

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

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



Diagnose und Therapie der Lymphödeme – Neue S2k-Leitlinie AWMF Reg.-Nr. 058-001

C. Ure

LDL-Cholesterinsenkung bei PAVK im Zeit- alter der PCSK9-Hemmer

G. Silbernagel

RUBRIKEN

Extended Abstracts

News-Screen

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



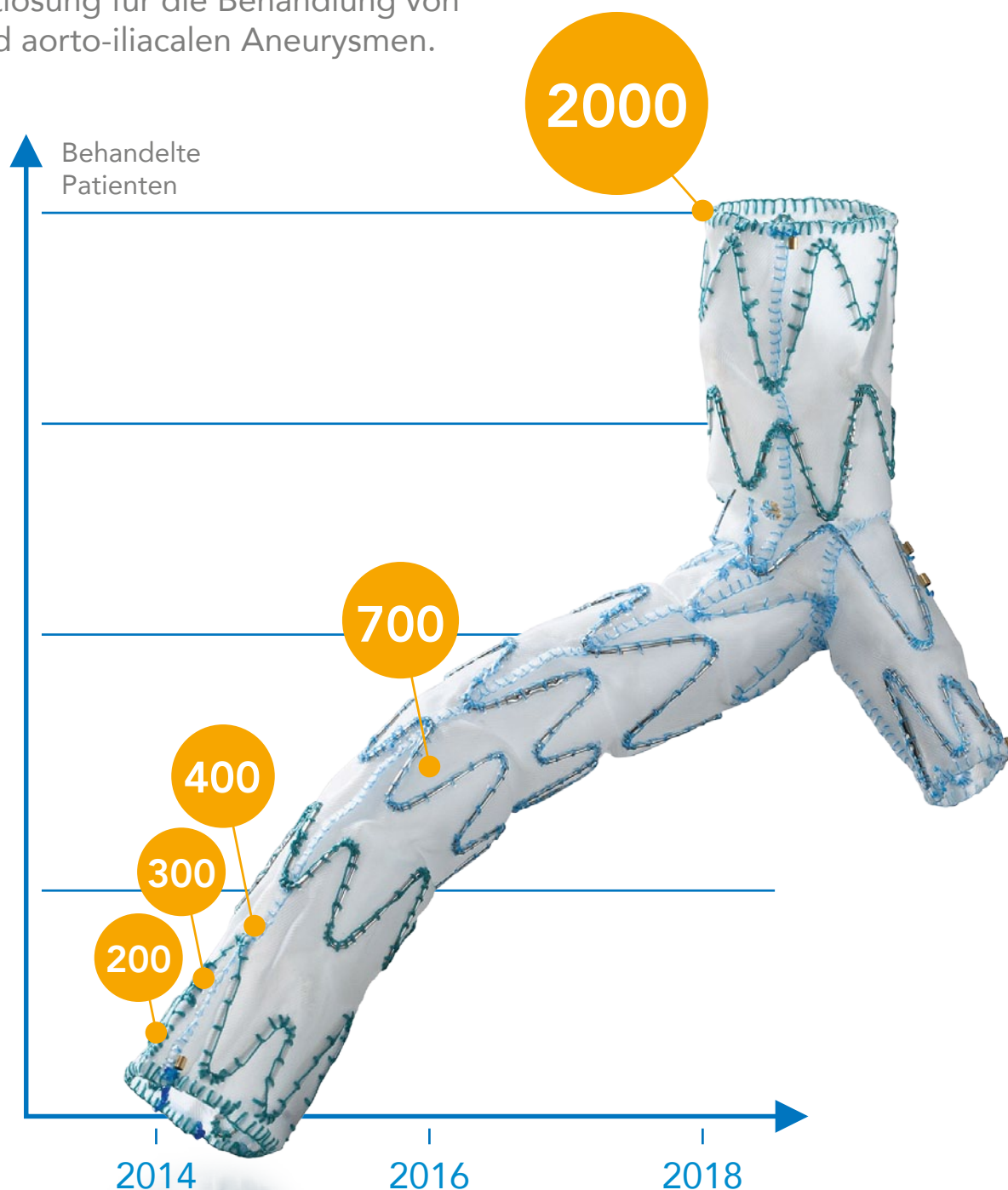
www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

E-liac[®] Stent Graft System

DAS PERFEKTE KONZEPT ZUM ERHALT DER ILIACA INTERNA

Ihre Komplettlösung für die Behandlung von
isolierten- und aorto-iliacalen Aneurysmen.



- 5 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 6 Diagnose und Therapie der Lymphödeme – Neue S2k-Leitlinie AWMF Reg.-Nr. 058-001**
C. Ure
- 12 LDL-Cholesterinsenkung bei PAVK im Zeitalter der PCSK9-Hemmer**
G. Silbernagel

Rubriken

Extended Abstracts

- 14 13. Sailersymposium, 21. und 22. Juni 2018, Graz**

- 17 News-Screen**

- 20 Pharma-News**

Titelbild: Bi-iliakale Aortenaneurysmen, behandelt mit einer Kombination aus abdominellem Stentgraft und E-iliac Stentgraft sowie dem E-ventus BX (beides JOTEC GmbH) als Überbrückungsstent. Mit freundlicher Genehmigung der JOTEC GmbH.

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 60,-/Jahr (im Ausland zuzü-
glich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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 enthal-
tenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind
urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die
nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zu-
gelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspeiche-
rung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und Mar-
kenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen.

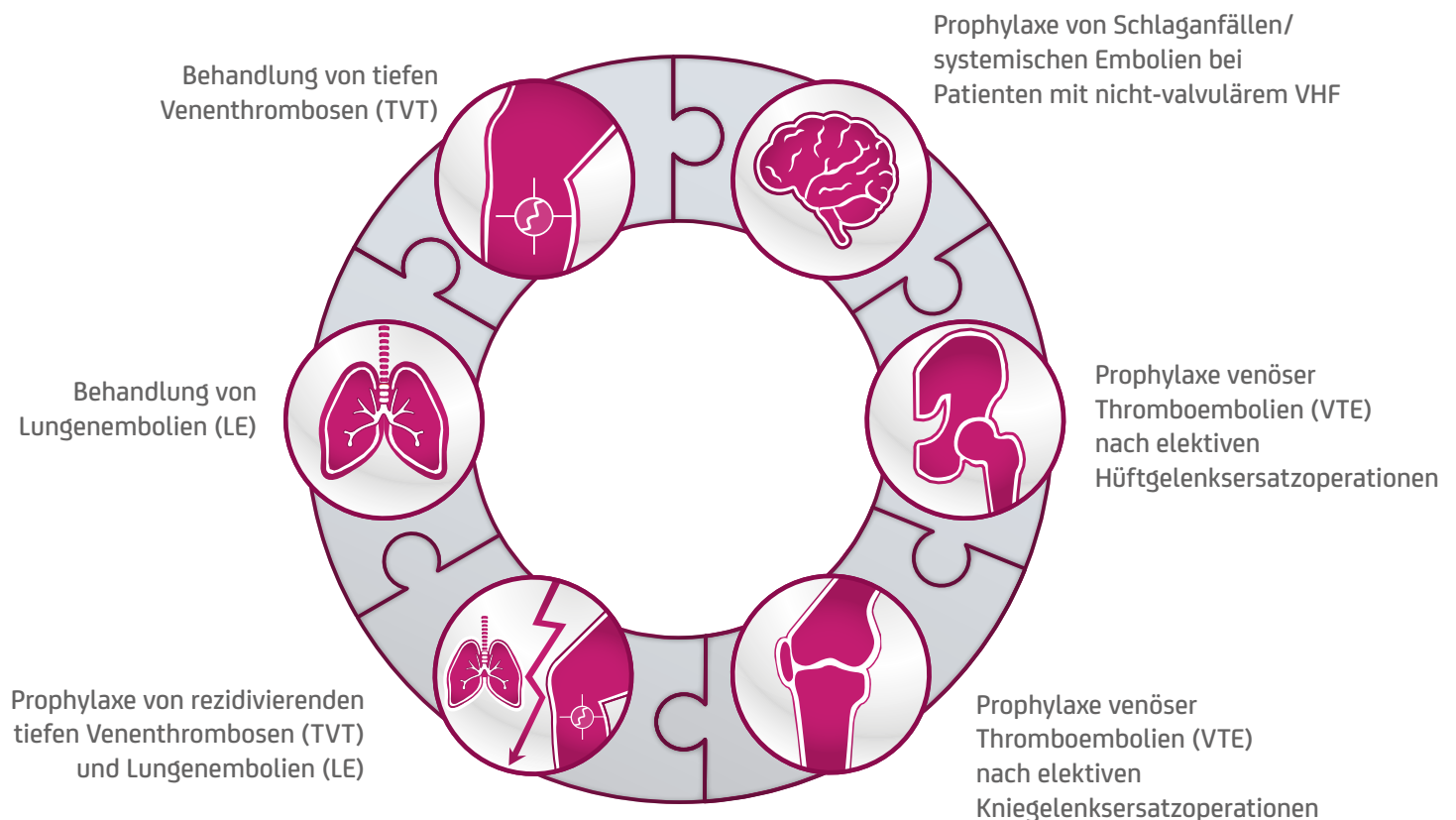
Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

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

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



Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

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

Im ersten Teil unserer Zeitschrift finden Sie diesmal die neue S2k-Leitlinie zum Thema „Diagnose und Therapie der Lymphödeme“. **Prim. Dr. Christian Ure** von der Lymphklinik Wolfsberg hat als Ko-Autor dieser Leitlinie die wichtigsten Aspekte für Sie zusammengefasst.

Im zweiten Schwerpunktartikel berichtet **Prof. Dr. Günther Silbernagel** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz über LDL-Cholesterinsenkung bei PAVK im Zeitalter der PCSK9-Hemmer. Durch diese neuen Medikamente ist nun die LDL-Zielwerterreichung leichter möglich, dadurch können vaskuläre Endpunkte reduziert werden.

Danach folgen Extended-Abstracts der **Grazer Gerinnungstage** (21. und 22. Juni 2018 am LKH Universitätsklinikum Graz) zu unterschiedlichen praxisrelevanten Gerinnungsthemen.

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

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen

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

Diagnose und Therapie der Lymphödeme

Neue S2k-Leitlinie AWMF Reg.-Nr. 058-001

C. Ure

Kurzfassung: In diesem Beitrag sollen einige grundlegende Informationen zu den Umständen der Entstehung von Lymphödemem und zur aktuellen Entwicklung in der Gefäß-Mikrochirurgie, sowie der onkologischen Chirurgie erörtert werden, wie sie nun in der neuen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Lymphödeme beschrieben sind.

Schlüsselwörter: Lymphödem, S2k-Leitlinie

Abstract: Lymphedema – Diagnosis and Therapy: The current S2k-Guideline. This article describes some of the circumstances for the development of lymphedema and shows the current treatment opportunities in vascular microsurgery, as well as oncological surgery,

as they are now listed in the new S2k guideline for diagnostics and therapy of lymphedema patients. *Z Gefäßmed* 2018; 15 (2): 6–11.

Key words: lymphedema, S2k-guidelines

■ Einleitung

Ein bisher gefäßmedizinisches Randgebiet rückt zunehmend ins Bewusstsein.

Im Jahr 2005 wurde in einer initialen Konferenz in Wolfsberg/Kärnten die Weiterentwicklung der bestehenden, nur 19 Seiten umfassenden S1-Leitlinie zum Lymphödem beschlossen und auf Initiative der beiden großen Lymphologischen Gesellschaften (Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen [GDL] und Deutsche Gesellschaft für Lymphologie [DGL]) als Ziel vereinbart, möglichst alle relevanten Fachgruppen in diesen Prozess einzubinden. Als Mitinitiator war ich als Vertreter der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA) in der Funktion des Generalsekretärs der Leitlinienerstellung, als AG-Leiter und Ko-Autor eingebunden.

