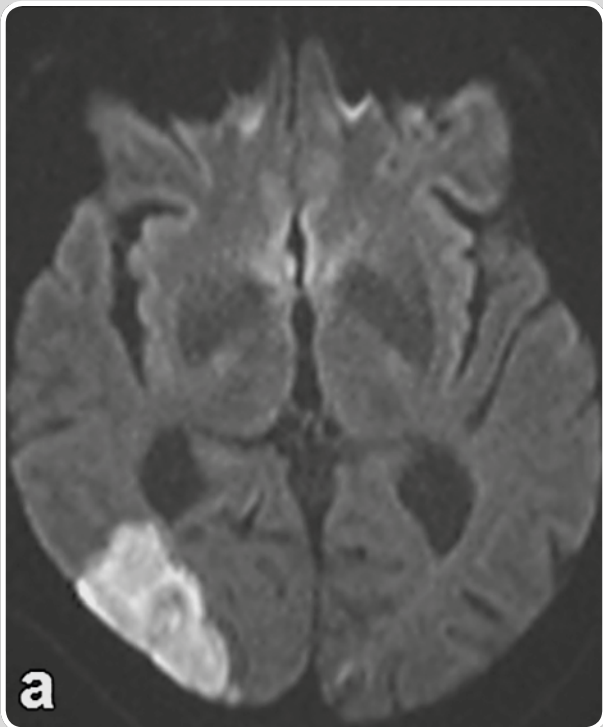


Gefäßmedizin

Zeitschrift für

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



Neurologische Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms

T. Seifert-Held

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers

K. Mayer-Pickel

RUBRIKEN

News-Screen

Pharma-News

Medizintechnik

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



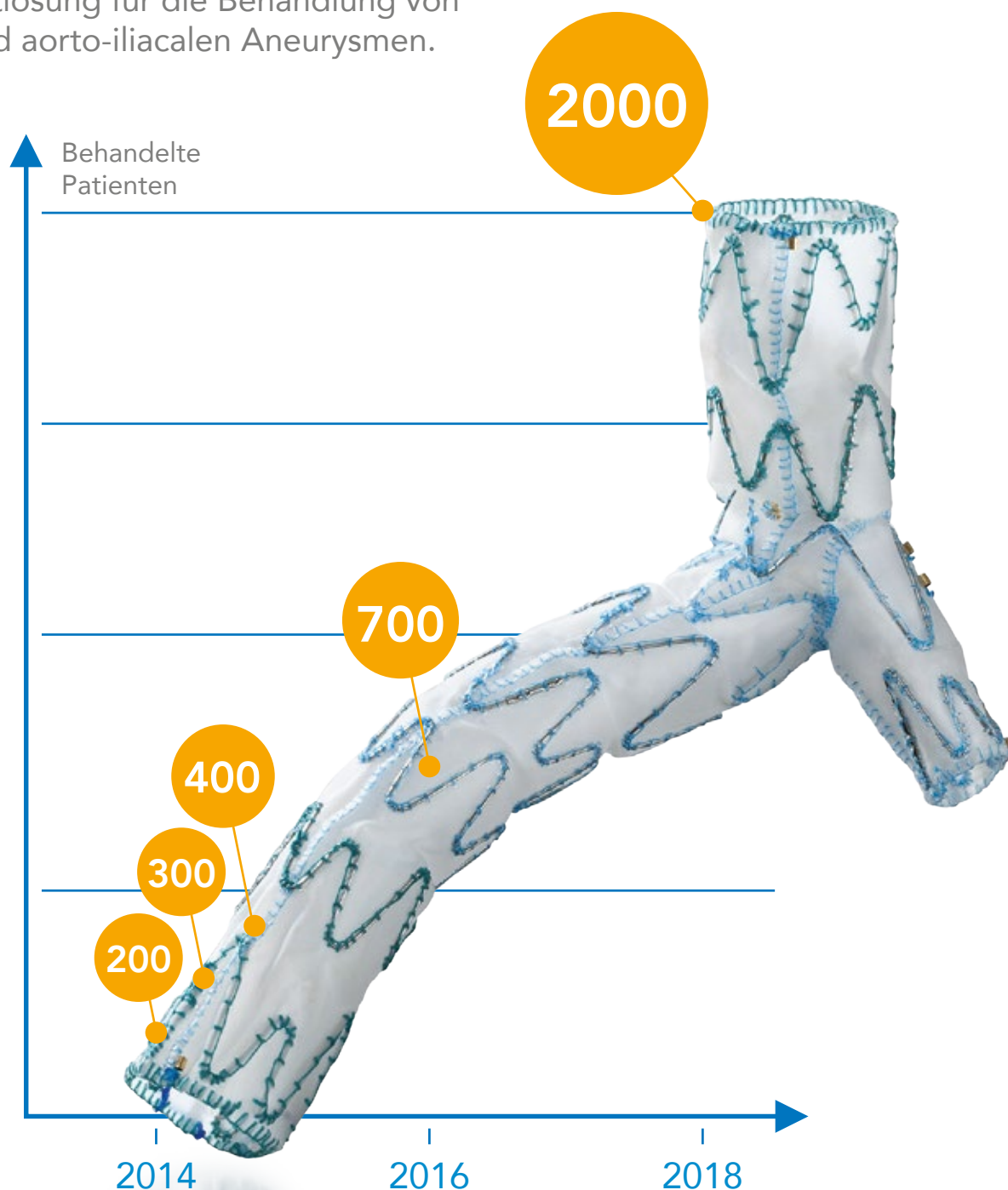
www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/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 Neurologische Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms**
T. Seifert-Held
- 9 Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers**
K. Mayer-Pickel

