inlet/Outlet TIS/TOS; Paget-Schroetter) eingestuft, sie sind jedoch selten.

Als sekundäre Fälle werden „provozierte“ Ereignisse eingestuft, bei denen Manipulationen im venösen Extremitätenbereich mit Einbringung von Kathetern, Operationen oder Krebserkrankungen in der kürzeren Vergangenheit durchgeführt worden sind. Sekundäre, also „provozierte“ Thrombosen, können in ca. 2/3 der Fälle angenommen werden, von denen bei etwa 40 % eine aktive Krebserkrankung besteht [4]. Analog zur TBVT stellen Immobilisation, frühere thrombembolische Ereignisse, frühere Hochdosisbestrahlung, Thrombophilie, Immobilisation der betroffenen Extremität sowie hyperkoagulative Zustände im Rahmen schwerer Erkrankungen weitere Risikofaktoren für eine Thrombose der Armvenen dar.

Das höchste, unabhängige Risiko für die Neuentstehung einer TAVT haben Patienten mit einem venös einliegenden Fremdkörper (ZVK etc.) [5, 6]. Dabei gilt: je dicker der Katheter (und das Trauma der Gefäßwand), desto höher das Risiko für ein thrombotisches Ereignis in dieser Venenregion [7]. Durch Verwendung dünnerer Katheter konnten niedrigere Thrombose-raten nachgewiesen werden [8]. Da Costa et al. konnten vor einigen Jahren zeigen, dass nahezu 2/3 aller Patienten 6 Monate nach Erstimplantation eines Herzschrittmachers in der Phlebographie thrombotische Auffälligkeiten im sonidierten Venenabschnitt hatten [9]. Mino et al. konnten bei 1,1 % (23/1857) der postoperativen Patienten eine TAVT nachweisen, obwohl fast immer parallel eine Thromboseprophylaxe erfolgte. Bei nahezu allen Patienten (22/23) war zuvor ein ZVK verwendet worden [10]. So ist es nicht verwunderlich, dass meistens die Vena subclavia (62 %), Vena axillaris (45 %) und Vena jugularis (45 %) betroffen waren, da diese am häufigsten punktiert werden und in anatomischer Beziehung zentral liegen [11]. Aktive Krebserkrankungen sind der zweitstärkste Risikofaktor

Eingelangt am 16. Mai 2017, angenommen am 17. Mai 2017

Aus dem Universitäts-Herzzentrum Bad Krozingen

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

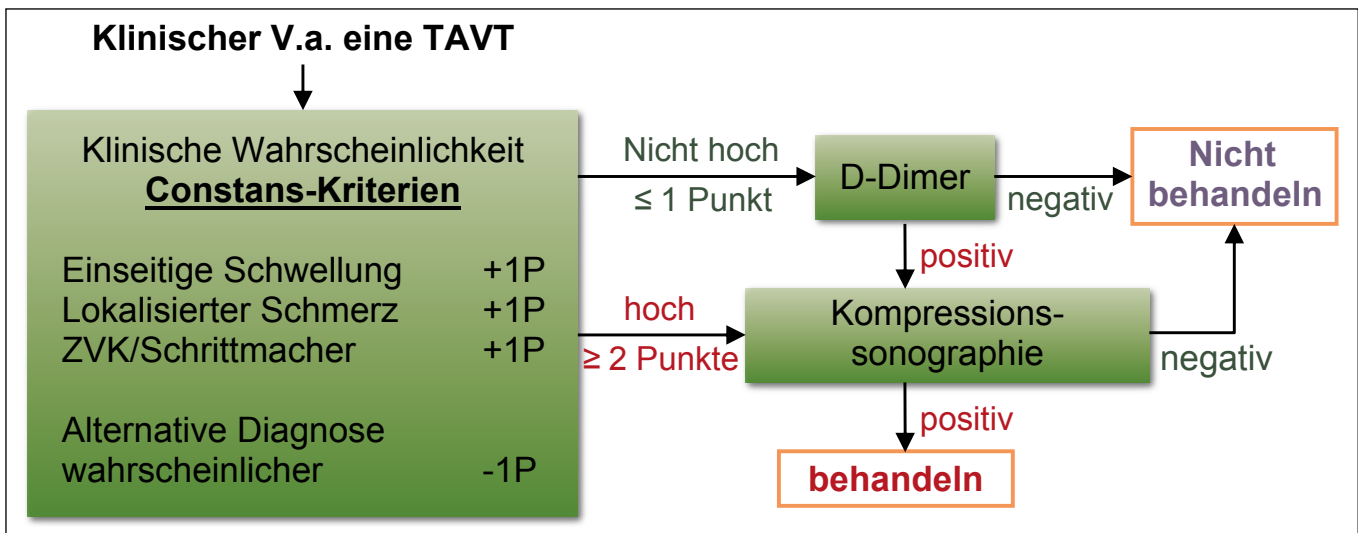


Abbildung 1: Constans-Kriterien mit Diagnosealgorithmus für TAVT. © C. Zerweck.

für eine TAVT, da bei nahezu der Hälfte der Patienten ein Malignom vorliegen kann. Dies spiegelt sich auch in der hohen 1-Jahres-Mortalität von 20 % wieder [5, 11].

Das neurovaskuläre Kompressionssyndrom (Paget-Schroetter) im Bereich der oberen Thoraxapertur (Thoracic-Inlet-Syndrom, TIS) ist bei 1/3 aller primären TAVT ursächlich und umschreibt mehrere Entitäten [12]:

- **Halsrippensyndrom:** Kompression durch zusätzliche Rippe von Plexus brachialis, Arteria (A.) und Vena (V.) subclavia.
- **Hyperabduktionssyndrom:** Kompression von Plexus brachialis, A. und V. subclavia durch Hypomochlion der Sehne des Musculus pectoralis minor und des Processus coracoideus.
- **Kostoklavikuläres Syndrom:** Kompression von Plexus brachialis, A. und V. subclavia durch Clavicula und 1. Rippe.
- **Scalenus Anterior und Medius-Syndrom:** Komprimieren die Armvenen in der Regel nicht.

Klinik

Analog zur Klinik bei TBVT treten Schwellung, ziehende, krampfartige oder muskelkaterähnliche Schmerzen im Ober- und Unterarm und der Hand auf. Des Weiteren weisen neu aufgetretene Ödeme der distalen Extremität oder dilatierte oberflächliche Venen (vgl. Pratt'sche Warnvenen) sowie Zyanose mit Überwärmung auf eine mögliche TAVT hin. Oftmals fehlen diese Symptome auch bei unvollständigem Lumenverschluss, sodass eine hohe Anzahl klinisch stummer TAVT vorliegen muss [9, 12]. Thrombosen im Schulter- und Halsbereich können sich durch Druckgefühl oder Schmerz mit Ausstrahlung in den Schultergürtel/Nackengebiet bemerkbar machen. Wird der Halsplexus durch ballonierete Venen komprimiert, kann dies zu neurologischen Ausfällen führen, selten tritt begleitend Fieber auf [13, 14].

Diagnostik

Die aktuelle S2-Leitlinie von 10/2015 zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie sieht kei-

ne speziellen, von der Untersuchung der TBVT abweichenden Diagnostikverfahren vor [15]. Allerdings wird bei TAVT-Verdacht primär eine Sonographie empfohlen, während bei der TBVT primär klinische Scores und das Ergebnis des D-Dimer-Tests vor einer Sonographie berücksichtigt werden sollen. Die Diagnostik stützt sich mehrheitlich auf Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit, D-Dimer-Bestimmung und Sonographie, selten kommen Schnittbildverfahren zum Einsatz.

Klinische Wahrscheinlichkeit und D-Dimer-Test

Wie bei der klinischen Wahrscheinlichkeitsbestimmung durch den Wells-Score für die TBVT wurde durch Constans et al. ein Score zur Abschätzung der Prätestwahrscheinlichkeit für eine TAVT publiziert [16, 17]. Dieser Score vergibt an die 3 Hauptrisikofaktoren 1) Zentrale Venenkatheter-Anlage (ZVK) oder Schrittmacherimplantation, 2) lokaler Schmerz und 3) einseitige Armschwellung jeweils einen Punkt. Wie beim Wells-Score erfolgt ein Punktabzug, wenn eine andere Diagnose wahrscheinlicher erscheint. Ab 2 Punkten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine TAVT, sodass direkt eine Sonographie der betroffenen Extremität erfolgen soll. Bei Werten ≤ 1 Punkt wird zuerst die D-Dimer-Bestimmung empfohlen. Sind diese signifikant erhöht, so ist die Sonographie indiziert, bei normwertigem Testergebnis ist eine Thrombose sehr unwahrscheinlich. Der diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Es empfiehlt sich bei der D-Dimer-Bestimmung, diese altersadjustiert zu betrachten, um falsch positive Ergebnisse und damit überflüssige Bildgebung zu vermeiden [18].