An dieser neuen Leitlinie haben insgesamt 32 wissenschaftliche Fachgesellschaften aus dem deutschsprachigen Raum mitgearbeitet, davon 22 aus Deutschland, 7 aus Österreich und 3 aus der Schweiz.

Die neue S2k-Leitlinie der AWMF Reg.-Nr. 058-001 zur *Diagnostik und Therapie der Lymphödeme* ist seit 24.05.2017 online. Der ausführliche Leitlinienreport wie auch der Volltext der Leitlinie ist unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/058-001.html> abrufbar.

Es wurden insgesamt 7 Arbeitsgruppen gebildet, um das gesamte Themengebiet der Lymphologie von der Epidemiologie über die Basisdiagnostik, die erweiterte Diagnostik, die konservative und chirurgische Therapie bis zu Prävention und psychosozialen Aspekten abzudecken, die Themenbereiche wurden in 7 Kapitel gegliedert.

Eingelangt und angenommen am 11. September 2017; Pre-Publishing Online: 06. Dezember 2017.

Publikation mit freundlicher Genehmigung der AWMF und des Leitlinien-Teams, © 2017

Alle Links zuletzt gesehen: 05. Oktober 2017.

Aus dem LKH Wolfsberg

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Christian Ure, Lymphklinik Wolfsberg, Rehabilitationsklinik für Lymphangiologie mit Akutstation, LKH Wolfsberg, Paul-Hackhoferstraße 9, A-9400 Wolfsberg; E-Mail: christian.ure@kabeg.at

Im Leitlinienreport sind neben Geltungsbereich und Zweck, Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Methodik auch sämtliche beteiligte Fachgesellschaften aufgelistet (Abb. 1)

Im vorliegenden Text sollen nun auszugsweise die Themenbereiche der Arbeitsgruppen AG 1 (Grundlagen), AG 5 (Chirurgische Therapie) und AG 6 (Primärprävention) dargestellt werden, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

■ Auszug aus Kapitel 1: Grundlagen (Definition und Epidemiologie)

Das Lymphödem ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären (anlagebedingten) oder sekundären (erworbenen) Schädigung des Lymphdrainagesystems (Tab. 1), also der initialen Lymphgefäße (Lymphkapillaren, Lymphsinus), Präkollektoren, Lymphkollektoren, Lymphstämme und/oder Lymphknoten.

Das primäre Lymphödem geht auf eine genetische Prädisposition zurück. Über die Keimbahn vererbte oder sporadisch auftretende Genmutationen, die sich fetal, perinatal oder auch erst später im Alter bemerkbar machen können, liegen hier zugrunde. Mehrere Gene sind bekannt, deren Mutationen zu Lymphödemem führen können, davon sind 9 Gene in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ursachen primärer und sekundärer Lymphödeme

Primär	Sekundär
Aplasie/Atresie	Operative Eingriffe
Hypoplasie	Lymphonodektomie
Hyperplasie/Dysplasie	Radiatio
Lymphknotenfibrose	Maligne Prozesse
Lymphknoten-Agenesie	Traumatisch/posttraumatisch (Narben)
	Post-/infektiös
	Adipositas
	Fortgeschrittene Stadien der chronisch venösen Insuffizienz (CVI)
	Artifizial

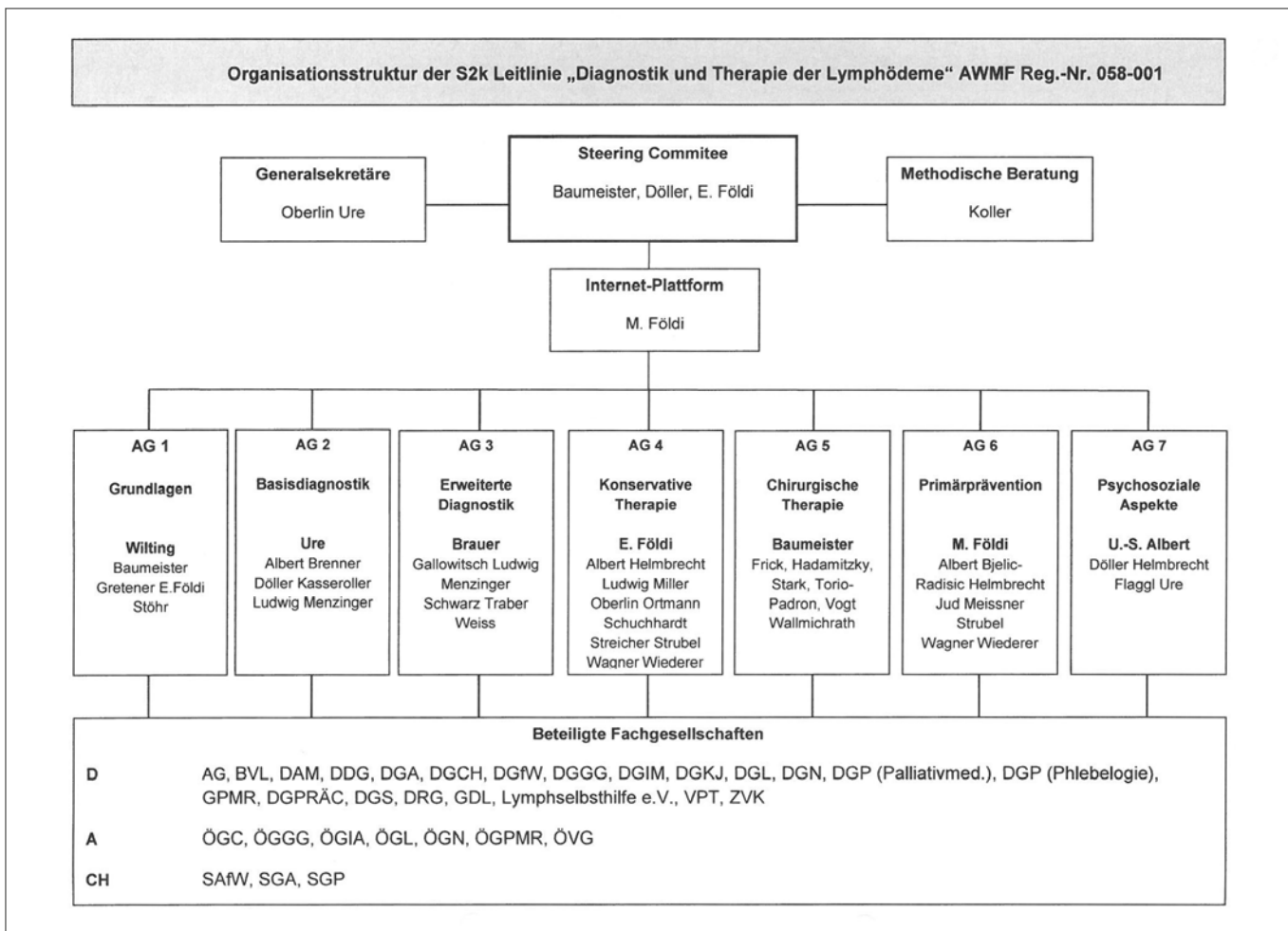


Abbildung 1: Organigramm zur Organisationsstruktur

Molekulare Grundlagen des primären Lymphödems

Das primäre Lymphödem macht vermutlich nur ca. 1 % aller Lymphödeme aus [42–44], die absolute Zahl der Fälle dürfte damit aber weltweit sehr groß sein. Für betroffene Patienten (mit Kinderwunsch) wird nicht nur die Frage nach dem Erbgang des zugrunde liegenden Gendefekts von Interesse sein, sondern auch die Frage nach einer spezifischen, kausalen Therapie. Eine humangenetische Diagnostik und Beratung der Patienten ist äußerst wünschenswert. Kausale Therapien können zurzeit noch nicht angeboten werden, sollten aber für die Zukunft nicht prinzipiell ausgeschlossen werden, da bereits heute Faktoren bekannt sind, welche die Struktur und Funktion der Lymphgefäße steuern.

Die genetische Diagnostik (z. B. durch Exom-Sequenzierung) wird diejenigen Gene umfassen, bei denen Mutationen eindeutig mit der Entstehung von Lymphödem in Zusammenhang gebracht werden konnten, sodass man die Diagnostik nach heutigem Stand auf 9 Gene konzentrieren wird (siehe Tab. 2).

Epidemiologie des Lymphödems

Die Inzidenz des primären Lymphödems bei Geburt beträgt (geschätzt) ca. 1:6000 [22], die Prävalenz liegt bei den < 20-Jährigen bei ca. 1:87.000 [23].

Die häufigste Form ist das sekundäre Lymphödem mit 88,7 % gegenüber dem primären Lymphödem (angeborene Lymphaufnahme- bzw. Lymphtransportstörung) mit 11,3 %. Bei der

betroffenen Körperregion sind Beinlymphödeme mit 71 % am häufigsten, gefolgt von Armlymphödem mit 18 %. Bei der Geschlechterverteilung sind Lymphödeme bei Frauen mit 84 % gegenüber Männern mit 16 % deutlich häufiger zu finden, allerdings ist die Geschlechterverteilung bei Kopf-, Gesichts- und Halslymphödem völlig anders: Hier liegen Männer mit 77,5 % gegenüber Frauen mit 22,5 % deutlich voran, das Durchschnittsalter bei dieser Patientengruppe liegt bei 55 Jahren.

Genaue Zahlen über das Auftreten des sekundären Lymphödems sind schwer zu ermitteln und die Ursachen sind weltweit sehr verschieden, in den Tropen sehr häufig durch Parasitenbefall (Filariose!). In Industriestaaten dürfte die Inzidenz des sekundären Lymphödems bei 0,13–2 % liegen. Die Zahl der Betroffenen wurde für England (ca. 50 Mio. Einwohner) mit 100.000 angegeben [24]. Frauen sind (vom primären Lymphödem) deutlich häufiger betroffen als Männer (m : w = 1 : 4,5 [24, 25] bis 1 : 6,1 [26]). Die Zahl der Betroffenen steigt mit dem Alter.

Die häufigste Ursache für sekundäre Lymphödeme in den Industriestaaten sind das Malignom und seine Behandlung. Lymphknotenentfernungen in der inguinalen Region führen häufiger zum Lymphödem als solche in der Axillarregion [25]. Die Angaben über die Anzahl der Krebspatienten, die ein Lymphödem erleiden, schwanken stark [27]. Durch verfeinerte Operationstechniken hat sich die Situation in den vergangenen Jahren aber offensichtlich gebessert.

Tabelle 2: Genetische Ursachen primärer Lymphödeme

OMIM	Erkrankung	Genlokus	Gen	Molekül / Mutation	Referenz
#153100	Primäres kongenitales Lymphödem, Nonne-Milroy	5q35.3	<i>FLT4 = VEGFR-3</i>	Mutationen der Tyrosinkinase-Domäne	[4]
#153400	Lymphödem-Distichiasis enthält auch: Lymphödem-Ptose, Lymphödem-Yellow-nail-Syndrom	16q24.3	<i>FOXC2</i>	Winged-helix-Transkriptionsfaktor, Nonsense- oder Frameshiftmutation	[5,6]
#615907	Milroy-ähnlich	16q24.3	<i>VEGFC</i>	Wachstumsfaktor	[7]
#613480	Arm- und Beinlymphödem	1q41–42	<i>GJC2</i>	Connexin 47	[8]
#614038	Bein- und Genitallymphödem	3q21	<i>GATA2</i>	Transkriptionsfaktor	[9]
#607823	Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiectasie	20q13.33	<i>SOX18</i>	SRY-typ HMG-Box Transkriptionsfaktor, Missense-Mutation	[10]
#613611	Beinlymphödem und Atresie der Choanen	1q41	<i>PTPN14</i>	Protein-Tyrosin-Phosphatase (Non-Receptor Type)	[11]
#235510	Hennekam-Syndrom	18q21	<i>CCBE1</i>	Sezerniertes Protein	[12]
#152950	Mikrocephalie, Lymphödem und Chorio-Retinopathie	10q23.33	<i>KIF11</i>	Motorprotein	[13]

Zirka 40 % aller Lymphödempatienten haben eine onkologische Anamnese. Die Inzidenz von Malignomneuerkrankungen pro Jahr liegt in Österreich bei ca. 35.000, von denen in etwa jeder 10. Patient ein sekundäres Lymphödem in Folge der onkologischen Therapie entwickelt. Das sind laut aktueller Datenlage für das Lymphödem 3326 Patienten pro Jahr!