Rubriken

- 14 News-Screen**
- 18 Pharma-News**
- 19 Medizintechnik**
- 23 Hinweise für Autoren**

Titelbild: Magnetresonanztomographie (diffusionsgewichtete Sequenz) zerebraler ischämischer Insulte bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. a): 42-jähriger Patient mit Territorialinfarkt. Aus: Seifert-Held, Neurologische Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms, Abb 1a, S. 7.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland 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 ent-
haltenen 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.

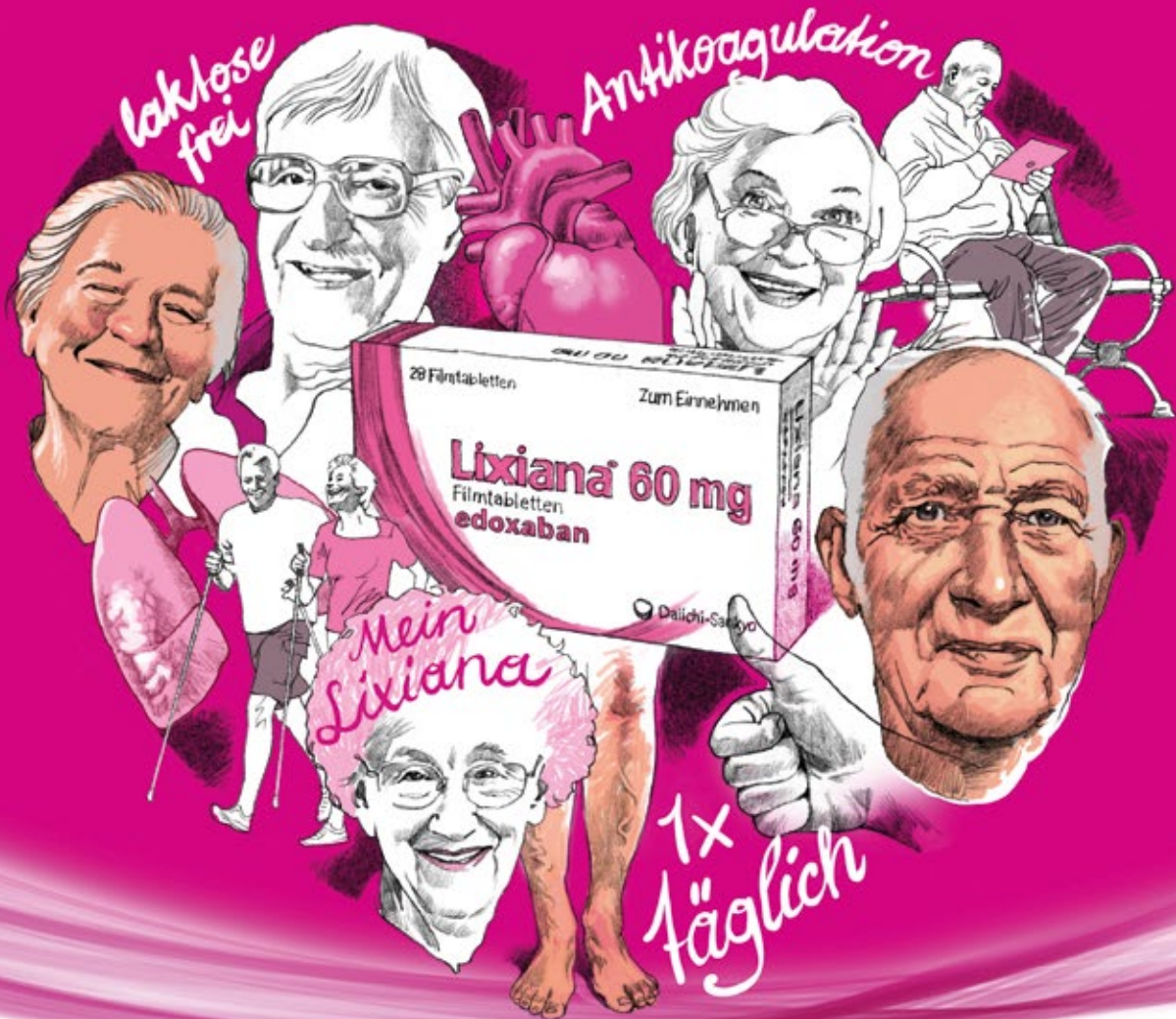
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und Mar-
kenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt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