Beispiel: Alter (Jahre) × 10 µg/l bei > 50-jährigem Patienten ≥ 80-jähriger Patient = Cut-off-Wert 800 µg/l

Sonographie

Die Kompressionssonographie steht bei TBVT und TAVT als einfache, direkte, kostengünstige und weit verbreitete Diagnostikmethode zur Verfügung. Sie wird von den maßgeblichen englischsprachigen und europäischen Leitlinien zur Thrombosedagnostik empfohlen (Abb. 2). In anatomisch schwierig sonographierbaren Lokalisationen kann die farbkodierte Duplexsonographie oder Flussgeschwindigkeitsmessungen im CW-Doppler die Untersuchung vereinfachen [15].

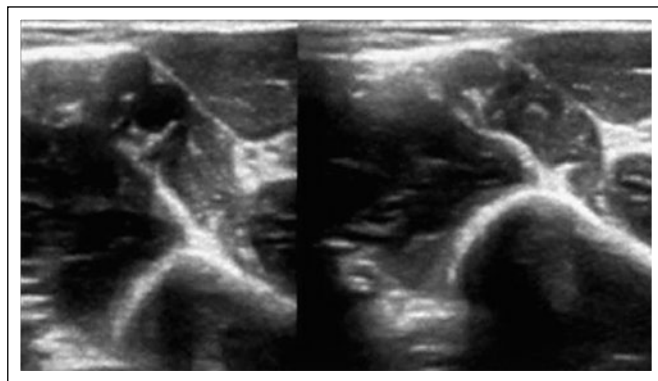


Abbildung 2: Kompressionssonographie: Armvene mit vollständig kollabierender Vena brachialis (rechts).



Abbildung 3: Thrombus in der Vena subclavia, Längsschnitt.

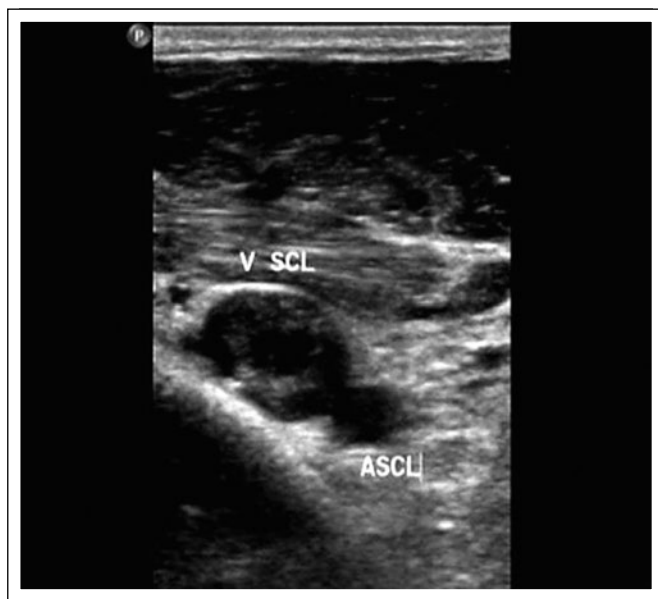


Abbildung 4: Thrombus in der Vena subclavia, Querschnitt.

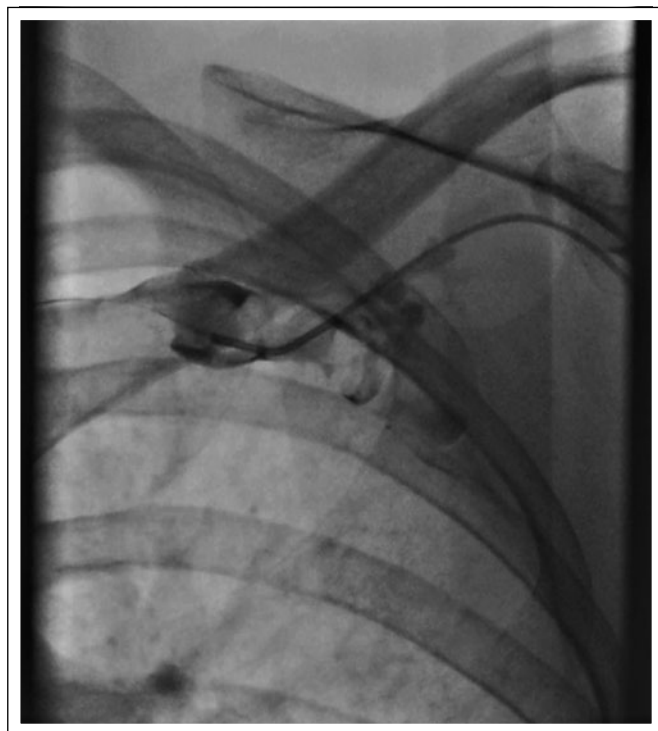


Abbildung 5: Verschluss Vena subclavia und axillaris in der präinterventionellen Angiographie

Provokationsmanöver (Unterarmkompression, Valsalva-Manöver, Lageänderung Kopf tief) können speziell im Schlüsselbeinbereich bei Verschattung helfen, vor und nach der nicht einsehbaren Stelle vergleichbare Strömungssignale abzuleiten, was einen Verschluss in diesem Bereich ausschließt. Ein Abdomenschallkopf kann im Bereich der Vena subclavia gute Übersichtsbilder über den Thrombus erbringen (Abb. 3, 4).

Schnittbildverfahren

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe haben eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Darstellung von Thrombosen. Sie können aufgrund begrenzter Verfügbarkeit und wegen der Kontrastmittelapplikation nicht die Sonographie ersetzen, jedoch komplizierte oder sonographisch nicht eindeutige Befunde klären. Vor allem im Thoraxbereich oder bei Verdacht auf zentralvenöse Hindernisse sind diese Methoden der Sonographie vorzuziehen.

Phlebographie

Die früher oft durchgeführte diagnostische Phlebographie mit Kontrastmittelgabe über die Handvenen ist mit dem Aufkommen guter Sonographiegeräte weitestgehend von der Duplexsonographie abgelöst worden. Vor allem im Zusammenhang mit geplanten venösen Gefäßinterventionen wird jedoch präinterventionell eine Angiographie durchgeführt, um anatomische, funktionsabhängige, aber auch physiologische Erkenntnisse über Verschlüsse oder Stenosen zu gewinnen (Abb. 5).

■ Therapie

Medikamentöse Therapie

Die Behandlung der TAVT stützt sich zum einen auf die Gabe von Antikoagulanzen und zum anderen auf die interventionelle mechanische oder medikamentöse Rekanalisation der Thrombose. Bei unkomplizierten, klinisch leichteren Armvenenthrombosen stellt die Antikoagulation für eine Dauer von 3 Monaten die erste Wahl dar [15]. Initial haben niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux einen hohen Stellenwert, während als Erhaltungstherapie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) empfohlen werden, wenngleich DOAK nicht für das Einsatzgebiet der TAVT untersucht worden sind [19]. Ist die TAVT im Zusammenhang mit dem Einsatz von Kathetern entstanden und liegen diese noch vor, so sollte längerfristig unter Abschätzung des Risiko-Nutzenverhältnisses antikoaguliert

werden. Dies gilt auch für malignomassoziierte TAVT. Nach Entfernung des einliegenden Fremdkörpers aus der thrombo-sierten Vene sollte die Antikoagulation für weitere 3 Monate aufrechterhalten werden [20].