Abgrenzung des Lymphödems gegen andere Formen des Ödems

Ödeme (Erweiterungen des Interzellularraums zumeist als Folge der Vermehrung des interstitiellen Flüssigkeitsgehalts) können als Symptom einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten (z. B. kardial, nephrogen, hepatisch, endokrin, medikamentös, infektiös, onkotisch etc.), sollten aber nicht mit Lymphödem (also Ödemen, deren Ursache eine Erkrankung des Lymphgefäßsystems ist) verwechselt werden. Dabei ist der Zufluss (Filtration) aus den Blutgefäßen in das Interstitium erhöht und/oder der Abfluss aus dem Interstitium gestört. Ödeme können generalisiert oder lokal auftreten, schmerzhaft oder schmerzlos sein.

Das Lymphödem hingegen ist eine progrediente, chronifizierende Erkrankung mit konsekutiver Vermehrung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit und der extrazellulären Matrix (Grundsubstanz). Dabei ist zu beachten, dass die Lymphe nicht nur ein Ultrafiltrat des Blutes darstellt, sondern auch Organ- und Gewebe-spezifisch sezernierte Proteine abtransportiert [18]. Im weiteren Verlauf ist die Erkrankung durch trophische Störungen von Geweben und Organen gekennzeichnet, einhergehend mit einer Zunahme von Bindegewebe (Fibrose, Sklerose) und Fettgewebe, sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Kollagen-Typen, Elastin, Glykosaminoglykane wie z. B. Hyaluronan) [19].

Der gestörte Lymphfluss hat auch eine Störung der Zirkulation von Leukozyten zur Folge (Lymphe enthält folgende Zellen: T-Lymphozyten 80 %, Langerhans-Zellen 6–10 %, Monozyten 2–8 %, B-Lymphozyten 1–4 %). Lymphödematöses Gewebe begünstigt akute Infektionen (z. B. Erysipel, akut-infektiöse A-Streptokokken-Dermatitis) [20, 21].

Pathophysiologie des Lymphödems

Das Lymphödem ist eine Erkrankung, die eine Ödembildung im Interstitium bewirkt. Es gibt 2 wesentliche Mechanismen zur Bildung interstitieller Ödeme:

1. Unphysiologisch hoher Zustrom von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen ins Interstitium,
2. Nicht ausreichender Abstrom interstitieller Flüssigkeit über die Blut- oder/und Lymphgefäße.

Traditionell wurde bislang zwischen proteinarmem und proteinreichem Ödem unterschieden.

Proteinarmes Ödem

Bleibt die Barrierefunktion der Endothelzellen der Blutgefäße intakt, entsteht ein proteinarmes Ödem, das vom Untersucher tief mit dem Finger eingedrückt werden kann („pitting edema“). Das proteinarme Ödem ist ein Symptom auf der Basis einer zu diagnostizierenden Grunderkrankung.

Proteinreiches Ödem

Ist die Barrierefunktion der Endothelzellen der Blutgefäße defekt oder liegt ein Lymphödem vor, so entsteht ein sogenanntes proteinreiches Ödem, das in fortgeschrittenen Stadien mit dem Finger kaum mehr eingedrückt werden kann. Die Grundlage für den Proteinreichtum ist in beiden Fällen aber unterschiedlich.

Das Lymphödem ist durch eine typische Abfolge von Veränderungen des Gewebes gekennzeichnet, die sich hauptsächlich im Interzellularraum (interstitieller Raum) und in den Zellen, die diesen Raum kontrollieren, abspielen. Ein erhöhter kolloidosmotischer Druck (als Beleg zunehmender Proteinkonzentration) ist im Interstitium beim primären Lymphödem im Tierexperiment gemessen worden [35]. Die Interzellularflüssigkeit weist dabei organspezifische Unterschiede auf. Welche Moleküle jedoch die nachfolgenden Veränderungen des Interstitiums regulieren, ist nur in Ansätzen untersucht.

Veränderungen von Zellen und des Interzellularraums beim Lymphödem

Tritt das Lymphödem in der Haut auf, so kommt es zu folgenden Veränderungen: Im Anfangsstadium (Stadium I) ist eine

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Lymphödems

Latenzstadium Stadium 0 Subklinisches Stadium	Kein klinisch apparentes Lymph- ödem, aber zum Teil pathologisches Lymphszintigramm
Stadium I (spontan reversibel)	Ödem von weicher Konsistenz, Hoch- lagern reduziert die Schwellung
Stadium II (nicht spontan reversibel)	Ödem mit sekundären Gewebever- änderungen; Hochlagern beseitigt die Schwellung nicht
Stadium III	Deformierende harte Schwellung, z. T. lobäre Form z. T. mit typischen Hautveränderungen

Vermehrung freier interstitieller Flüssigkeit zu beobachten. In fortgeschrittenen Stadien (Stadien II, III) kommt es zu folgenden klinischen Symptomen (Tab. 3):

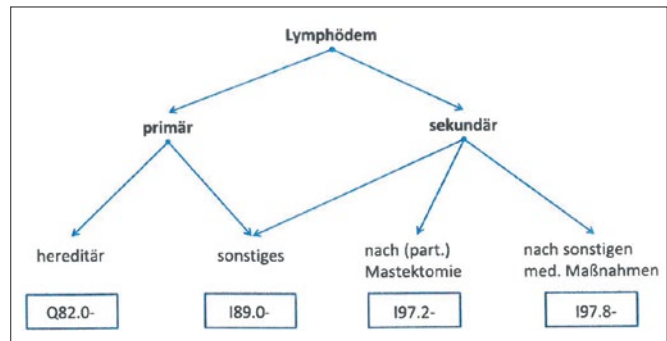
1. Verdickung von Kutis und Subkutis durch
 - a) Einlagerung von Fettgewebe
 - b) Vermehrung des Bindegewebes (Fibrose, Sklerose)
 - c) Bildung von Lymph- (Chylus-) Zysten und Fisteln
2. Trophische Veränderungen der Epidermis
 - a) Hyperplasie mit Hyperkeratose
 - b) Verfärbungen (Hyperpigmentierung)
 - c) Leichte Papillomatose
 - d) Verruköse Protuberanzen (Elefantenhaut)
3. Störungen der lokalen Immunabwehr
 - a) Anfälligkeit für Erysipele
 - b) Anfälligkeit für Pilzinfektionen
 - c) Andere
4. Schmerzhaft Veränderungen des muskulo-skelettalen Systems

Veränderungen des Interzellularraums

Die molekularen Veränderungen des Interzellularraums sind beim Lymphödem nur sehr unzureichend untersucht. Im Frühstadium zeichnet sich das Gewebe durch eine erhöhte Transparenz und verminderte histologische Anfärbbarkeit aus [36], vermutlich auf der Grundlage einer vermehrten Einlagerung des Wasser-bindenden Hyaluronans [19]. In den Stadien II und III ist eine Zunahme von Fasermaterial im Interstitium zu beobachten [36]. Kollagen Typ I und Typ III wurde immunhistologisch nachgewiesen. Die Dicke des Choriums nimmt damit deutlich zu. Es gibt Bereiche, in denen das Fasermaterial deutlich erkennbar ist, während in anderen Bereichen amorphe Substanzen (darunter Fibronectin und Albumin – darüber hinaus aber weitgehend ungeklärt) vorherrschend sind. Der Durchmesser der Kollagenfasern steigt auf 40–400 nm gegenüber 25–200 nm in der normalen Haut und es tritt vermehrt „long-spacing“-Kollagen auf, das eine Periodizität seiner Querstreifung von 80–120 nm (statt 64 nm) aufweist [37].

Veränderungen im Bereich der Basalmembranen (Diskontinuitäten)

Diese sind auf elektronenmikroskopischer Ebene nachweisbar. Vom Endothel der Blutgefäße haben sich die Basallaminae häufig abgelöst. Um die Lymphkapillaren entwickelt sich eine dichte Matrix, die einer Basallamina ähnelt. Ob es zu einer Veränderung der elastischen Fasernetze und der Ankerfilamente kommt, ist nicht eindeutig geklärt. Matrixmetalloproteinasen (MMPs), welche die verschiedenen Matrixkomponenten abbauen, sind immunhistologisch beschrieben worden, ihre Ak-

**Abbildung 2: ICD10-Kodierung des Lymphödems**

tivität wurde jedoch bislang nicht untersucht. Im Bereich der Lymphkollektoren wurde neben einer Hyperplasie der Muskulatur auch eine Vermehrung des Fasergehalts beobachtet [36]

Die Veränderungen der extrazellulären Matrix könnten durch den Transforming-Growth-Factor beta (TGF- β) gesteuert sein, welcher von dendritischen Zellen sezerniert wird. TGF- β könnte dabei in zweifacher Hinsicht wirken: Als Inhibitor der Lymphgefäßentwicklung (Lymphangiogenese) und als Aktivator der Narbenbildung und Fibrosierung [38].

Veränderungen auf zellulärer Ebene

Im Anfangsstadium des Lymphödems dürften Veränderungen der ortsständigen Zellen (Präadipozyten, Fibrozyten, residente Makrophagen und Mastzellen) im Vordergrund stehen. In den Stadien II und III ist eine Zunahme der Zellzahl im Gewebe zu beobachten [36]. Typisch ist, neben einer massiven Entwicklung von Fettzellen, eine erhöhte Zahl an Fibroblasten, deren Transdifferenzierung in Myofibroblasten kontrovers diskutiert wird [36, 37].

Welche molekularen Faktoren bei Lymphostase die massive Entwicklung des Fettgewebes steuern, ist nicht untersucht. Interaktionen zwischen dem Immunsystem und dem Fettgewebe, wie sie auch bei Morbus Crohn und HIV beobachtet werden [39], erscheinen möglich.

Neue ICD-10-Kodierung der Lymphödeme

Die neue ICD-10-GM- (German Modification-) Version 2017 ermöglicht eine nach Lokalisationen differenzierte und zum großen Teil Stadien-bezogene Kodierung lymphologischer Krankheitsbilder. Auf den Webseiten des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) ist ein Download der Klassifikationen möglich: <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>.

Vereinfacht muss zunächst zwischen hereditären und sonstigen Lymphödem, die sekundär nach Operationen oder anderen medizinischen Maßnahmen, selten auch sporadisch (primär, nicht hereditär) auftreten, differenziert werden (Abb. 2).

Der Auflistung ist die korrekte Verschlüsselung des primären, nicht hereditären (I89.0-), des sekundären (I89.0-) und des hereditären Lymphödems (Q82.0-) zu entnehmen. Für primäre, nicht hereditäre und sekundäre Lymphödeme ist eine Unterscheidung nach Schweregrad vorgesehen, die Details sind unter <http://www.dimdi.de/static/de/index.html> abrufbar.