Sagen Sie JA zur Schlaganfallprophylaxe!



Vorhofflimmern führt zu einem bis zu 5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko Ihrer Patienten.*

Sagen Sie ja zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.**

Lixiana®. Weil jedes Ereignis eines zuviel ist.


Lixiana®
edoxaban

* Boll et al., Review, Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century, Int J of Card 167(2013)1807–1824

** und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe unserer Zeitschrift beschäftigt sich wieder mit unterschiedlichen Aspekten der Gefäßmedizin mit einem Schwerpunkt auf Gerinnungsthemen.

Im ersten Teil unserer Zeitschrift finden Sie diesmal einen Übersichtsartikel zum Thema „Neurologische Manifestationsformen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms“. In diesem Artikel geht **PD Dr. Thomas Seifert-Held**, MBA, von der Universitätsklinik für Neurologie Graz auf Diagnostik und Therapie dieses seltenen, aber klinisch relevanten Syndroms ein.

Im zweiten Schwerpunktartikel berichtet **Dr. Karoline Mayer-Pickel** von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz über das „Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers“. Aktuelle Diagnosekriterien werden ebenso besprochen wie auch unterschiedliche Therapiealgorithmen vorgestellt.

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

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen

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

Neurologische Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms

T. Seifert-Held

Kurzfassung: Arterielle und venöse thrombotische Ereignisse stellen die hauptsächliche Manifestation des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms in der Neurologie dar. Eine Assoziation von Antiphospholipid-Antikörpern mit kognitiven Einschränkungen, choreatiformen Bewegungsstörungen, Krampfanfällen, Kopfschmerz und transverser Myelitis wird auch postuliert. Zuverlässige epidemiologische Angaben über die Häufigkeit des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms als Ursache eines zerebralen arteriellen thrombotischen Ereignisses gibt es nicht.

Nach den Erfahrungen an der Universitätsklinik für Neurologie Graz kann davon ausgegangen werden, dass bei 1 % aller Patientinnen und Patienten mit zerebralem ischämischem

Insult oder transitorischer ischämischer Attacke ein primäres oder sekundäres Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom die Ursache ist. Die orale Antikoagulation ist Mittel der Wahl zur Rezidivprophylaxe.

Schlüsselwörter: Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, zerebraler ischämischer Insult, transitorische ischämische Attacke (TIA)

Abstract: Neurological Manifestation of Antiphospholipid Antibody Syndrome. Arterial and venous thrombosis is a major manifestation of antiphospholipid antibody syndrome in neurology. Antiphospholipid antibodies are also reported to be associated with cognitive impair-

ment, chorea, seizures, headache and transverse myelitis. There is no epidemiological data about the prevalence of the antiphospholipid antibody syndrome as a cause of cerebral artery occlusion. Data obtained from the Department of Neurology of the Medical University of Graz suggests that about 1% of all ischemic stroke or transitory ischemic attack cases are due to a primary or secondary antiphospholipid antibody syndrome. Anticoagulation is used for secondary prophylaxis. *Z Gefäßmed* 2018; 15 (4): 6–8.

Key words: antiphospholipid antibody syndrome, ischemic stroke, transitory ischemic attack (TIA)

■ Einleitung

Neurologische Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms umfassen hauptsächlich arterielle und venöse thrombotische Ereignisse wie den ischämischen Insult, die transitorische ischämische Attacke (TIA) und die Sinusvenenthrombose. Für einige nicht-thrombotische neurologische Symptome wird eine Ursache-Wirkungs-Beziehung mit Antiphospholipid-Antikörpern vermutet. In Einzelfallberichten oder Kleinserien wird eine Assoziation von Antiphospholipid-Antikörpern mit kognitiven Einschränkungen, choreatiformen Bewegungsstörungen, Krampfanfällen, Kopfschmerz und transverser Myelitis beschrieben [1–4].