Interventionelle Therapie

In den 1970er-Jahren wurde erstmals ein Thrombus mittels Thrombolyse behandelt. Ziel ist es, die Thrombusmasse, die inflammatorische Reaktion der Gefäßwand und die Ausbildung eines PTS zu vermindern. Den höchsten Nutzen dieser Therapie haben Patienten mit frischer Thrombose und mittlerem bis schwerem klinischen Erscheinungsbild. Ursächlich sind hier meist plötzlich eintretende, total okkludierende Thrombosen im Bereich der V. axillaris oder V. subclavia, bei denen die Zeitspanne zur Bildung ausreichender Kollateralen zu kurz war. Unserer Erfahrung nach gelingt die kathetergestützte Lysetherapie mit Alteplase im Thrombus am besten im Zeitfenster der ersten beiden Wochen. Andere Studien konnten Wiedereröffnungsraten von 64–84 % belegen, wobei auch hier bessere Ergebnisse bei frischen Thrombosen gezeigt werden konnten [21]. Trotz initialem Rekanalisationserfolg durch alleinige Lysetherapie tritt bei bis zu 1/3 aller Patienten danach wieder eine Thrombose auf [21, 22].

Zunehmend wird bei klinisch schweren Verläufen wie bei der TBVT auch bei TAVT die kathetergestützte kombinierte mechanisch-pharmakologische Rekanalisation vielversprechend eingesetzt [23]. Der mechanische Anteil der Behandlung besteht entweder aus rotierenden Spindeln im Katheter, rotierenden Katheterabschnitten, Strudelbildung durch Injektion von Flüssigkeit oder Ultraschallbehandlung im Gefäß, um zum einen den Thrombus zu zerkleinern und diesen absaugen zu können, und zum anderen, um die Angriffsfläche für ein Thrombolytikum zu verbessern. Die Lysetherapie wird während oder nach dem Eingriff meist über längere Zeiträume (24h) appliziert. Dies ist auch durch neue Kathedertechniken der vergangenen 10 Jahre ermöglicht worden. Die aktuell eingesetzten Geräte sind: Aspirex®, Straub Medical AG, Schweiz; AngioJet™, Boston Scientific, USA; EkoSonic® Endovascular System, Ekos Corporation, USA (vergleiche Abb. 6).

Insgesamt liegen nur wenige Daten bezüglich der Therapie einer TAVT vor, jedoch konnten primäre Rekanalisationserfolge in bis zu 100 % bei TAVT gezeigt werden [24]. Die oben erwähnten Geräte werden hauptsächlich im Beinbereich angewendet. In dieser Anatomie liegen mittlerweile einige vielversprechende Studien vor, sodass angenommen werden kann, dass sich die Verfahren vor allem bei frischen Thrombosen mit eindrücklicher Klinik auch im Armbereich durchsetzen werden.

Nachdem das venöse Gefäßlumen wiedereröffnet worden ist, muss evaluiert werden, inwieweit eine Restenose oder eine Kompression der Venen im Bereich der Gefäß-Nervenstraße der oberen Thoraxapertur vorliegt. Dem entsprechend kann es notwendig sein, mittels Stentimplantation das Gefäßlumen zu stützen. Hier wird eine mehr als 50%-Stenose des Gefäßlumens als signifikant für die Indikation einer Stentimplantation angesehen. Liegt der Grund für die Engstelle in einem Kompressionssyndrom, muss diese anatomische Enge kurz- bis mittelfristig chirurgisch beseitigt werden. In diesen Fällen konnten

Guzzo et al. bei 110 Patienten zeigen, dass es vor einer chirurgischen Dekompressionsoperation (Resektion 1. Rippe und Durchtrennung M. scalenus) nicht unbedingt von Vorteil sein muss, die betroffene Vene interventionell zu eröffnen, sondern eine alleinige Antikoagulation ausreichen kann. Die 1-Jahres-Offenheitsrate lag in dieser Untersuchung bei 91 % [25].

Operative Therapie

Bei primären TAVT oder bekannter extraluminaler Kompression kann die chirurgische Dekompressionsoperation die Rezidiv-Thrombose- und die Morbidität im Vergleich zu einem konservativen Therapieansatz signifikant senken [26, 27]. Bezüglich des Zeitpunktes für eine Dekompressionsoperation nach Thrombolyse favorisierten manche Kollegen vor 25 Jahren zunächst die Gabe von oralen Antikoagulantien für 3 Monate, um die inflammatorische Reaktion der Gefäßwand abklingen zu lassen [28]. Andere Spezialisten geben keine Zeitangaben zum optimalen Therapiezeitpunkt an, jedoch wird heute eher zeitnah behandelt.

Die Dekompressionsoperation kann einzelne oder mehrere Maßnahmen, je nach individueller Notwendigkeit, beinhalten [29, 30]:

- Entfernung der 1. Rippe
- Entfernung der Halsrippe (selten bei TIS)
- Durchtrennung von extraanatomisch verlaufenden oder ansetzenden Muskeln oder Bändern
- Entfernung Musculus scalenus posterior (-minus) bei Rippenentfernung

Bei Patienten mit Halsrippe kann deren Entfernung oftmals ausreichend sein. Eine Halsrippe liegt bei 0,6–0,8 % der Normalbevölkerung vor [31, 32]. Falls diese fehlt, werden üblicherweise die 1. Rippe entfernt und die jeweiligen Strukturen erweitert, welche intraoperativ als komprimierend auffallen, unabhängig davon, ob diese präoperativ in der Bildgebung als einengend aufgefallen waren. Welcher der 3 chirurgischen Zugangswege (transaxillär, supraklavikulär, infraklavikulär) genutzt wird, hängt von der zu erreichenden Struktur ab. Studien

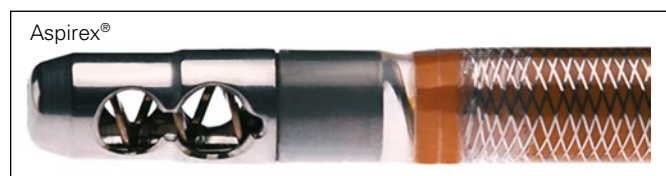


Abbildung 6: Zwei Beispiele aktueller Kathedertechniken. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

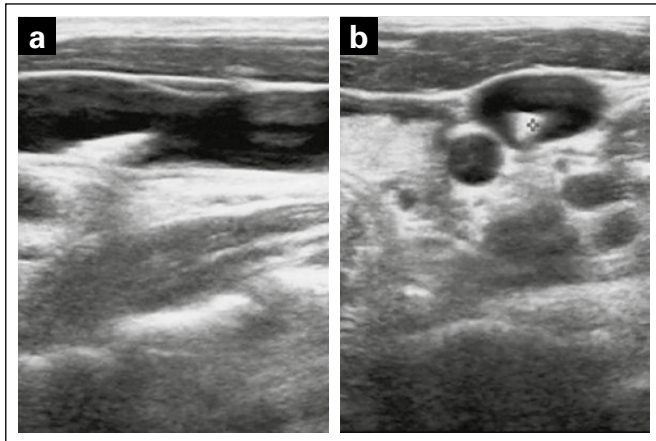


Abbildung 7: Intravasale Brücke in der Vena jugularis interna nach ZVK-Anlage vor 11 Jahren. (a): Längsschnitt, (b): Querschnitt

über den optimalen Zugangsweg sind nicht publiziert. Sheng et al. bemerkten, dass das TIS eine hohe Prävalenz vor allem bei Patienten mit okkulten Fraktur der 1. Rippe und osteophytischen Anbauten hat. Bei 43 % ihrer Patienten konnte eine okkulte Fraktur der 1. Rippe nachgewiesen werden [33].

Indikationen für eine Dekompressionsoperation bei TIS sind:

- Filiforme Kompression der V. subclavia bei Elevation und Abduktion des Armes
- Persistierende Kompression der V. subclavia nach endovaskulärer Rekanalisation einer Subclaviathrombose
- Postthrombotisches Syndrom des betroffenen Armes mit persistierender Kompression der wiedereröffneten V. subclavia und ihrer möglichen Kollateralen
- Morphologische Veränderung in der V. subclavia wie Wandverdickungen, Aneurysmata, intravasale Briden.

Eine schnelle, aggressive Kombination aus Thrombuselimination und Dekompressionsoperation mit oder ohne Angioplastie verbessert das Langzeitergebnis bei Patienten mit primärer TAVT. Am meisten profitieren die mittleren bis schweren Fälle. Es kann bei Behandlung in den ersten 2 Wochen nahezu 100 % Offenheitsrate der V. subclavia erreicht werden [34–36]. Urschel et al. konnten in einer weltweiten Studie mit 606 Patienten mit primärer TAVT zeigen, dass die frühe Thrombolyse und Dekompressionsoperation bei 95 % der behandelten Patienten zu sehr guten Verläufen führte, während dies nur bei 29 % der konventionell mit Antikoagulation behandelten Patienten der Fall war [27]. Auch Patienten, welche später den oben erwähnten Maßnahmen zugeführt werden, profitieren möglicherweise – insbesondere im Hinblick auf die ungünstigen Verläufe bei alleiniger Antikoagulationsbehandlung [21, 25, 37].