Tabelle 4: Operative Maßnahmen

Operatives Verfahren	Anwendung	Nachgewiesene Effekte
Rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren		
Mikrochirurgisch autogene Lymphgefäßtransplantation	Sekundäre und selektive primäre Lymphödeme Lymphödeme infolge lokalisierter Lymphbahnunterbrechung, z. B. Armödeme nach Axilladissektion Einseitige Beinödeme (ein normales Bein Voraussetzung für die Gewinnung der Lymphgefäßtransplantate)	Klinische Serien, Langzeitdurchgängigkeitsnachweis Langzeitvolumenreduktion Normalisierung des Lymphabstromes möglich [77, 81, 225–232]
Interposition autogener Venen	Lymphödeme infolge lokalisierter Lymphbahnunterbrechung Zumeist kürzere Venensegmente wegen Kaliberdifferenzen	Kasuistiken [233, 234]
Lappenplastiken mit Inkorporation von Lymphgefäßen	Sekundäre Lymphödeme	Kasuistik [235]
Deviierende Verfahren		
Lympho-venöse, lymphonodulo-venöse Anastomosen	Primäre und sekundäre Lymphödeme (Keine zusätzliche venöse Abflussbehinderung!)	Klinische Serien Langzeitvolumenverminderung [236–241]
Autogene Lymphknotentransplantate	Primäre und sekundäre Lymphödeme	Klinische Serien, Kasuistiken [242–244]
Resektionsverfahren		
Liposuktion	Primäre und sekundäre Lymphödeme Nicht eindrückbare Lymphödeme Als Zusatzmaßnahme auch nach rekonstruktiver Lymphabflussverbesserung zur minimal invasiven Entfernung überschüssiger sekundärer Gewebeveränderungen	Klinische Serien. Langzeitvolumenreduktion unter der Voraussetzung einer kontinuierlichen Kompressionstherapie [245, 246] (falls keine vorhergehende Erhöhung der Lymphtransportkapazität durch mikrochirurgische Rekonstruktionsverfahren möglich war [226]).
Geweberesektionen von Haut, Subkutangewebe, Faszie in unterschiedlichem Ausmaß, direkter Wundverschluss oder Lappenplastiken bzw. Spalthauttransplantation	Primäre und sekundäre Lymphödeme	Langzeitvolumenreduktion [247] Steigerung der Lebensqualität [21] Reduktion der postoperativen Komplikationen [248]

Therapieoptionen

Der Goldstandard in der Lymphödemtherapie ist die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE), diese besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

1. Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung
2. Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
3. Kompressionstherapie mit speziellen, mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
4. Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
5. Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

In den vergangenen Jahren haben sich nicht zuletzt aufgrund der technischen Entwicklung zunehmend neue operative Verfahren in der Lymphödemtherapie etabliert, welche im Kapitel 5 der Leitlinie aufgelistet sind.

■ Auszug aus Kapitel 5: Chirurgische Therapie

Operative Maßnahmen beinhalten eine höhere Invasivität im Vergleich zu nicht operativen Verfahren. Insofern ist zunächst der Effekt einer konservativen Therapie abzuwarten (Mindestdauer 6 Monate).

Für die operative Therapie stehen prinzipiell 3 verschiedene Vorgehensweisen zur Verfügung. Diese sind

- a) rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren,

- b) deviierende Verfahren,

- c) resezierende Verfahren.

Sie werden tabellarisch hinsichtlich des jeweiligen operativen Vorgehens, dessen Anwendungsbereich und den nachgewiesenen Effekten aufgeführt (Tab. 4).

Bei der Entscheidung für eine operative Methode soll vorrangig die Rekonstruktion des unterbrochenen Lymphgefäßsystems bzw. ein deviierendes Verfahren in Erwägung gezogen werden.

Der überwiegende Teil der Lymphödeme in Europa hat seine Ursache in einer lokalen Unterbrechung des Lymphabstroms durch eine ärztliche Intervention. Für Lymphödeme infolge einer lokalen Unterbrechung des Lymphabstroms erscheint daher eine Verbindung des zuvor normalen Lymphgefäßsystems vor und nach der Blockade, analog zu den bewährten Bypass-Verfahren der allgemeinen Gefäßchirurgie eine logische Rekonstruktionsmaßnahme [251].

Die Rekonstruktion des zuvor normalen Lymphsystems ist die mit objektiven Daten am besten belegte operative Therapie. Deshalb sollte eine mögliche Rekonstruktion vorrangig geprüft werden. Es liegen hierzu Langzeitdurchgängigkeitsnachweise von > 10 Jahren vor [226, 230]. In lymphszintigraphischen Untersuchungen zeigten sich signifikante Verbesserungen des Lymphabtransportes bis hin zur Normalisierung auch nach > 7 Jahren [231, 232].

Langzeitvolumenmessungen zeigten signifikante Volumenreduktionen bei Beinen nach 4 Jahren und an Armen nach 10 Jahren [225, 226]. Aber auch die präventiven Möglichkeiten in der Chirurgie sollten ausgeschöpft werden. Diesem Themenbereich widmet sich das Kapitel 6 der neuen S2k-Leitlinie.

■ Auszug aus Kapitel 6: Primärprävention der Lymphödeme

Die Primärprävention setzt noch vor dem Auftreten klinischer Krankheitssymptome ein. Ziel der Primärprävention ist damit, die Entstehung einer Erkrankung durch den Einsatz entsprechender Präventivmaßnahmen zu verhindern. Bezogen auf das Lymphödem sind Zielgruppen für Maßnahmen der Primärprävention beispielsweise onkologische Patienten nach Interventionen, die das Lymphgefäßsystem beeinflussen können, aber auch gefäßchirurgische Patienten.

Unter lymphologischen Gesichtspunkten soll im Einzelfall gemäß den onkologischen Leitlinien diejenige Therapieoption gewählt werden, die mit einer möglichst geringen Traumatisierung des Lymphdrainagesystems einhergeht. Dies gilt sowohl für onkochirurgische Maßnahmen (z. B. bevorzugte Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie versus primär-radikaler Lymphonodektomie), als auch für andere onkologische Therapieverfahren, wie die Radiotherapie [16, 30, 253–255].

Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, im Rahmen der Tumorentfernung bei der Wahl der Schnittführung und Präparation auf die Anatomie des Lymphgefäßsystems zu achten.

Dasselbe gilt auch bei der Wahl der Inzisionen im Rahmen von z. B. gefäßchirurgischen Eingriffen [256]. Zum Aspekt der chirurgischen Schnittführung und Präparation in Hinblick auf die Lymphödem-Primärprävention gibt es aktuell jedoch keine Literatur.

Im Sinne der Primärprävention des Lymphödems soll darauf geachtet werden, dass die Therapie möglichst komplikationsarm verläuft. Die klinische Beobachtung liefert, ebenso wie einzelne Studien, Hinweise darauf, dass das Auftreten von Komplikationen wie Wundinfektionen mit Sekundärheilung, Hämatome, Serome und radiogene Hautschäden mit einem erhöhten Lymphödem-Risiko assoziiert sind [257–259]. Die Ursache dafür könnte in einer eingeschränkten postinterventionellen Regenerationsfähigkeit innerhalb des Lymphdrainagesystems liegen.

■ Relevanz für die Praxis

Ziel der neuen S2k-Leitlinie der AWMF ist es, den aktuellen Stand der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten beim Lymphödem darzustellen. Für eine bessere Übersichtlichkeit und ein rascheres Auffinden spezieller Themenbereiche wurde die Leitlinie in 7 Kapitel gegliedert. Auch die neue ICD-10-Gliederung zur korrekten Kodierung verschiedener Lymphödeme wurde in die Leitlinie aufgenommen.

Zusätzlich zu den Statements mit ergänzenden Kommentaren wurde für den praktisch tätigen Mediziner im Anhang eine „Checkliste Basisdiagnostik“ (Anamnese – Inspektion – Palpation) angefügt. Die Leitlinie ist im Volltext unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html> abrufbar.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

beim Verfasser und online im Volltext auf S. 65–87 der AWMF S2k-Leitlinie Lymphödem abrufbar:
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>

LDL-Cholesterinsenkung bei PAVK im Zeitalter der PCSK9-Hemmer

G. Silbernagel

Kurzfassung: Neue Studien bestätigen abermals den Grundsatz „je niedriger, desto besser“ in Bezug auf das LDL-Cholesterin in der kardiovaskulären Prävention. Kann der Zielwert von < 70 mg/dl (Sekundärprävention) mit diätetischen Maßnahmen, Statinen und Ezetimib nicht erreicht werden, sollte der Einsatz von PCSK9-Antikörpern in Betracht gezogen werden.

Schlüsselwörter: LDL-Cholesterin, PCSK9-Antikörper, Prävention

Abstract: LDL Cholesterol Treatment in the PCSK9 Inhibitor Era. There is growing evidence that „the lower the better“ holds true for LDL cholesterol in the prevention of cardiovascular disease. If target values of < 70 mg/dl (secon-

dary prevention) cannot be achieved by dietary means and the use of statins or ezetimibe, treatment with PCSK9-antibodies should be considered. **Z Gefäßmed 2018; 15 (2): 12–3.**

Key words: LDL cholesterol; PCSK9-antibodies; prevention

In der FOURIER- (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk-) Studie konnte die Wirksamkeit von PCSK9-Antikörpern zur kardiovaskulären Risikoreduktion eindeutig belegt werden [1]. Es handelte sich um ein Kollektiv in der Sekundärprävention mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrale arterielle Verschlusskrankheit). Insgesamt wurden 27.564 Patienten rekrutiert, 13,2 % dieser Patienten hatten eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, die folgendermaßen definiert wurde: Claudicatio intermittens mit einem Ankle-Brachial-Index < 0,85 und/oder periphere Revaskularisation und/oder Amputation durch periphere arterielle Verschlusskrankheit. 13.748 Patienten erhielten Placebo, 13.780 Evolocumab (entweder 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich). Die Nachbeobachtung erfolgte über 26 Monate. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund von instabiler Angina pectoris und koronarer Revaskularisation. Durch die Medikation mit Evolocumab konnte das LDL-Cholesterin von 92 mg/dl um durchschnittlich 56 mg/dl gesenkt werden. Durch diese Therapie konnte in der Gesamtgruppe das Risiko für das Auftreten des primären Endpunktes von 11,3 % auf 9,8 % reduziert werden. In der Subgruppe von 1505 Patienten mit isolierter peripherer arterieller Verschlusskrankheit konnte dieses Risiko von 9,9 % auf 6,7 % reduziert werden, was einer relativen Risikoreduktion um 32 % entspricht [1].

Diese Ergebnisse zeigen einmal mehr, dass die These „the lower, the better“ für das LDL-Cholesterin in der kardiovaskulären Prävention Gültigkeit hat. Der Einsatz von PCSK9-Antikörpern ist allerdings nur bei ausgewählten Patienten möglich. Das sind v. a. Patienten mit ausgeprägter Atherosklerose, insbesondere wenn sie schon im jüngeren Lebensalter betroffen sind, bei welchen die LDL-Cholesterinwerte trotz Einhaltung der ernährungsmedizinischen Empfehlungen, dem Einsatz von hoch dosierten Statinen (z. B. Atorvastatin 80 mg /Tag

oder Rosuvastatin 40 mg/Tag) sowie von Ezetimib 10 mg/Tag im Bereich > 100 mg/dl verbleiben. Die zweite Gruppe stellen Patienten dar, bei denen die Zielwerte für das LDL-Cholesterin aufgrund einer Statin-Intoleranz nicht erreicht werden können [2, 3]. Zwei PCSK9-Antikörper stehen zu Verfügung: Neben Evolocumab (Repatha®, Amgen) ist dies Alirocumab (Praluent®, Sanofi) [1, 4]. Von Repatha® steht nur eine Dosierung (140 mg s. c. alle 2 Wochen) zu Verfügung. Von Praluent® sind 2 Dosierungen (75 mg oder 150 mg s. c. alle 2 Wochen) untersucht. Die Verschreibung kann derzeit, aufgrund der hohen Therapiekosten, nur in spezialisierten Zentren durch den FA für Endokrinologie erfolgen. Die Erfassung von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie erfolgt österreichweit in einem Register: (http://www.aas.at/files/FH_Register_Info-Flyer.pdf).

Zum HDL-Cholesterin ist zu vermerken, dass in der Sekundärprävention ein hoher Wert kein verhältnismäßig niedrigeres kardiovaskuläres Risiko vorhersagt, sondern unter Umständen sogar einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt [5, 6].

Es kann zusammengefasst werden, dass insbesondere in der Sekundärprävention möglichst niedrige LDL-Cholesterinwerte anzustreben sind. Die Leitlinien tragen den wissenschaftlichen Erkenntnissen mit immer niedrigeren Zielwerten für das LDL-Cholesterin (aktuell mindestens < 70 mg/dl in der Sekundärprävention) Rechnung.