■ Zerebraler ischämischer Insult und TIA

Pathophysiologisch bewirkt die Bindung von Antiphospholipid-Antikörpern an Beta2-Glykoprotein I auf Zelloberflächen eine Aufregulation prothrombotischer Adhäsionsmoleküle, eine Unterdrückung des Tissue-Factor-Inhibitors und des Proteins C sowie eine Aktivierung von Komplement [5]. Thrombozyten und neutrophile Granulozyten spielen eine Schlüsselrolle in der Interaktion von Antiphospholipid-Antikörpern mit Endothelzellen [5]. Mikrothrombotische Gefäßverschlüsse werden auch auf eine Aktivierung des mTOR- („mechanistic target of rapamycin“-) Signalwegs in Endothelzellen zurückgeführt [5].

Für die Diagnose eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms und eine mögliche Ursache-Wirkungs-Beziehung mit zerebralen thrombotischen Ereignissen müssen Antikörper im Verlauf von > 3 Monaten persistierend nachweisbar sein. Es hat sich gezeigt, dass der nur einmalige Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern nicht prädiktiv für das Auftreten eines

Rezidivs eines ischämischen Insults ist [6]. Der ischämische Insult aufgrund eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms kann sich sowohl als Territorialinfarkt als auch in Form multipler kleinfleckförmiger ischämischer Areale manifestieren und ist in seinem magnetresonanztomographischen Bild nicht von einem Insult anderer Ätiologie unterscheidbar (Abb. 1).

Es gibt keine epidemiologischen Studien über die Häufigkeit zerebraler ischämischer Ereignisse, die durch Antiphospholipid-Antikörper verursacht werden. Eine Meta-Analyse im Jahr 2013 ergab das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern bei 13,5 % der Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA jeglichen Alters und ohne Berücksichtigung anderer für eine zerebrale Ischämie ätiologischer Faktoren [7]. Eine tatsächliche Assoziation von Antiphospholipid-Antikörpern mit zerebraler Ischämie ist eher bei jüngeren Patienten ohne klassische zerebrovaskuläre Risikofaktoren gegeben. Unter den seit dem Jahr 2005 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz stationär betreuten annähernd 12.000 Patienten mit zerebralem ischämischem Insult oder TIA fanden sich 12 Pat. (1 %), 6 Frauen und 6 Männer, im Alter < 60 Jahren mit einem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom als Ursache des zerebralen ischämischen Ereignisses.

■ Besondere Aspekte für betroffene Frauen

Die gynäkologischen Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms werden im zweiten Beitrag dieses Heftes beschrieben. Nach gynäkologischer Manifestation eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms ist das Risiko für zerebrale ischämische Ereignisse erhöht [8]. Nach stattgehabtem zerebralem ischämischen Insult steigt das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen [9]. Für Frauen < 50 Jahren erhöhen hormonelle Kontrazeptiva oder Rauchen das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult bei Nachweis von Lupus-Antikoagulans beträchtlich [10].

Unter den seit 2005 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz betreuten Patienten mit Antiphospholipid-Antikörper-

Eingelangt und angenommen am 19. Juni 2018; Pre-Publishing Online: 12. Juli 2018

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Seifert-Held, MBA, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22; E-Mail: thomas.seifert@medunigraz.at