Langzeitverlauf

Wie in Abbildung 7 dargestellt, findet sich im Langzeitverlauf nicht selten ein fibrinös umgewandelter Restthrombus (hier 11 Jahre nach Zytostatikainfusion im Alter von 6 Jahren). In der Regel sind diese Relikte klinisch stumm und fallen bei Routineuntersuchungen auf. Ein klinisch schweres postthrombotisches Syndrom (PTS) nach TAVT mit Ulzerationen kommt sehr selten vor. Dennoch konnten Czihal et al. zeigen, dass bei 40 % einer kleineren Kohorte (15/37) ca. 2 Jahre nach TAVT

ein PTS nachweisbar war [38]. Die Patienten in dieser Studie wurden lediglich mit Antikoagulanzen behandelt. Der Stellenwert einer dauerhaften Kompressionstherapie der betroffenen Extremität zur Behandlung des PTS nach TAVT ist nicht wissenschaftlich untersucht worden. Die Notwendigkeit einer solchen erklärt sich jedoch aus den zahlreichen Studien zur Kompressionstherapie bei TBVT, wo positive Effekte durch die Kompressionsbehandlung gezeigt werden konnten.

Kompressionstherapie

Liegt klinisch ein Ödem bei oder nach TAVT vor, so wird üblicherweise die betroffene Extremität zunächst mit elastischen Kompressionsverbänden gewickelt und später mit einem Kompressionsstrumpf versorgt. Analog zur Beinbestrumpfung sind verschiedene Materialstärken der Kompressionsklasse (CCL) I–III verfügbar. Häufig erbringt ein Strumpf der Klasse II eine ausreichende Ödemreduktion, er wird in unserer Abteilung am häufigsten verschrieben. Entsprechend dem Bein wird die Strumpflänge in verschiedene Sektionen A–F eingeteilt. Die Längen A–B decken die Finger und Hand ab, die Länge C–F erstreckt sich über Unter- und Oberarm, sie lässt die Hand frei. In der Regel wird beim PTS ein rundgestrickter Strumpf verschrieben.

Prophylaxe

Analog zur TBVT sollte die Indikation zur langfristigen Rezidivprophylaxe anhand des Nutzen/Risiko-Verhältnisses abgeschätzt werden. Provozierte, also sekundäre TAVT benötigen in der Regel keine prophylaktische Antikoagulation nach Beendigung der auslösenden Situation. Liegt eine genetische Disposition oder andere thrombogene Nebenerkrankungen vor, sollte eine Prophylaxe erwogen werden, speziell auch im Hinblick auf die Tatsache, dass die Betroffenen in der Regel auch für TBVT disponiert sind und damit gegebenenfalls die Indikation für eine dauerhafte Antikoagulation besteht. Die dauerhafte Antikoagulation kann mit VKA oder DOAK erfolgen, eine dauerhafte Gabe von niedermolekularem Heparin ist in der Regel nur bei maligner Grunderkrankung in den ersten Monaten empfehlenswert.

Relevanz für die Praxis

- Die meisten Armvenenthrombosen sind katheterassoziiert, die Prognose nach Entfernung des Fremdkörpers und 3-monatiger Antikoagulation ist gut. Das zweithöchste Risiko für Armvenenthrombosen haben Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, verbunden mit einer hohen Sterblichkeit durch das Malignom.
- Sekundäre, Fremdkörper-assoziierte, wenig stenosierende Armvenenthrombosen sind klinisch oft stumm, die Relevanz der Thrombose ist unklar, der Verlauf gut.
- Bei 20 % der Patienten mit Armvenenthrombose liegt ein Kompressionssyndrom der oberen Thoraxapertur vor. Speziell klinisch schwere Fälle sollten innerhalb der ersten 2 Wochen einer Thrombolyse und Dekompressionsoperation im Zentrum zugeführt werden, um beste Ergebnisse zu erhalten.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt mit den in dieser Arbeit erwähnten Firmen, Studien oder Personen.

■ Bildrechte

Die Bildrechte bezüglich der Sonographie- und Phlebographiedarstellungen liegen beim Autor.

Abbildung Aspirex®: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Straub Medical AG. Abbildung EkoSonic®: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von EKOS Corp.

Literatur:

- Bleker SM, van Es N, Kleinjan A, Büller HR, Kamphuisen PW, et al. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 973–81.
- Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, et al. RIETE Investigators. Comparisons Between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 748–54.
- Encke A, Haas S, Kopp I. The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 532–8.
- Bernardi E, Pesavento R, Prandoni P. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 729–36.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ, Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective. *Am J Med* 2007; 120: 678–84.
- Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004; 110: 1605–11.
- Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 2010; 138: 803–10.
- Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Woller SC, et al. Reduction of peripherally inserted central catheter-associated DVT. *Chest* 2013; 143: 627–33.
- Da Costa SS, Scalabrini Neto A, Costa R, Caldas JG, Martinelli Filho M. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1301–6.
- Mino JS, Gutnick JR, Monteiro R, Anzlovar N, Siperstein AE. Line-associated thrombosis as the major cause of hospital-acquired deep vein thromboses: an analysis from National Surgical Quality Improvement Program data and a call to reassess prophylaxis strategies. *Am J Surg* 2014; 208: 45–9.
- Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The risk factors and clinical outcomes of upper extremity deep vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg* 2012; 46: 139–44.
- Sajid MS, Ahmed N, Desai M, Baker D, Hamilton G. Upper limb deep vein thrombosis: a literature review to streamline the protocol for management. *Acta Haematol* 2007; 118: 10–8.
- Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364: 861–9.
- Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1097–108.
- Hach-Wunderle V, et al. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, Stand: 10. Oktober 2015. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html> (zuletzt gesehen: 17.5.2017).
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–35.
- Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 202–7.
- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuijthoff NP, Janssen KJ, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492.
- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123: 1794–801.
- Schlitt A, Jámor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwißler B. The Perioperative Management of Treatment With Anticoagulants and Platelet Aggregation Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 525–32.
- Vik A, Holme PA, Singh K, Dorenberg E, Nordhus KC, Kumar S, Hansen JB. Catheter-directed thrombolysis for treatment of deep venous thrombosis in the upper extremities. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 980–7.
- Maharaj D, Ramdass M, Perry A, Naraynsingh V. Paget von Schroetter Syndrome Secondary to Exotic Dancing: A Case Study. *Int J Angiol* 2003; 12: 143–44.
- Kim HS, Patra A, Paxton BE, Khan J, Streiff MB. Catheter-directed thrombolysis with percutaneous rheolytic thrombectomy versus thrombolysis alone in upper and lower extremity deep vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 1003–7.
- Stuck AK, Engelberger RP, Saengprakai W, Kucher N. Pharmacomechanical or ultrasound-assisted thrombolysis, balloon angioplasty and provisional surgical decompression for upper extremity deep vein thrombosis due to thoracic outlet syndrome. *Thromb Res* 2016; 145: 109–11.
- Guzzo JL, Chang K, Demos J, Black JH, Freischlag JA. Preoperative thrombolysis and venoplasty affords no benefit in patency following first rib resection and scalenectomy for subacute and chronic subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2010; 52: 658–62.
- Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1538.
- Urschel HC Jr, Patel AN. Surgery remains the most effective treatment for Paget-Schroetter syndrome: 50 years' experience. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 254–60.
- Machleder HJ. Evaluation of a new treatment strategy for Paget-Schroetter syndrome: spontaneous thrombosis of the axillary-subclavian vein. *J Vasc Surg* 1993; 17: 305–15.
- Urschel HC Jr, Razzuk MA. Paget-Schroetter syndrome: what is the best management? *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1663–8.
- Chang KZ, Likes K, Demos J, et al. Routine venography following transaxillary first rib resection and scalenectomy (FRRS) for chronic subclavian vein thrombosis ensures excellent outcomes and vein patency. *Vasc Endovascular Surg* 2012; 46: 15–20.
- Galis F. Why do almost all mammals have seven vertebrae? Developmental constraints, Hox genes, and cancer. *J Exp Zool* 1999; 285: 19–26.
- Yochum T, Rowe L. Essentials of Skeletal Radiology (3. ed). Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
- Sheng GG, Duwayri YM, Emery VB, Wittemberg AM, Moriarty CT, Thompson RW. Costochondral calcification, osteophytic degeneration, and occult first rib fractures in patients with venous thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1363–9.
- Lee JT, Karwowski JK, Harris EJ, Haukoos JS, Olcott C 4th. Long-term thrombotic recurrence after nonoperative management of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1236–43.
- Molina JE, Hunter DW, Dietz CA. Paget-Schroetter syndrome treated with thrombolytics and immediate surgery. *J Vasc Surg* 2007; 45: 328–34.
- Schneider DB, Dimuzio PJ, Martin ND, Gordon RL, Wilson MW, et al. Combination treatment of venous thoracic outlet syndrome: open surgical decompression and intraoperative angioplasty. *J Vasc Surg* 2004; 40: 599–603.
- Aziz S, Strathley CJ, Whelan TJ Jr. Effort-related axillosubclavian vein thrombosis. A new theory of pathogenesis and a plea for direct surgical intervention. *Am J Surg* 1986; 152: 57.
- Czihal M, Paul S, Rademacher A, Bernau C, Hoffmann U. Lack of association between venous hemodynamics, venous morphology and the postthrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis. *Phlebology* 2015; 30: 105–12.