Relevanz für die Praxis

Durch Senkung des LDL-Cholesterins auf sehr niedrige Werte kann eine weitere Reduktion des kardiovaskulären Risikos erzielt werden. Kann in der Sekundärprävention der Zielwert von < 70 mg/dl mit diätetischen Maßnahmen, Statinen und Ezetimib nicht erreicht werden, kommt der Einsatz von PCSK9-Antikörpern in Frage. Die Verschreibung dieser Therapie ist aktuell nur durch Endokrinologen in spezialisierten Zentren möglich.

Eingelangt und angenommen am 19. Juli 2017; Pre-Publishing Online: 19. Jänner 2018

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. PD Dr. Guenther Silbernagel, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz; E-Mail: guenther.silbernagel@yahoo.com

■ Interessenkonflikt

Consultant fees/Honoraria: Amgen Inc.; Travel support: Amgen Inc., Sanofi-Aventis, Bayer AG, Research/Research grants: Amgen Inc., Sanofi-Aventis, Unilever; Speaker's Bureau: Sanofi-Aventis

Literatur:

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
2. Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M, Dieplinger H, Föger B, et al. Austrian Lipid Consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications: A joint position statement issued by eight medical societies. 2016 Update. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S216–28.
3. März W, Scharnagl H, Gouni-Berthold I, Silbernagel G, Dressel A, et al. LDL-Cholesterol: Standards of Treatment 2016: A German Perspective. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16: 323–36.
4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
5. Silbernagel G, Schöttker B, Appelbaum S, Scharnagl H, Kleber ME, et al. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2013; 34: 3563–71.
6. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38: 2478–86.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** März 2018.

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

HELFE SIE IHREN HOCHRISIKO-PATIENTEN ERHÖHTES LDL-C HINTER SICH ZU LASSEN

MIT REPATHA® STARK WIRKSAM – VON ANFANG AN¹



Für Ihre Hochrisikopatienten

Repatha® + Statin vs. Placebo + Statin:

bis zu **75%** ZUSÄTZLICHE
LDL-C-SENKUNG¹

RRR **15%** bei schweren kardio-
vaskulären Ereignissen²,*

RRR **20%** bei kardiovaskulärem Tod,
Herzinfarkt oder Schlaganfall²,*

AMGEN®

Cardiovascular



Repatha®
(evolocumab)

Grazer Gerinnungstage

13. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

21. und 22. Juni 2018
LKH Universitätsklinikum Graz

Blutungskomplikationen unter der Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien

P. Gressenberger

Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zur Behandlung von Patienten mit venösen thrombotischen Ereignissen (VTE) bzw. zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist mittlerweile Standard. In zahlreichen klinischen Studien wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit demonstriert [1]. In der Regel haben diese Substanzen eine geringere Gesamtmortalität und ein geringeres Risiko für Gehirnblutungen, aber je nach Substanz und Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA), das Medikament zur Antikoagulation in den Jahrzehnten davor [2].

Bisher war der Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) das einzige DOAK, für das mit Idarucizumab (Praxbind®) ein spezifisches Antidot verfügbar war. Kürzlich wurde von der US-Zulassungsbehörde FDA für die Anti-Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Edoxaban (Lixiana®) das erste spezifische Gegenmittel namens Andexanet alfa (AndexXa®) in den USA zugelassen.

Es handelt sich dabei um ein rekombinantes, modifiziertes Faktor-Xa-Protein, das intravenös verabreicht wird und so durch eine hohe Affinität zum Faktor-Xa-Inhibitor das Medikament bindet. An eine initiale Bolusgabe folgt eine zweistündige Infusion. Die dabei verabreichte Dosis ist davon abhängig, welcher Anti-Xa-Hemmer eingenommen wurde und wie lange die letzte Einnahme zurückliegt. Im Rahmen der Zulassungsstudie zeigte die Substanz bei 79 % der Patienten ein gutes Ansprechen im Sinne einer adäquaten Hämostase [3].

Bisher kamen bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Blutungen Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) zum Einsatz. Die Anwendung solcher Präparate zeigt bei einer Dosierung von 25–50 IE/kg Körpergewicht meist ebenso eine suffiziente plasmatische Hämostase [4].

Da die Wirksamkeit von PPSB in Studien mit der Wirksamkeit von Andexanet alfa (AndexXa®) vergleichbar war und Head-to-head-Studien nicht in Planung sind, ist sicherlich unklar, ob sich das Antidot Andexanet alfa (AndexXa®) speziell angesichts des deutlich höheren Preises in der Praxis wirklich durchsetzen wird.

Derzeit werden auch noch andere Wirkstoffe zur Antagonisierung von DOAK in klinischen Studien getestet. Erste Ergebnisse zu dem noch in Entwicklung befindlichen Wirkstoff Cirapirantag zeigen bei Überdosierungen von Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), Thrombinhemmern (Dabigatran) sowie Heparin eine rasche Aufhebung der Wirkung nach einer intravenösen Infusion [5]. Speziell angesichts des extrem breiten Einsatzgebietes ist diese Substanz für die Zukunft womöglich eine sehr gute Option zur Antagonisierung beinahe aller Antikoagulantien. Die Zulassung wird jedoch noch einige Jahre auf sich warten lassen.

Wichtig vor jeder Verschreibung einer Antikoagulation ist jedenfalls eine ausführliche Krankheitsanamnese der Patienten, auch unter Berücksichtigung gewisser Lifestylefaktoren wie z. B. Hobbys mit erhöhter Verletzungsgefahr. Zudem ist es empfehlenswert, vor jeder Verschreibung einer OAK mithilfe von Scores das Blutungsrisiko (HASBLED-Score) bzw. das Thromboembolierisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score) zu bestimmen. Durch die Vielzahl uns zur Verfügung stehender DOAK und durch die große Dosierungs- und Indikationsvielfalt haben wir sehr viele Möglichkeiten, individuell für jeden Patienten das am besten geeignete Medikament in Abhängigkeit der Pharmakokinetik herauszufiltern und zu verschreiben. Blutungen unter DOAK sind meist multifaktoriell, durch die Berücksichtigung dieser Punkte kann man schon vorab die Gefahr von Blutungen gering halten.

Speziell die Nierenfunktion sollte bei Patienten, die Dabigatran (Pradaxa®) verordnet bekommen sollen, vorab beachtet werden, da diese Substanz zu 80 % renal eliminiert wird.

Abschließend bleibt zu sagen, dass auch spezifische Gegenmittel nicht alle Probleme bei Blutungskomplikationen unter DOAK lösen werden, aber sie können, insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen, helfen, diese zu stoppen.

Nach der Gabe des Antidots im Rahmen von Blutungskomplikationen ist natürlich auch an das Wiedereinleiten der Antikoagulation zu denken, da die Indikation dafür ja bestehen bleibt und sonst vaskuläre Endpunkte drohen.

Literatur:

1. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.
4. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chairati R, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130: 1706–12.

5. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 35–44.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Paul Gressenberger
 Klinische Abteilung für Angiologie
 Universitätsklinikum für Innere Medizin
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
 E-Mail: paul.gressenberger@medunigraz.at

DOAK bei Tumorpatienten

V. Muster

VTE (venöse Thromboembolien) bei Tumorpatienten sind eine häufige Komplikation und erhöhen signifikant die Morbidität und Mortalität. Eine VTE ist die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten, nach dem Tumor selbst.

Gerade bei dieser Patientengruppe sind Entscheidungen über die Therapiedauer, Dosierung und Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich Blutungskomplikationen sehr individuell zu beurteilen, weswegen es häufig zu Unsicherheiten im klinischen Alltag kommt. Viele Faktoren wie Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz, Chemotherapie-assoziierte Mukositis und gastrointestinale Läsionen, Begleitmedikation, Übelkeit/Erbrechen, Inappetenz und Diarrhö sollten bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

In den unterschiedlichen Guidelines werden verschiedene Empfehlungen ausgesprochen. So empfiehlt die ESMO (European Society of Medical Oncology) in den aktuell gültigen Guidelines von 2011 eine Langzeittherapie (6 Monate) mit LMWH (Low-molecular weight heparin), wobei die genaue Zeitdauer vom Tumortyp, der tumorspezifischen Therapie und dem Stadium der Tumorerkrankung abhängig ist. Die ESC (European Society of Cardiology-) Guidelines empfehlen, die Antikoagulation mit LMWH für die ersten 3–6 Monate in Erwägung zu ziehen, danach wird weiterführend die Therapie mit LMWH oder Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Die zuletzt 2018 aktualisierten Guidelines der ACCP (American College of Chest Physicians) empfehlen, dass LMWH über Vitamin-K-Antagonisten und DOAK (direkte orale Antikoagulantien) präferiert wird und die Therapie länger als 3 Monate bei Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko fortgeführt werden soll.

Jedoch werden Daten aus neuen Studien in den genannten Guidelines noch nicht berücksichtigt. So zeigte sich in den im Dezember 2017 veröffentlichten Daten der Hokusai-Cancer-Studie, dass Edoxaban einer Therapie mit subkutan appliziertem Dalteparin bei Tumorpatienten mit dem kombinierten Endpunkt von VTE-Rezidivrate und schweren Blutungen nicht unterlegen ist. Die Rate an schweren Blutungen unter Edoxaban war höher, hingegen war unter Dalteparin die VTE-Rezidivrate erhöht.

Bei den Blutungskomplikationen zeigte es sich, dass die erhöhte Rate an schweren Blutungen unter Edoxaban im oberen Gastrointestinaltrakt vor allem bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren auftrat.

Somit ist erstmals ein DOAK einem subkutan applizierten LMWH nicht unterlegen. Bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes ist aufgrund der erhöhten Blutungsrate jedoch Vorsicht geboten.

Welche Patienten mit einer tumorassoziierten VTE nun mit LMWH oder Edoxaban und in welcher Dosierung und Dauer therapiert werden, muss weiterhin umfassend beurteilt und individuell entschieden werden.

Literatur: bei der Verfasserin**Korrespondenzadresse:**

Ass. Dr. Viktoria Muster
 Klinische Abteilung für Angiologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
 E-Mail: viktoriamuster@medunigraz.at

Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei übergewichtigen Patienten – *Does size matter?*

K. Gütl

■ Einleitung

Die Prophylaxe und Therapie der venösen Thromboembolie sowie die Insultprophylaxe bei Vorhofflimmerarrhythmie stellen die Hauptindikationen zur Antikoagulation dar. Gemäß den aktuellen Leitlinien gelten die direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) als Therapie der ersten Wahl. Im europäischen Raum stehen die Substanzen Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®) zur Verfügung. Sicherheit und Wirksamkeit der DOAKs wurden in internationalen Zulassungsstudien belegt, dennoch ist die Datenlage zum Einsatz dieser Substanzen bei übergewichtigen Patienten limitiert.

Zum Einsatz der DOAKs bei Übergewicht liegt eine Subgruppenanalyse aus der EINSTEIN-Zulassungsstudie für Rivaroxaban vor. Eine Assoziation zwischen einem erhöhten BMI und einem erhöhten Rezidivrisiko für eine venöse Thromboembolie konnte nicht nachgewiesen werden, ebenso konnte kein vermehrtes Auftreten von schweren sowie klinisch relevanten Blutungsereignissen dokumentiert werden [1]. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte die pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban in einem übergewichtigen Patientengut (> 120 kg) im Vergleich zu Normalgewichtigen. Auch im Rahmen dieser Untersuchung konnten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich maximaler Plasmakonzentration, Halbwertszeit und Faktor-Xa-Aktivität festgestellt werden [2]. Betrachtet man hingegen die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der RELY-Studie für Dabigatran, so zeigte sich hier eine negative Korrelation zwischen den gemessenen Talspiegeln und dem Körpergewicht: im Vergleich zu Normalgewichtigen konnte eine Reduktion des Talspiegels um 21 % verzeichnet werden [3]. Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Apixaban konnte bei Patienten mit einem Körpergewicht > 120 kg eine Reduktion der Halbwertszeit im Vergleich zu Normalgewichtigen nachweisen (8,8 vs. 12 Stunden), die maximale Plasmakonzentration war im Mittel in der Gruppe der Übergewichtigen um 31 % erniedrigt [4].