■ The J-curve in Patients Randomly Assigned to Different Systolic Blood Pressure Targets – an Experimental Approach to an Observational Paradigm

Kalkman DN, et al. *Circulation* 2017; [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Low systolic blood pressure (SBP) values are associated with an increased risk of cardiovascular events, giving rise to the so called J-curve phenomenon. We assessed the association between on-treatment SBP levels, cardiovascular events and all-cause mortality in patients randomized to different SBP targets.

Methods: Data from two large randomized trials that randomly allocated hypertensive patients at high-risk for cardiovascular disease to intensive (SBP < 120 mmHg) or conventional treatment (SBP < 140 mmHg) were pooled and harmonized for outcomes and follow-up duration. Using natural cubic splines, the hazard ratio for all-cause mortality and cardiovascular events was plotted against the mean on-treatment systolic blood pressure per treatment group.

Results: The pooled data consisted of 194,875 on-treatment SBP measurements in 13,946 (98.9%) patients. During a median follow-up of 3.3 years, cardiovascular events occurred in 1014 patients (7.3%) and 502 patients died (3.7%). For both blood pressure targets, an identical shape of the J-curve was present with a nadir for cardiovascular events and all-cause mortality just below the SBP target. Patients in the lowest SBP stratum were older, had a higher BMI, smoked more often and had a higher frequency of diabetes and cardiovascular events.

Conclusions: Low on-treatment SBP levels are associated with increased cardiovascular events and all-cause mortality. This association is independent of the attained blood pressure level because the J-curve aligns with the SBP target. Our results suggest that the benefit or risk associated with intensive blood pressure lowering treatment can only be established via randomized clinical trials. Clinical Trial Registration-URL: <https://clinicaltrials.gov>. Unique Identifiers: NCT01206062 and NCT00000620.

Kommentar

Seit Publikation der SPRINT- und ACCORD-Studien, in denen Patienten zu einem systolischen Blutdruckzielwert von entweder < 140 oder < 120 mmHg randomisiert wurden, hält die Diskussion bezüglich des optimalen Zielwertes an. In dieser Analyse wurden nun die Datensätze beider Studien zusammen ausgewertet. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,3 Jahren zeigte sich eine identische J-Kurve für die klinischen Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse und

Gesamt-Mortalität für beide Blutdruckzielwerte mit dem Nadir etwas unterhalb des jeweils angestrebten Blutdruckwertes (< 120 bzw. < 140 mmHg).

Offenbar besteht generell ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten, die einen Blutdruckwert unterhalb (wie auch oberhalb) eines angestrebten Zielwertes aufweisen. Die Autoren postulieren, dass diese negative Assoziation ein erhöhtes Risikoprofil der Patienten (Alter, Ko-Morbidität) widerspiegelt.

Praxisrelevanz

Diese Analyse unterstreicht, dass optimale Blutdruckzielwerte nur aus randomisierten kontrollierten Studien abgeleitet werden können. Die beobachtete J-Kurve in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Blutdruckwerte in verschiedenen Kohorten ist in erster Linie Ausdruck des unterschiedlichen kardiovaskulären Risikoprofils der eingeschlossenen Patienten.

■ Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

Eikelboom JW, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.

Abstract

Background: We evaluated whether Rivaroxaban alone or in combination with Aspirin would be more effective than aspirin alone for secondary cardiovascular prevention.

Methods: In this double-blind trial, we randomly assigned 27,395 participants with stable atherosclerotic vascular disease to receive Rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus Aspirin (100 mg once daily), Rivaroxaban (5 mg twice daily), or Aspirin (100 mg once daily). The primary outcome was a composite of cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction. The study was stopped for superiority of the Rivaroxaban-plus-Aspirin group after a mean follow-up of 23 months.

Results: The primary outcome occurred in fewer patients in the Rivaroxaban-plus-Aspirin group than in the Aspirin-alone group (379 patients [4.1%] vs. 496 patients [5.4%]; hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.86; $p < 0.001$; $z = -4.126$), but major bleeding events occurred in more patients in the Rivaroxaban-plus-Aspirin group (288 patients [3.1%] vs. 170 patients [1.9%]; hazard ratio, 1.70; 95% CI, 1.40 to 2.05; $p < 0.001$). There was no significant difference in intracranial or fatal bleeding between these two groups. There were 313 deaths (3.4%) in the Rivaroxaban-plus-Aspirin group as compared with 378 (4.1%) in the Aspirin-alone group (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.96; $p = 0.01$; threshold P value for sig-

nificance, 0.0025). The primary outcome did not occur in significantly fewer patients in the Rivaroxaban-alone group than in the Aspirin-alone group, but major bleeding events occurred in more patients in the Rivaroxaban-alone group. **Conclusions:** Among patients with stable atherosclerotic vascular disease, those assigned to Rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus Aspirin had better cardiovascular outcomes and more major bleeding events than those assigned to Aspirin alone. Rivaroxaban (5 mg twice daily) alone did not result in better cardiovascular outcomes than aspirin alone and resulted in more major bleeding events. (Funded by Bayer; COMPASS ClinicalTrials.gov number, NCT01776424.)

Kommentar

Die rezent beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie präsentierte und im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte COMPASS-Studie untersuchte die Rolle von Rivaroxaban plus Aspirin zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen. Mehr als 27.000 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (91 %) und/oder PAVK (27 %) wurden zu Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl. plus Aspirin, Rivaroxaban 5 mg 2× tägl. oder Aspirin alleine randomisiert. Die Überlegenheit der Kombinationstherapie in Hinblick auf den kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) führte zum vorzeitigen Abbruch der Studie. Allerdings führte die zusätzliche Gabe des oralen Antikoagulanz zu einem relevanten Anstieg der Blutungsrate. Im Rahmen des Kongresses wurden auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bei Patienten mit PAVK (n = 7470) präsentiert. Hier konnte durch die Kombinationstherapie zusätzlich eine Reduktion von adversen Ereignissen im Bereich der Extremitäten („major adverse limb events“, MALE) und Amputationen erreicht werden. Relevante Blutungsereignisse traten ebenfalls vermehrt auf.

Praxisrelevanz

Neben der Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse ist die Verminderung von PAVK-spezifischen Endpunkten besonders bemerkenswert durch die Kombination von niedrig dosiertem Rivaroxaban und Aspirin. Die erhöhte Blutungsrate muss allerdings berücksichtigt werden. Der Einsatz der Kombinationstherapie in der klinischen Routine wird von der Bewertung der Ergebnisse in aktuellen Richtlinien verschiedener Fachgesellschaften abhängen.

■ Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

Dehghan M, et al. *Lancet* 2017 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: The relationship between macronutrients and cardiovascular disease and mortality is controversial. Most

available data are from European and North American populations where nutrition excess is more likely, so their applicability to other populations is unclear.

Methods: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study is a large, epidemiological cohort study of individuals aged 35–70 years (enrolled between Jan 1, 2003, and March 31, 2013) in 18 countries with a median follow-up of 7.4 years (IQR 5.3–9.3). Dietary intake of 135,335 individuals was recorded using validated food frequency questionnaires. The primary outcomes were total mortality and major cardiovascular events (fatal cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction, stroke, and heart failure). Secondary outcomes were all myocardial infarctions, stroke, cardiovascular disease mortality, and non-cardiovascular disease mortality. Participants were categorised into quintiles of nutrient intake (carbohydrate, fats, and protein) based on percentage of energy provided by nutrients. We assessed the associations between consumption of carbohydrate, total fat, and each type of fat with cardiovascular disease and total mortality. We calculated hazard ratios (HRs) using a multivariable Cox frailty model with random intercepts to account for centre clustering.

Findings: During follow-up, we documented 5796 deaths and 4784 major cardiovascular disease events. Higher carbohydrate intake was associated with an increased risk of total mortality (highest [quintile 5] vs lowest quintile [quintile 1] category, HR 1.28 [95% CI 1.12–1.46], p-trend = 0.0001) but not with the risk of cardiovascular disease or cardiovascular disease mortality. Intake of total fat and each type of fat was associated with lower risk of total mortality (quintile 5 vs quintile 1, total fat: HR 0.77 [95% CI 0.67–0.87], p-trend < 0.0001; saturated fat, HR 0.86 [0.76–0.99], p-trend = 0.0088; monounsaturated fat: HR 0.81 [0.71–0.92], p-trend < 0.0001; and polyunsaturated fat: HR 0.80 [0.71–0.89], p-trend < 0.0001). Higher saturated fat intake was associated with lower risk of stroke (quintile 5 vs quintile 1, HR 0.79 [95% CI 0.64–0.98], p-trend = 0.0498). Total fat and saturated and unsaturated fats were not significantly associated with risk of myocardial infarction or cardiovascular disease mortality.

Interpretation: High carbohydrate intake was associated with higher risk of total mortality, whereas total fat and individual types of fat were related to lower total mortality. Total fat and types of fat were not associated with cardiovascular disease, myocardial infarction, or cardiovascular disease mortality, whereas saturated fat had an inverse association with stroke. Global dietary guidelines should be reconsidered in light of these findings.

Funding: Full funding sources listed at the end of the paper.

Kommentar

Im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses 2017 wurden auch verschiedene Ergebnisse der von Salim Yusuf (McMaster, Kanada) initiierten und weltweit durchgeführten PURE- (Prospective Urban Rural Epidemiology-) Kohortenstudie präsentiert. Insgesamt wurden mehr als 135.000 Teilnehmer im Alter zwischen 35 und 70 Jahren aus Nord- und Südamerika, Europa, dem Nahen Osten, Südasien, China, Südostasien und Afrika in das Register eingeschlossen und

nachbeobachtet. Großes Medienecho erzielten verschiedene Analysen des Zusammenhangs zwischen Ernährungsgewohnheiten und kardiovaskulären Ereignissen/Tod, insbesondere die oben angeführte Studie zur Rolle von Kohlenhydraten und Fett. Ein höherer Anteil von Kohlenhydraten an der Gesamt-Energiezufuhr war assoziiert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, während ein höherer Fettanteil eine umgekehrte Assoziation zeigte.

Eine zweite Analyse untersuchte die Relevanz des Verzehrs von Obst, Gemüse und Hülsenfrüchten. Hier zeigte sich, dass ein moderater Konsum von 3–4 Portionen pro Tag mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert ist.

Praxisrelevanz

Die Ergebnisse der PURE-Studie stehen teilweise im Gegensatz zu gängigen Ernährungsempfehlungen. Trotz aller Limitationen einer Beobachtungsstudie ist zu erwarten, dass diese Analysen Einfluss auf aktuelle Richtlinien haben werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Abteilung für Interventionelle Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18

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

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban versus Warfarin bei VTE: Vergleichbare Wirksamkeit und höhere Sicherheit von Anfang an

Das nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulans (NOAK) Apixaban erleichtert nicht nur die Therapie der akuten venösen Thromboembolie (VTE) im Vergleich zum Standardregime mit Enoxaparin/Warfarin. Bereits nach 7 Tagen zeigt Apixaban einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Blutungsrisiko, bei vergleichbarer Wirksamkeit wie die sehr effektive Standardtherapie.

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist nach Myokardinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste vaskuläre Todesursache weltweit. In der Allgemeinbevölkerung liegt die jährliche Inzidenz bei 1–2 Fällen pro 1000 Personen [1]. Die konventionelle Therapie der VTE besteht aus der initialen Gabe eines niedermolekularen Heparins (NMH) über zumindest 5 Tage. In diesem Zeitraum wird eine überlappende Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) begonnen. Die Behandlung mit dem VKA wird je nach Art der VTE über zumindest 3 Monate fortgesetzt [2]. Dieses Regime ist sehr effektiv, stellt in der Praxis allerdings eine gewisse Herausforderung für Patienten und Ärzte dar. Denn das NMH muss täglich subkutan appliziert werden und der VKA erfordert ein kontinuierliches Monitoring sowie entsprechende Dosisanpassungen.

In den 2016 aktualisierten Empfehlungen des *American College of Chest Physicians* zur Behandlung von VTE wird mittlerweile bei Patienten ohne maligne Erkrankungen eine Therapie mit NOAK anstelle der Warfarin-Therapie vorgeschlagen [3].

Einfachere Therapie mit geringerem Blutungsrisiko

Wie die Zulassungsstudie AMPLIFY zeigt, schützt Apixaban Patienten mit akuter VTE ebenso effektiv vor einem VTE-Rezidiv oder VTE-bedingtem Tod (kombinierter primärer Studienendpunkt) wie das Vergleichsregime mit Enoxaparin/Warfarin, dies jedoch bei geringerem Risiko für schwere Blutungen. Und zwar sowohl bereits in den ersten Wochen der Therapie (wie Subanalysen zeigten) als auch langfristig [4, 5].

In die randomisierte, doppelblinde AMPLIFY-Studie [4] waren 5395 Patienten mit akuter VTE eingeschlossen. Der überwiegende Anteil der Patienten wies eine idiopathische VTE auf (89,8 % pro Studienarm). Verglichen wurden Apixaban (n = 2691) 10 mg 2× tägl. über 7 Tage, gefolgt von Apixaban 5 mg 2× tägl. über 6 Monate mit der konventionellen Therapie (n = 2704) mit Enoxaparin (1 mg/kg Körpergewicht s.c. alle 12 Stunden) über zumindest 5 Tage und gleichzeitigem Beginn mit Warfarin für die Dauer von 6 Monaten (Ziel-INR 2–3). Enoxaparin oder Placebo wurde abgesetzt, sobald ein INR von ≥ 2 erreicht war [4].

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aus symptomatischem

VTE-Rezidiv oder VTE-assoziiertem Tod. Das VTE-Rezidiv umfasste tödliche oder nicht-tödliche Lungenembolie und die tiefe Venenthrombose (TVT).

Hauptsicherheitsendpunkt war die schwere Blutung, als sekundärer Endpunkt war die Kombination aus schwerer oder klinisch relevanter nicht-schwerer Blutung definiert [4].

Die Studie war als Nicht-Unterlegenheits-Studie konzipiert, mit einer vordefinierten Obergrenze des 95%-CI sowohl für das relative Risiko (RR) als auch für die Risikodifferenz. Wenn Nichtunterlegenheit in einem Endpunkt nachgewiesen werden konnte, wurde anschließend auf Überlegenheit getestet.

Der **primäre Wirksamkeitsendpunkt** ereignete sich bei

- 2,3 % der Patienten der Apixaban-Gruppe und
- 2,7 % der Patienten unter konventioneller Therapie (RR: 0,84; 95%-CI: 0,60–1,18; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit) [4].

Schwere Blutungen waren unter Apixaban signifikant seltener als unter konventioneller Therapie. Die Inzidenz lag bei

- 0,6 % in der Apixaban-Gruppe versus
- 1,8 % in der Gruppe mit konventioneller Therapie (RR: 0,31; 95%-CI: 0,17–0,55; $p < 0,001$ für Überlegenheit; Abb. 1) [4].