Der ISTH-Empfehlung zum Einsatz der DOAKs bei Übergewicht aus dem Jahre 2016 zufolge gelten DOAKs in diesem Patientengut anhand der Daten aus den Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien als sicher und effektiv, verwiesen wird jedoch auf die begrenzte Datenlage. Betrachtet man die Gesamtheit der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien, so scheinen die Bedenken einer eventuellen Unterdosierung der DOAKs bei ausgeprägter Adipositas gerechtfertigt. Demzufolge wird von einem Einsatz der DOAKs bei einem BMI > 40 oder einem Körpergewicht > 120 kg generell abgeraten. Wird in diesem Patientengut dennoch eine Antikoagulation mit einem DOAK eingeleitet, ist ein Monitoring mittels Anti-Faktor-Xa-Messungen für die Substanzen Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban und die Bestimmung der

Ecarin-Clotting-Time (ECT) oder einer kalibrierten Thrombinzeit (TZ) für Dabigatran empfohlen. Im Falle einer daraus resultierenden subtherapeutischen Antikoagulation soll von einer Dosissteigerung des DOAK abgesehen und auf eine andere Substanzklasse umgestellt werden [5].

Kürzlich publizierte Real-World-Daten aus dem Dresden-NOAK-Register verweisen hingegen darauf, dass selbst bei Patienten mit einem BMI > 40 keine verminderte Sicherheit und Wirksamkeit unter der Standarddosierung eines DOAK zu erwarten ist [6].

■ Zusammenfassung

Subgruppenanalysen der großen randomisierten Zulassungsstudien der DOAKs konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit im übergewichtigen Patientenkollektiv im Vergleich zu Normalgewichtigen nachweisen. Die klinische Relevanz der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschiede wird kritisch hinterfragt und ist bislang nicht gänzlich geklärt. Für eine Antikoagulation mit einem DOAK bei Patienten mit einem BMI > 40 oder einem Körpergewicht > 120 kg kann keine generelle Behandlungsempfehlung ausgesprochen werden, sollte dennoch mit einem DOAK behandelt werden, ist ein Monitoring zu erwägen. Von einer Dosissteigerung bei insuffizienter Antikoagulation aufgrund von Übergewicht wird abgeraten. Bezüglich des Einsatzes der DOAKs bei Übergewicht ist die Datenlage weiterhin limitiert, rezente Real-World-Beobachtungen konnten jedoch eine gute Eignung der DOAKs auch bei massiver Adipositas aufzeigen.

Literatur:

1. Di Nisio M, Vedovati MC, Riera-Mestre A, et al. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight; A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies. *Thromb Haemost* 2016; 116: 739–46.
2. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 2018–26.
3. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–8.
4. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 908–16.
5. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1308–13.
6. Tittel L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf I, Beyer-Westendorf J. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care – Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol* 2018; 262: 85–91.

Korrespondenzadresse:

Dr. Katharina Gütl
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

■ Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease

Arya S, et al. *Circulation* 2018; 137: 1435–46.

Abstract

Background: Statin dose guidelines for patients with peripheral artery disease (PAD) are largely based on coronary artery disease and stroke data. The aim of this study is to determine the effect of statin intensity on PAD outcomes of amputation and mortality.

Methods: Using an observational cohort study design and a validated algorithm, we identified patients with incident PAD (2003–2014) in the national Veterans Affairs data. Highest statin intensity exposure (high-intensity versus low-to-moderate-intensity versus antiplatelet therapy but no statin use) was determined within 1 year of diagnosis of PAD. Outcomes of interest were lower extremity amputations and death. The association of statin intensity with incident amputation and mortality was assessed with Kaplan-Meier plots, Cox proportional hazards modeling, propensity score-matched analysis, and

sensitivity and subgroup analyses, as well, to reduce confounding.

Results: In 155 647 patients with incident PAD, more than a quarter (28%) were not on statins. Use of high-intensity statins was lowest in patients with PAD only (6.4%) in comparison with comorbid coronary/carotid disease (18.4%). Incident amputation and mortality risk declined significantly with any statin use in comparison with the antiplatelet therapy-only group. In adjusted Cox models, the high-intensity statin users were associated with lower amputation risk and mortality in comparison with antiplatelet therapy-only users (hazard ratio, 0.67; 95% confidence interval, 0.61–0.74 and hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval, 0.70–0.77, respectively). Low-to-moderate-intensity statins also had significant reductions in the risk of amputation and mortality (hazard ratio am-

putation, 0.81; 95% confidence interval, 0.75–0.86; hazard ratio death, 0.83; 95% confidence interval, 0.81–0.86) in comparison with no statins (antiplatelet therapy only), but effect size was significantly weaker than the high-intensity statins ($p < 0.001$). The association of high-intensity statins with lower amputation and death risk remained significant and robust in propensity score-matched, sensitivity, and subgroup analyses.

Conclusions: Statins, especially high-intensity formulations, are underused in patients with PAD. This is the first population-based study to show that high-intensity statin use at the time of PAD diagnosis is associated with a significant reduction in limb loss and mortality in comparison with low-to-moderate-intensity statin users, and patients treated only with antiplatelet medications but not with statins, as well.

Kommentar

Im Rahmen dieser Kohorten-Studie wurden > 150.000 Patienten mit Erstdiagnose PAVK mittels validiertem Algorithmus (ICD-9-Code für PAVK plus mindestens eines der folgenden Kriterien: 2 ABI-Messungen in 14 Monaten, 2 gefäßmedizinische Kontrollen in 14 Monaten, vaskulärer Eingriff) in einer großen Datenbank im Zeitraum von 2003 bis 2014 identifiziert und parallel dazu die Statin-Exposition 6 Monate vor und nach Diagnosestellung erfasst. Als Endpunkte wurden die Amputationsrate und Tod nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,9 Jahren untersucht. Über ¼ der Patienten erhielt keine Statinverordnung und interessanterweise änderte sich dieser Prozentsatz nicht wesentlich zwischen einem frühen (2006–2008) und späten (2012–2014) Beobachtungszeitraum. In der Regressionsanalyse zeigte sich eine signifikante Reduktion von Amputationen und Tod in Patienten mit Hochdosis-

Statin-Exposition (12,4 % der Kohorte) im Vergleich zur Gruppe ohne Statine. Auch bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Statin-Exposition (38,8 %) zum Zeitpunkt der PAVK-Diagnosestellung war ein protektiver Effekt vorhanden, allerdings mit geringerer Effektgröße.

■ Praxisrelevanz

Der große Benefit von Statinen in Hinblick auf Reduktion von Amputationen und Tod bei PAVK wird in dieser Analyse neuerlich unterstrichen und muss immer wieder hervorgehoben werden. Interessant ist auch der eindeutige Vorteil einer Hochdosis-Therapie. Der hohe Prozentsatz von Patienten ohne Verordnung mag amerikanische Verhältnisse widerspiegeln, aber eine fehlende Evaluation der Statin-Therapie mit entsprechender Therapie-Modifikation bei PAVK ist sicher auch im deutschsprachigen Raum weiterhin ein Problem.

■ High-sensitivity cardiac troponin and natriuretic peptide with risk of lower-extremity peripheral artery disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

Matsushita K, et al. *Eur Heart Journal* 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy106>

Abstract

Aims: Cardiac troponin T (cTnT) is suggested as a predictor of amputation in patients with peripheral artery disease (PAD). However, cTnT-PAD association has not been systematically studied in a large study. This study evaluated the association of high-sensitivity cTnT (hs-cTnT) with PAD incidence and also explored whether natriuretic peptide (NT-proBNP), another representative cardiac marker, predicts PAD risk.

Methods and Results: Among 12 288 middle-aged adults, the associations of hs-cTnT and NT-proBNP with incident PAD (hospitalizations with PAD diagnosis or leg revascularization [cases

with rest pain or tissue loss considered as critical limb ischaemia (CLI)]) were quantified with multivariable Cox regression models. The risk discrimination was assessed by c-statistic. During a follow-up over 22 years, 454 participants developed PAD (164 CLI cases). In demographically adjusted models, the highest category of hs-cTnT (≥ 14 vs. < 3 ng/L) and NT-proBNP (≥ 258.3 vs. < 51.5 pg/mL) showed ~8- and 10–20-fold higher risk of PAD and CLI, respectively. Even after adjusting for potential confounders and each other, hazard ratios were greater for CLI than for PAD (7.74 95% confidence interval [95% CI 4.43–13.55] vs. 2.84 [2.02–

4.00] for the highest vs. reference hs-cTnT category and 4.63 [2.61–8.23] vs. 3.16 [2.23–4.49] for the highest vs. reference NT-proBNP category). The addition of these cardiac markers improved c-statistics for CLI.

Conclusions: High-sensitivity cTnT and NT-proBNP were independently associated with incident PAD, particularly its severe form, CLI. Although future studies are warranted to investigate pathophysiological mechanisms behind these associations, our study suggests the usefulness of cardiac markers to identify individuals at high risk of CLI.

Kommentar

Für diese Analyse der prospektiven ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) wurden Daten von über 12.000 Probanden mit der Fragestellung ausgewertet, ob die kardialen Marker Troponin T und natriuretisches Peptid NT-proBNP hilfreich sind, das Risiko für die Entwicklung einer PAVK bzw. kritischen Extremitätenischämie abzuschätzen. Die höchsten Werte für Troponin T und NT-proBNP (≥ 14 ng/l bzw. $\geq 258,3$ pg/ml) waren mit einem ca. 8-fach erhöhten Risiko für das Auftreten einer PAVK assoziiert im Vergleich zu den jeweiligen Referenzwerten. Besonders auffällig war eine noch

stärkere Assoziation mit der Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie. Hier zeigte sich ein 24-fach erhöhtes Risiko bei Probanden mit den höchsten Troponin-T-Werten.

■ Praxisrelevanz

Derzeit spielt eine Bestimmung von kardialen Markern noch keine Rolle zur Evaluierung eines PAVK-Risikos. Interessant ist sicherlich auch die Klärung eines möglichen pathophysiologischen Zusammenhangs.

■ Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial

Edmonds M, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 186–96.

Abstract

Background: Diabetic foot ulcers are serious and challenging wounds associated with high risk of infection and lower-limb amputation. Ulcers are deemed neuroischaemic if peripheral neuropathy and peripheral artery disease are both present. No satisfactory treatment for neuroischaemic ulcers currently exists, and no evidence supports one particular dressing. We aimed to assess the effect of a sucrose octasulfate dressing versus a control dressing on wound closure in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers.

Methods: We did a randomised, double-blind clinical trial (Explorer) in 43

hospitals with specialised diabetic foot clinics in France, Spain, Italy, Germany, and the UK. Eligible participants were inpatients or outpatients aged 18 years or older with diabetes and a non-infected neuroischaemic diabetic foot ulcer greater than 1 cm² and of grade IC or IIC (as defined by the University of Texas Diabetic Wound Classification system). We excluded patients with a severe illness that might lead to them discontinuing the trial and those who had surgical revascularisation in the month before study entry. We randomly assigned participants (1:1) via a computer-generated randomisation procedure (concealed block size two); stratified by study centre and wound area (1–5 cm² and 5–30 cm²), to treatment with either a sucrose octasulfate wound dressing or a control dressing (the same dressing without sucrose octasulfate) for 20 weeks. Both groups otherwise received the same standard of care for a 2-week screening period before randomisation and throughout the 20-week trial. Dressings were applied by nursing staff (or by instructed relatives for some outpatients). Frequencies of dressing changes were decided by the investigator on the basis of the clinical condition of the wound. Patients were assessed 2

2

weeks after randomisation, then monthly until week 20 or occurrence of wound closure. The primary outcome, assessed by intention-to-treat, was proportion of patients with wound closure at week 20. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01717183.