Der **sekundäre Sicherheitsendpunkt** (schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung) ereignete sich bei

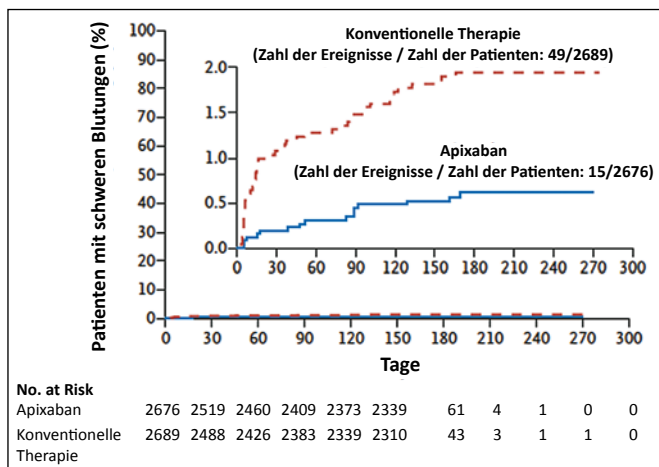


Abbildung 1: Signifikant weniger schwere Blutungen unter Apixaban als unter konventioneller (Enoxaparin, gefolgt von Warfarin) VTE-Therapie. Kaplan-Meier-Kurve (für kumulative Events) für die erste Episode einer schweren Blutung. Die eingefügte Abbildung zeigt die Daten auf einer vergrößerten y-Achse. Mod. nach [4] mit Genehmigung der © Massachusetts Medical Society. VTE: Venöse Thromboembolie.

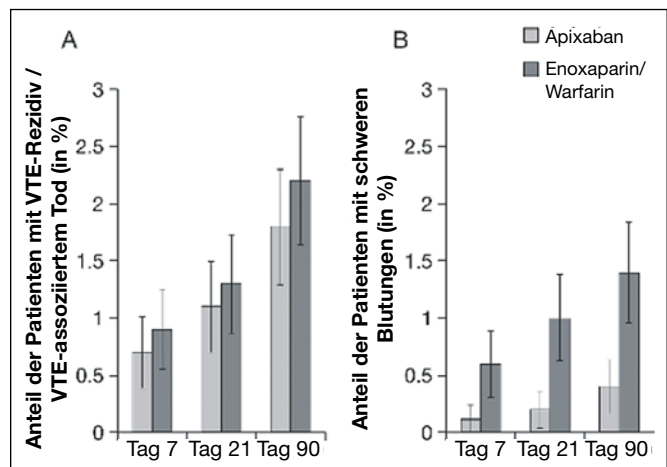


Abbildung 2: Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin bei VTE: Präspezifizierte Subanalyse der AMPLIFY-Studie ergab vergleichbaren Schutz vor VTE-Rezidiven und weniger schwere Blutungen unter Apixaban bereits zu frühen Untersuchungszeitpunkten. Dargestellt sind der Anteil der Patienten und die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle. Nachdruck aus [8] mit freundlicher Genehmigung des Schattauer Verlags

4,3 % der Patienten der Apixaban-Gruppe im Vergleich zu 9,7 % der Patienten unter konventioneller Therapie (RR: 0,44; 95%-CI: 0,36–0,55; $p < 0,001$) [4].

Reduziertes Blutungsrisiko unter Apixaban von Anfang an

Das Risiko für VTE-Rezidive und für schwere Blutungen bei Patienten mit akuter VTE ist in den ersten Wochen unter Antikoagulationstherapie erhöht [6, 7]. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse [8] der AMPLIFY-Studie weist darauf hin, dass Apixaban schon sehr früh im Therapieverlauf einen Sicherheitsvorteil gegenüber dem Enoxaparin/Warfarin-Regime zeigte: Nach 7, 21 und 90 Tagen war Apixaban in seiner Wirksamkeit der konventionellen Therapie nicht unterlegen und die Inzidenz für schwere Blutungen war zu jedem dieser Zeitpunkte unter Apixaban geringer als unter dem konventionellen Regime (Abb. 2) [8]. Dies spricht für eine frühzeitige Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser einfachen Therapiestrategie bei akuter VTE im Vergleich zu VKA.

Weniger stationäre Aufnahmen

Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse der AMPLIFY-Studie [9] legt einen weiteren Vorteil von Apixaban im Vergleich zur Standardtherapie nahe. Gezeigt wurde, dass in der Apixaban-Gruppe die Gesamthospitalisierungsrate gegenüber Patienten unter dem Standardregime statistisch signifikant verringert war (5,72 % vs. 7,07 %; HR: 0,80; 95%-CI: 0,65–1,0; $p = 0,045$). Patienten der Apixaban-Gruppe wurden im Median erst 63,0 Tage nach dem Indexereignis wieder hospitalisiert, Patienten mit Enoxaparin/Warfarin bereits nach 34,5 Tagen [9].

Rezidivprophylaxe mit Apixaban: Wirksamer als Placebo bei vergleichbarer Rate an Blutungskomplikationen [5]

Der Nutzen von Apixaban in der Rezidivprophylaxe nach einem VTE-Ereignis wurde in der AMPLIFY-EXT-Studie gezeigt. Dafür wurden 2482 Patienten mit TVT und/oder LE – im Anschluss an eine bereits erfolgte 6- bis 12-monatige Antikoagulationstherapie – 12 Monate lang mit Apixaban 2,5 mg oder 5 mg (2× tgl.) oder Placebo behandelt. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen klinisch nicht eindeutig war, ob eine weitere Therapieindikation bestand oder nicht („clinical equipoise“). In ei-

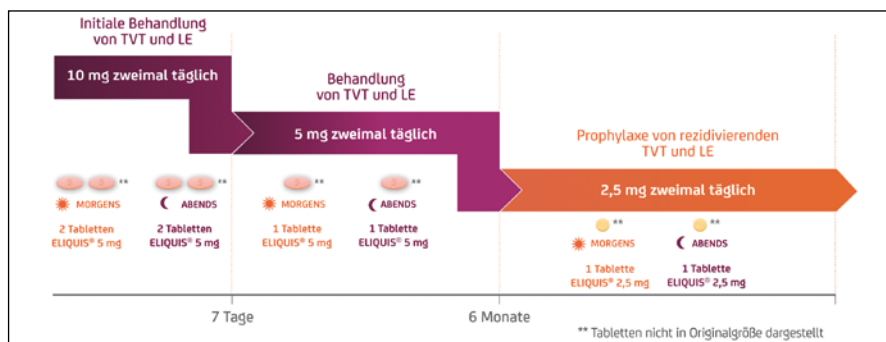


Abbildung 3: Hinweise zur Dosierung von Eliquis® © Pfizer Corp.

nem Zeitraum von 12 Monaten verringerte Apixaban in der Dosierung von 2,5 mg 2× tgl. das Risiko für den primären Wirksamkeitseffekt aus symptomatischen VTE-Rezidiven (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder Tod jeglicher Ursache gegenüber Placebo signifikant um 76 % (2,3 % vs. 9,3 %; HR: 0,24; 95%-CI: 0,15–0,40; $p < 0,001$) [5, 10]. Schwere Blutungen waren unter Apixaban 2,5 mg 2× tgl. nicht häufiger als unter Placebo (0,2 % vs. 0,5 %; HR: 0,49; 95%-CI: 0,09–2,64; p -Wert nicht angegeben). Die Raten an klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen waren niedrig und mit jenen in der Placebogruppe vergleichbar [5].

Auch in AMPLIFY-EXT wurde in einer Subanalyse eine signifikante Reduktion der stationären Aufenthalte gezeigt (5,0 % für Apixaban 2,5 mg 2× tgl. vs. 7,48 % für Placebo; HR: 0,64; 95%-CI: 0,43–0,95; $p = 0,026$) [11].

Eliquis® 2,5 mg 2× tgl. ist für die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung zugelassen, unabhängig davon, mit welchem Antikoagulant vorbehandelt wurde [10].

Hinweise zur Dosierung

In der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE, also nach Abschluss einer 6-monatigen Therapie, ist Apixaban nur in der niedrigeren Dosierung von 2,5 mg zugelassen. Bei der Dosierung von Apixaban zur Therapie der akuten VTE kommen keine individuellen Patientenkriterien zur Dosisreduktion zur Anwendung (im Gegensatz zur Indikation Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern). Hinweise zur Dosierung von Eliquis® in der Indikation „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von re-

zidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ finden Sie in Abbildung 3 [10].