Findings: Between March 21, 2013, and March 31, 2016, we randomly assigned 240 individuals to treatment: 126 to the sucrose octasulfate dressing and 114 to the control dressing. After 20 weeks, wound closure occurred in 60 patients (48%) in the sucrose octasulfate dressing group and 34 patients

(30%) in the control dressing group (18 percentage points difference, 95% CI 5–30; adjusted odds ratio 2.60, 95% CI 1.43–4.73; $p = 0.002$). In both groups, the most frequent adverse events were infections of the target wound: 33 wound infections in 25 (20%) patients of 126 in the sucrose octasulfate dressing group and 36 in 32 (28%) patients of 114 in the control dressing group. Minor amputations not affecting the wound site were also reported in one (1%) patient in the sucrose octasulfate dressing group and two (2%) patients in the control dressing group. Three (2%) patients assigned to the sucrose

octasulfate dressing and four (4%) assigned to the control dressing died, but none of the deaths were related to treatment, procedure, wound progression, or subsequent to amputation.

Interpretation: A sucrose octasulfate dressing significantly improved wound closure of neuroischaemic diabetic foot ulcers without affecting safety after 20 weeks of treatment along with standard care. These findings support the use of sucrose octasulfate dressing as a local treatment for neuroischaemic diabetic foot ulcers.

Funding: Laboratoires Uro Medical.

Kommentar

In der klinischen Studie EXPLORER wurde die Anwendung einer TLC-NOSF-Wundheilungsmatrix gegenüber einer hydroaktiven Wundauflage ohne den Faktor NOSF bei Patienten mit neuro-ischämischen diabetischen Fußulzera verglichen. NOSF steht für Nano-Oligosaccharid-Faktor und soll Matrix-Metalloproteinasen (MMP) hemmen, die in Ulzerawunden im Überschuss vorhanden sind. MMP tragen zum Abbau von Wachstumsfaktoren bei und verzögern so die Wundheilung. Neben den positiven Ergebnissen in Hinblick auf die Heilung neuroischämischer Ulzera muss auch besonders die hohe Qualität des Studiendesigns und der Studiendurchführung

(multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, doppelblind) hervorgehoben werden, was sich auch in der sehr hochwertigen Publikation widerspiegelt. Dadurch wurden sicherlich neue Standards für die Evaluierung von Wundauflagen gesetzt.

Praxisrelevanz

Neuroischämische diabetische Ulzera stellen eine Herausforderung für eine optimale Wundversorgung dar und umso wesentlicher erscheint es, dass auch in diesem Bereich hochwertige klinische Untersuchungen wie die zitierte Explorer-Studie durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

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 $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen 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 **VERSCHREIBUNGS-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 10/2017

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.

Iliakale Seitenastprothese für die Behandlung iliakaler und aorto-iliakaler Aneurysmen

Iliakale Seitenastprothesen (IBD) sollten bei degenerierter Arteria iliaca communis > 18 mm zum Behandlungsstandard werden*

Prim. Dr. Afshin Assadian

Die endovaskuläre Aneurysmreparatur (EVAR) infrarenaler Aortenaneurysmen ist eine fest etablierte Therapie, was sich in der wachsenden Anzahl erhältlicher Produkte sowie in einer nach wie vor zunehmenden Verschiebung von der offenen Reparatur zur EVAR widerspiegelt. Die Begeisterung für EVAR hat jedoch zu einer ungesunden Verlagerung der Indikationen geführt, sodass Patienten außerhalb der Gebrauchsanweisung behandelt wurden, was zu erheblichen Morbiditäten und Mortalitäten führte [1]. Die Mehrzahl der Komplikationen ergab sich aus der Behandlung von Aortenhälsen, die aufgrund der Krankheitsprogression oder von Endoleckagen vom Typ I entweder zu kurz oder zu geschädigt waren. Zur Verbesserung der Haltbarkeit kommen daher in zunehmendem Maß fenestrierte und verzweigte Stentgrafts zum Einsatz, die in erster Linie im gesunden Teil der Aorta abdichten und somit ein langlebiges Verfahren erzielen sollen [2].

Im Gegensatz zu den Bemühungen, gesunde proximale Aortensegmente abzudichten, wird die distale Abdichtzone vernachlässigt. Erkrankte A. iliaca communes werden als geeignete Landezone für EVAR betrachtet und es werden häufig Kompromisse eingegangen, wie sich an der Verfügbarkeit von Produkten mit Durchmessern der iliakalen Grafts von bis zu 24 mm zeigt.

Bedeutend ist, dass aorto-iliakale Aneurysmen bis zu 40 % der behandelten abdominalen Aneurysmen ausmachen und daher einen relevanten Anteil darstellen [3].

Definition einer erkrankten Arteria iliaca communis

Der Durchmesser der erkrankten A. iliaca communis sollte im Zusammenhang mit den Patientencharakteristika und dem Durchmesser „gesunder“ Arterien betrachtet werden. In der Regel hat eine gesunde A. iliaca communis einen Durchmesser von bis zu 1 cm. Eine Dilatation von bis zu 1,5 cm gilt als Ektasie, Dilatationen von > 1,5 cm gelten als Aneurysmen [4]. Diese Definition ist vielleicht zu scharf gefasst, denn die Mehrzahl der A. iliaca communes befinden sich in diesem Bereich, die Durchmesser der Iliakalarterien sollten auch mit den Durchmessern des gesunden Aortenhalbes und der A. iliaca externae verglichen werden. Andere Definitionen, nach denen ein Durchmesser von $\geq 1,7$ cm bei Männern oder $\geq 1,5$ cm bei Frauen zur Ektasie sowie ein Durchmesser von > 2,5 cm zum Aneurysma erklärt wird, sind zu großzügig [5].

Strategien zur Behandlung aneurysmatischer Iliakalarterien

In Anbetracht der oben genannten Definitionen ist es praktisch unmöglich, eine Gefäßprothese in einer gesunden A. iliaca communis zu platzieren. In der Praxis würde man eine distale Landezone ohne Verkalkung oder Thrombus von > 25 mm Länge und < 16 mm Durchmesser als geeignet für gute Langzeitergebnisse betrachten. Bei Iliakalarterien < 16 mm im Vergleich zu größeren A. iliaca communes zeigen die Daten nach EVAR eine deutlich langsamere Progression der Krankheit (und damit der Dilatation) [6]. Und doch gelten A. iliaca communes bis zu einem Durchmesser von 20 mm als geeignete Landezone – möglicherweise auf Kosten der Langzeitergebnisse. Andere Operateure führen eine Coil-Embolisation der A. iliaca internae durch und weiten die Landezone auf die A. iliaca externa aus [7].

Im Vergleich zu Techniken zur Erhaltung der A. iliaca internae führt dies zu einem deutlich höheren Auftreten einer *Claudatio glutealis* [7] sowie potenziell tödlicher Komplikationen nach EVAR wie etwa eine ischämische Kolitis. Besonders bei komplexen Anatomien mit 2 durchgängigen A. iliaca internae und einer prominenten A. mesenterica inferior kann es fatal sein, beide A. iliaca internae zu opfern.

Die ideale Option zur Behandlung von Aortenaneurysmen besteht darin, zur Wahrung der Lebensqualität möglichst viele Seitenarterien zu erhalten und den Endograft in einem gesunden Teil des Gefäßbettes zu platzieren, was für zuverlässige Langzeitergebnisse sorgt (Abb. 1–3). Verzweigte Iliakalprothesen (IBD) sind eine effektive und praktische Lösung, die diese Kriterien erfüllen. Da gewünschte proximale und distale Durchmesser und Längen stark variieren, sind Standardlösungen, die den Erhalt abgehender Arterien und ideale Endograft-Landungszonen berücksichtigen, erforderlich, um eine beschleunigte Behandlung aorto-iliakaler Aneurysmen zu ermöglichen. Wünschenswert sind auch spezielle Stentgrafts, die auf das Zweiggefäß und den Graft abgestimmt sind. Da sich die Bildgebung und die Kenntnisse in endovaskulären Techniken weiterentwickelt haben, sollte die zusätzliche Platzierung einer verzweigten Iliakalprothese in einem Standardfall nicht länger als 20 Minuten dauern und somit eine Implantation unter Lokalanästhesie ermöglichen, wie dies bei allen standardmäßigen EVAR-Verfahren der Fall sein sollte. Technisch gesehen ist für eine erfolgreiche Implantation ein Innenlumen von > 18 mm erforderlich. Zugangsgefäße, die für eine normale EVAR geeignet sind, reichen auch aus, um das Einsetzen einer verzweigten Iliakalprothese zu ermöglichen. A. iliaca communes, die diese Kriterien erfüllen, sollten im Interesse der Patientensicherheit und der Langlebigkeit einer EVAR mit einer verzweigten Iliakalprothese behandelt werden.

Der E-liac Stentgraft von JOTEC

Von allen derzeit erhältlichen Standardprodukten verfügt der E-liac Stentgraft von der JOTEC GmbH über die größte Auswahl an proximalen und distalen Durchmessern und Längen. Nach unserer Erfahrung ermöglicht das flexible

*Dieser Artikel wurde mit Genehmigung von BMC Today aus der englischen Originalversion, erschienen in Endovascular Today Europe 2015; Vol. 3, No. 7; 24–5, übersetzt.

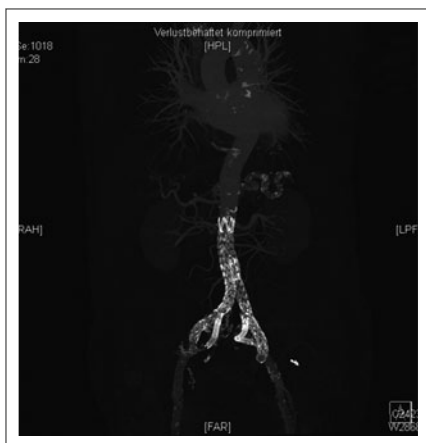


Abbildung 1: Bi-iliakales Aneurysma, behandelt mit einem abdominalen Stentgraft (E-tegra, JOTEC GmbH), einer verzweigten Iliakalprothese (E-liac, JOTEC GmbH) sowie einem Überbrückungsstent (E-ventus BX, JOTEC GmbH).

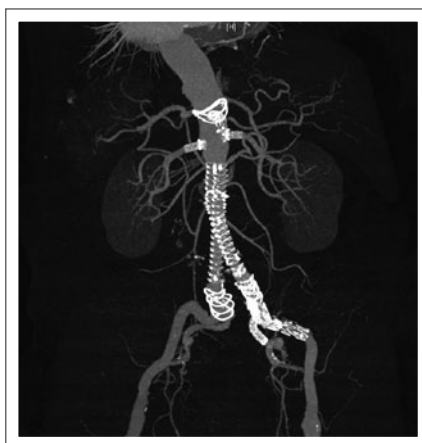


Abbildung 2: Aorto-iliakales Aneurysma, behandelt mit einem fenestrierten Graft (Vascutek, a Terumo Company) sowie einer verzweigten Iliakalprothese (E-liac, JOTEC GmbH).

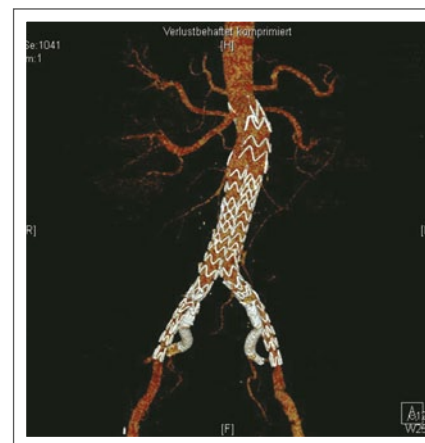


Abbildung 3: Bi-iliakale Aortenaneurysmen, behandelt mit einer Kombination aus abdominellem Stentgraft und E-liac Stentgraft sowie dem E-ventus BX (beides JOTEC GmbH) als Überbrückungsstent.