Literatur:

- Goldhaber SZ, et al., Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet 2012; 379: 1835–46.
- Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e419S–e496S.
- Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315–52.
- Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.
- Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699–708.
- Douketis JD, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Arch Intern Med 2000; 160: 3431–6.
- Laliberté F, et al. Weekly risk of venous thromboembolism recurrence in patients receiving oral anticoagulants. Curr Med Res Opin 2014; 30: 1513–20.
- Raskob GE, et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. Thromb Haemost 2016; 115: 809–16.
- Liu X, et al. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. J Am Heart Assoc 2015; 4: e002340.
- Eliquis® Fachinformation in der aktuellen Fassung
- Liu X, et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial. Thromb Haemost 2016; 115: 161–8.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
Mag. Karin Kucera
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: pfizer.austria@pfizer.com

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Rivergate Gate 1/5. OG
A-1200 Wien, Handelskai 92
E-Mail: pharma.austria@bms.com

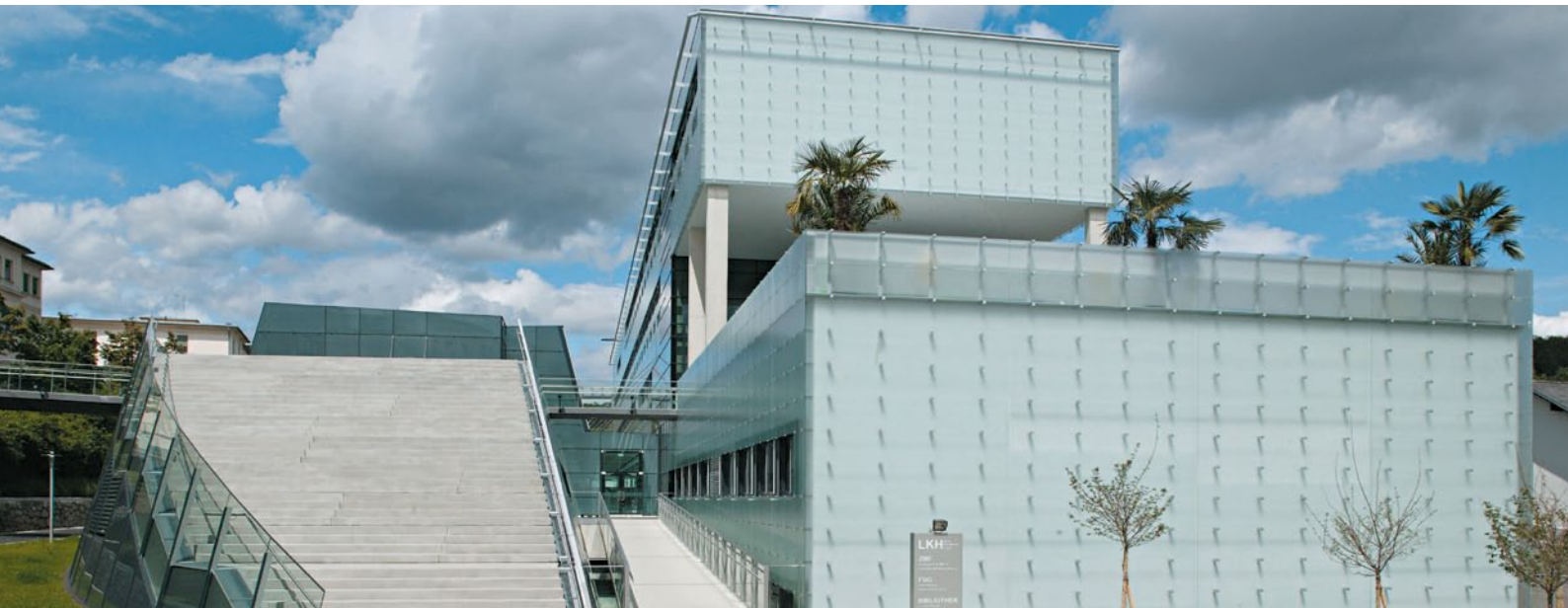
Mit freundlicher Unterstützung von
Pfizer Corporation Austria GmbH Wien
und Bristol-Myers Squibb GesmbH
www.eliquis.at

Grazer Gerinnungstage XIII. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin



Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



Was Sie über Blutgerinnung wissen sollten!

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

21. und 22. Juni 2018, Graz

Kongressorganisation:

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

**Fachausstellung/Sponsorbetreuung/
Programmdruck:**



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

www.gefaesse.at

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 (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 (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 und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung 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:** Juli 2017. 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

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 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 02/2017

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

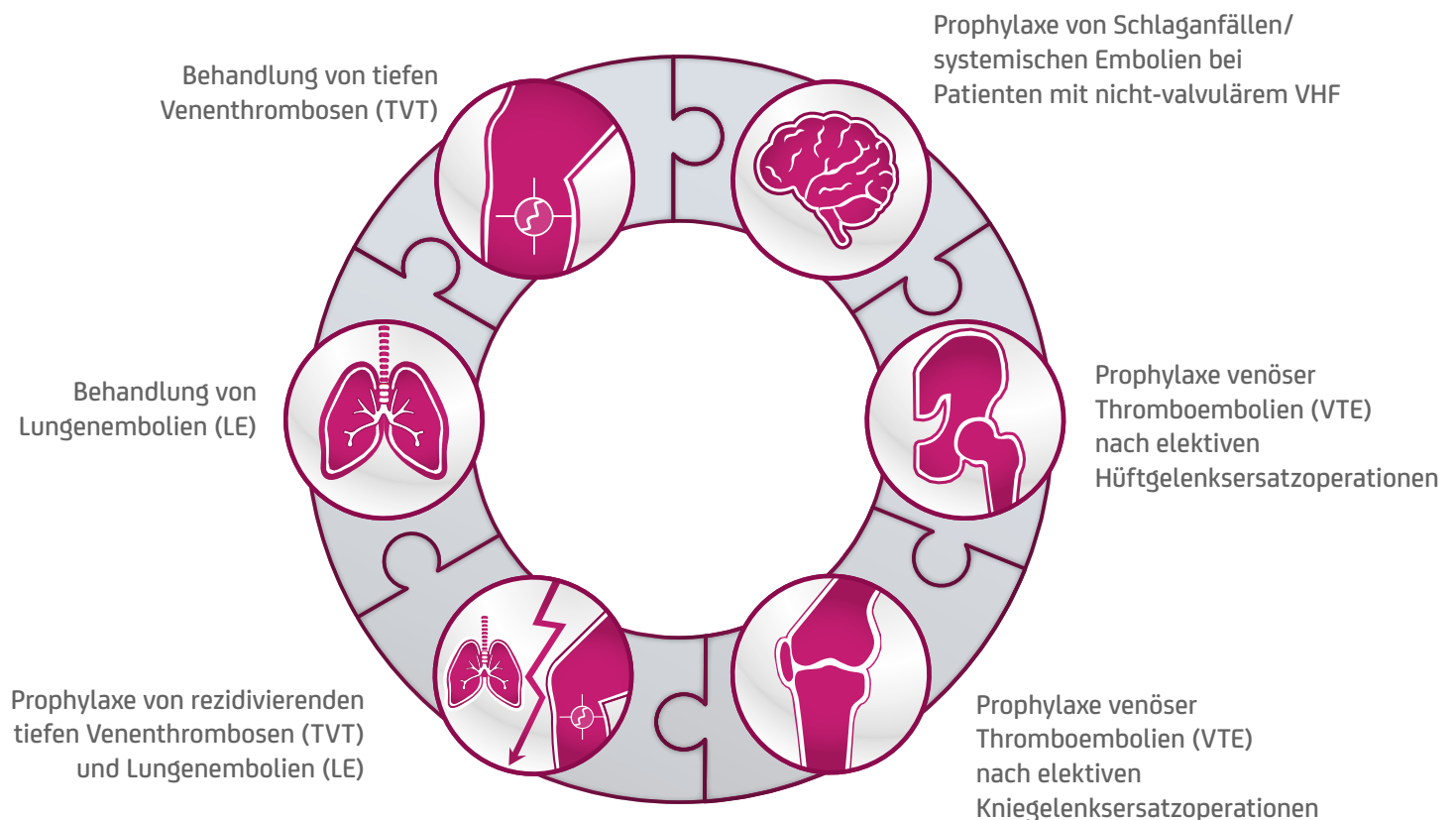
Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/gefaessmedizin

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