Stentgraftdesign eine gute Anpassung an die Gefäßform, was das Risiko eines Abknickens bei verwinkelten Anatomien minimiert. Das 18F-Einführsystem ist für Crossover-Manöver geeignet und lässt sich einfach bedienen. Der E-liac Stentgraft kann zudem mit dem ballonexpandierbaren Stentgraft E-ventus BX (JOTEC GmbH) verwendet werden; dieser ist in unserer Praxis vorteilhaft gegenüber selbstexpandierbaren Stentgrafts, die sich mit der A. iliaca interna verbinden und diese abdichten. Schließlich sind speziell angefertigte Stentgrafts, die auf dem E-liac Stentgraft basieren, in der Regel innerhalb von 3 Wochen nach Einreichung der CT-Scans erhältlich, was die Behandlung eines noch größeren Spektrums von Krankheiten ermöglicht.

Die Bedeutung der Rückerstattung von Prothesen mit Seitenästen

Eines der wesentlichen Probleme, die die breite Anwendung dieser Produkte behindern, ist das Fehlen einer angemessenen Rückerstattung auf internationaler Ebene. Die Gesamtkosten für den Graft sowie zusätzliche Drähte, Stents, Katheter und Schleusen können je nach Gesundheitssystem und Fallkomplexität

zwischen EUR 5000,- und EUR 10.000,- liegen. Dieses Thema muss in Angriff genommen werden, um eine wichtige und nützliche Behandlungsstrategie als Goldstandard für aorto-iliakale Aneurysmen zu etablieren.

Schlussfolgerung

Verzweigte Iliakalprothesen sind ein wichtiges Werkzeug zur Verbesserung der Sofort- und Langzeitergebnisse von EVAR. Durch den Einsatz dieser Prothesen kann unter Erhalt der hypogastischen Perfusion eine gesunde distale Landezone erreicht werden.

Literatur:

1. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation* 2011; 123: 2848–855.
2. Bakoyiannis CN, Economopoulos KP, Georgopoulos S, et al. Fenestrated and branched endografts for the treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms: a systematic review. *J Endovasc Ther* 2010; 17: 201–9.
3. Ghosh J, Murray D, Paravastu S, et al. Contemporary management of aorto-iliac aneurysms in the endovascular era. *Eur J Vasc Endovasc Ther* 2009; 37: 182–8.
4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular

Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine [published erratum appears in *Circulation* 2010;122:e410]. *Circulation* 2010; 121: e266–369.

5. Khosa F, Krinsky G, Macari M, et al. Managing incidental findings on abdominal and pelvic CT and MRI, part 2: white paper of the ACR Incidental Findings Committee II on vascular findings. *J Am Coll Radiol* 2013; 10: 789–94.

6. Falkensammer J, Haikam AG, Oldenburg AW, et al. Natural history of the iliac arteries after endovascular abdominal aortic aneurysm repair and suitability of ectatic iliac arteries as a distal sealing zone. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 619–24.

7. Verzini F, Parlani G, Romano G, et al. Endovascular treatment of iliac aneurysm: concurrent comparison of side branch endograft versus hypogastric exclusion. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1154–61.

Korrespondenzadresse:

Prim. PD Dr. Afshin Assadian
Abteilung für Gefäß- und Endovaskularchirurgie
Wilhelminenspital Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: afshin_assadian@yahoo.de

Weitere Informationen:

JOTEC GmbH, a fully owned subsidiary of CryoLife, Inc.
Lotzenäcker 23
D-72379 Hechingen
www.jotec.com

Praluent® (Alirocumab) reduzierte bei Hochrisikopatienten das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant und ist assoziiert mit einer Reduktion der Mortalität

- Die Studie ODYSSEY OUTCOMES hat ihren primären Endpunkt erreicht und gezeigt, dass Hochrisikopatienten, die Praluent® (Alirocumab) zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statintherapie erhielten, signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse erfuhren als Patienten, die nur eine maximal tolerierte Statintherapie erhielten.
- Zum ersten Mal zeigte das Hinzufügen einer lipidsenkenden Therapie zusätzlich zu maximal tolerierten Statinen eine reduzierte Sterblichkeit jedweder Ursache.
- Besonders ausgeprägt war der beobachtete Effekt bei Patienten, die ein hohes Risiko für ein weiteres Ereignis haben und deren LDL-C-Level zu Studienbeginn trotz maximal tolerierter Statintherapie bei 100 mg/dl oder darüber lag. In dieser Gruppe reduzierte Praluent® das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 24 % und ist assoziiert mit einem um 29 % reduzierten Risiko für Tod jedweder Ursache.
- In dieser Langzeitstudie mit 18.924 Patienten war das Sicherheitsprofil von Praluent® konsistent mit dem früherer Studien. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals Inc. gaben bekannt, dass die Studie ODYSSEY OUTCOMES ihren primären Endpunkt erreicht hat. Die Studie zeigte, dass Praluent® das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) bei Patienten, die kürzlich ein akutes Koronarsyndrom (ACS) wie einen Herzinfarkt erlitten hatten, signifikant reduzierte. Die Ergebnisse der Studie wurden am 10. März 2018 im Rahmen einer Late-Breaker-Session bei der Wissenschaftlichen Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC.18) in Orlando, Florida, USA, präsentiert und sind hier verfügbar.

Zu den wichtigsten Ergebnissen gehören:

- Beim primären Endpunkt reduzierte Praluent® das Gesamtrisiko für MACE um 15 % (Hazard Ratio [HR] = 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,78–0,93; $p = 0,0003$). Der kombinierte Endpunkt MACE erfasste Patienten mit einem Herzinfarkt, einem ischämischen Schlaganfall, Tod bedingt durch koronare Herzkrankheit (KHK) sowie Patienten mit einer instabilen Angina pectoris, die stationär behandelt werden musste.
- Praluent® ist assoziiert mit einem geringeren Risiko für die Gesamterblichkeit (Tod jedweder Ursache) (HR = 0,85; 95%-KI: 0,73–0,98; nominaler p -Wert = 0,026). Außer-

dem war die Rate an KHK-bedingten Todesfällen numerisch geringer (HR = 0,92; 95%-KI: 0,76–1,11; $p = 0,38$).

- In einer präspezifizierten Analyse zeigte sich bei Patienten mit LDL-C-Spiegeln ≥ 100 mg/dl ein ausgeprägter Effekt von Praluent® mit einer Reduktion der MACE um 24 % (HR = 0,76; 95%-KI: 0,65–0,87). Eine Post-hoc-Analyse dieser Gruppe ergab ein um 29 % geringeres Risiko für Tod jedweder Ursache (HR = 0,71; 95%-KI: 0,56–0,90).
- Diese oben beschriebene Analyse schließt die Ergebnisse von 730 Patienten (8 %) der Praluent®-Gruppe ein, die weiterhin im Praluent®-Arm ausgewertet wurden, obwohl die aktive Praluent®-Therapie dem Protokoll gemäß wegen anhaltender LDL-C-Messwerte unter 15 mg/dl beendet wurde.
- Etwa 75 % der Patienten im Praluent®-Behandlungsarm bekamen eine Dosierung von 75 mg.
- Es gab keine neuen Sicherheitssignale in der Studie. Reaktionen an der Injektionsstelle traten in der Praluent®-Gruppe häufiger auf als in der Gruppe, die nur eine maximal tolerierte Statintherapie erhielt (3,8 % Praluent®; 2,1 % Placebo). Es gab keinen Unterschied bei neurokognitiven Ereignissen (1,5 % Praluent®; 1,8 % Placebo) oder beim Auftreten von Diabetes (9,6 % Praluent®; 10,1 % Placebo).

„Diese Studie war konsistent mit früheren Statinstudien, die den größten Benefit bei Patienten mit höheren Cholesterinspiegeln zu Behandlungsbeginn zeigten,“ sagte George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., President and Chief Scientific Officer, Regeneron. „Viele Patienten, die kürzlich einen Herzinfarkt oder ein anderes koronares Ereignis überlebt haben, sind nicht in der Lage, ein LDL-Cholesterinziel von unter 100 mg/dl zu erreichen und haben wegen ihres erhöhten Risikos für ein weiteres Ereignis einen dringenden Bedarf an neuen therapeutischen Optionen. Jene Patienten, die Praluent® zusätzlich zu maximal tolerierten Statinen erhielten, erfuhren in dieser Studie eine wichtige Verminderung ihres Risikos.“

„Nicht alle Patienten mit einer Herzkrankung sind gleich. Durch diese Studie waren wir in der Lage, Hochrisikopatienten zu identifizieren, die trotz optimaler Statintherapie immer noch einen dringenden Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen haben,“ sagte Elias Zerhouni, M.D., President, Global R&D, Sanofi. „Mit nahezu 90 % der Patienten, die in dieser Studie eine hoch-intensive Statintherapie erhielten, zeigen die Daten, dass uns ein personalisierter Therapieansatz im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen bei der Behandlung von Hochrisikopatienten voranbringen kann.“

Über ODYSSEY OUTCOMES

ODYSSEY OUTCOMES ($n = 18.924$) untersuchte den Effekt von Praluent® auf das Auftreten von MACE bei Patienten, die 1 bis 12 Monate (Median 2,6 Monate) vor Studieneinschluss ein ACS hatten, und die bereits eine maximal tolerierte Statindosis erhielten. Alle Patienten bekamen randomisiert Praluent® ($n = 9462$) oder Placebo ($n = 9462$) und wurden im Durchschnitt (Median) 2,8 Jahre behandelt; einige Patienten sogar bis zu 5 Jahre. Etwa 90 % der Patienten erhielten eine hoch-intensive Statintherapie.

Die Studie wurde designt, um unter Anwendung von zwei unterschiedlichen Praluent®-Dosierungen (75 mg und 150 mg) die LDL-C-Level der Patienten zwischen 25 und 50 mg/dl zu halten. Mit Praluent® behandelte Patienten begannen in der Studie mit 75 mg jede zweite Woche und wechselten auf 150 mg jede zweite Woche, falls ihre LDL-C-Spiegel oberhalb von 50 mg/dl (n = 2615) blieben. Einige Patienten, die auf 150 mg wechselten, wurden auf 75 mg rückumgestellt, wenn ihr LDL-C unter 25 mg/dl fiel (n = 805). Patienten, deren LDL-C-Spiegel unter der 75-mg-Dosis bei zwei aufeinander folgenden Messungen unter 15 mg/dl lag (n = 730), beendeten für den Rest der Studie die aktive Praluent®-Therapie.

Über Praluent® (Alirocumab)

Praluent® hemmt die Bindung von PCSK9 (Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) an den LDL-Rezeptor und erhöht damit die Anzahl der verfügbaren LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche. Dadurch wird der LDL-C-Spiegel im Blut gesenkt. Der Einsatz von Praluent® um das Risiko von MACE zu reduzieren ist Gegenstand wissen-

schaftlicher Forschung und wurde bisher nicht von einer Zulassungsbehörde geprüft.

Praluent® ist in mehr als 60 Ländern weltweit zugelassen, darunter die USA, Japan, Kanada, die Schweiz, Mexiko, Brasilien und die Europäische Union (EU).

Praluent® ist in den Vereinigten Staaten zusätzlich zu einer Diät und maximal tolerierter Statintherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) oder klinischen arteriosklerotischen kardiovaskulären Krankheiten (ASCVD), die einer zusätzlichen Senkung des LDL-C bedürfen, zugelassen.

In der EU ist Praluent® zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer Diät: a) in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie die LDL-C-Zielwerte

nicht erreichen oder b) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind, zugelassen.

▼ 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.

Die **Fachinformation** für Praluent® (Stand November 2017) in Österreich finden Sie unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH Österreich

Mag. Sabine Lang

Head of Communication

SATURN-Tower

A-1220 Wien,

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail: sabine.lang@sanofi.com

SAATALL 18.03.0146

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung 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

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 23

* 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