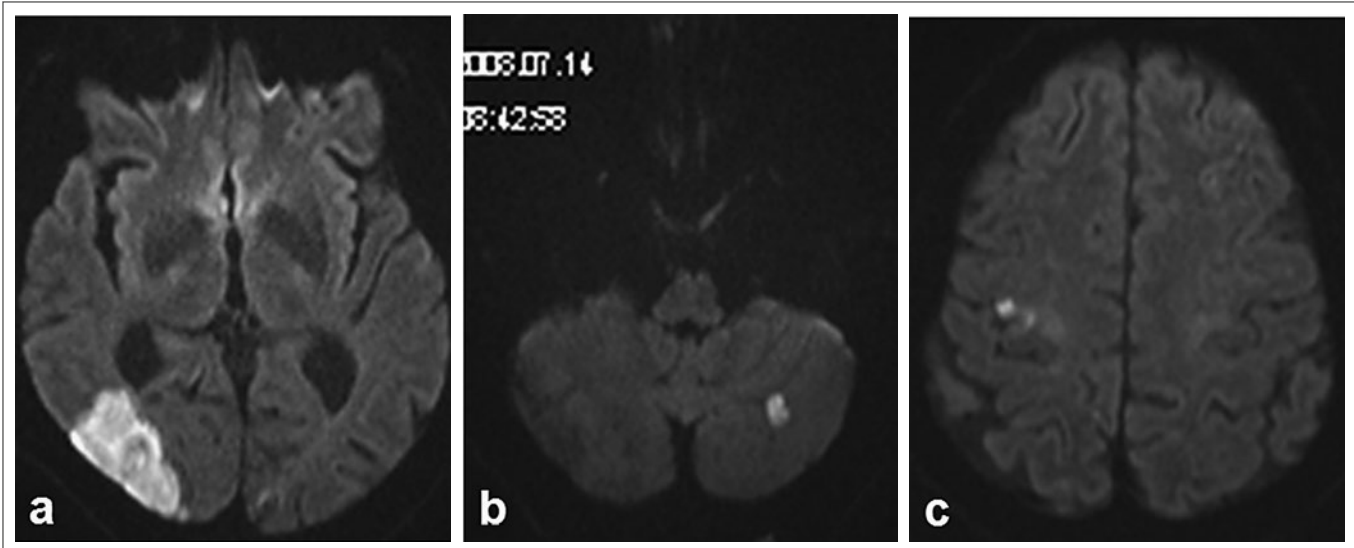


Abbildung 1: Magnetresonanztomographie (diffusionsgewichtete Sequenz) zerebraler ischämischer Insulte bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. **a):** 42-jähriger Patient mit Territorialinfarkt; **b, c):** 46-jähriger Patient mit multiplen kleinfleckförmigen ischämischen Infarktaren. Mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Univ.-Prof. Dr. H. Deutschmann, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz.

Syndrom und zerebralem ischämischem Insult finden sich beide Geschlechter gleich häufig. Bei zwei Patientinnen bestand jedoch als Grunderkrankung ein systemischer *Lupus erythematoses* (SLE). Von dieser Erkrankung sind überwiegend Frauen betroffen [11], bei 30–40 % der Patienten mit SLE finden sich Antiphospholipid-Antikörper [12]. Patienten mit SLE haben generell ein 2-fach erhöhtes Risiko für zerebrale ischämische Ereignisse, im Alter < 50 Jahren ist dieses sogar um das 5–20-Fache erhöht [13].

■ Therapie und Prophylaxe

Die Akuttherapie des ischämischen Insults aufgrund eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms unterscheidet sich nicht von der Therapie eines Insults anderer Ätiologie [14]. Zur Primärprophylaxe arterieller thrombotischer Ereignisse bei persistierend nachweisbaren Antiphospholipid-Antikörpern wird Acetylsalicylsäure empfohlen [15]. Die Rezidivprophylaxe zerebraler ischämischer Ereignisse aufgrund eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms erfolgt mit Vitamin-K-Antagonisten. Der INR-Zielbereich und die evtl. Zugabe eines Thrombozytenfunktionshemmers sind von der individuellen Situation abhängig. Bei Unverträglichkeit oder instabiler Gerinnungseinstellung werden die neuen direkten oralen Antiko-

agulantien empfohlen [16]. Kontrollierte Studien über direkte orale Antikoagulantien für Patienten mit Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom sind noch nicht abgeschlossen [17, 18]. Für nicht-thrombotische neurologische Manifestationen finden sich in der Literatur Berichte über die Anwendung von Immunsuppression und Antikoagulation [1, 19].

■ Relevanz für die Praxis

- Der zerebrale ischämische Insult und die transitorische ischämische Attacke (TIA) sind mögliche Manifestationen eines primären oder sekundären Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms.
- Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen zerebraler Ischämie und Antiphospholipid-Antikörpern besteht in erster Linie bei jüngeren Patientinnen und Patienten ohne klassische zerebrovaskuläre Risikofaktoren.
- Für Frauen ist die Assoziation mit Schwangerschaftskomplikationen zu berücksichtigen.
- Zur Rezidivprophylaxe werden orale Antikoagulantien angewendet.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018; 27: 1404–14.
2. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 548–60.
3. Hawro T, Bogucki A, Krupinska-Kun M, Maurer M, Wozniacka A. Intractable headaches, ischemic stroke, and seizures are linked to the presence of anti-beta2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015; 10: e0119911.
4. Homayoon N, Schwingenschuh P, Hofer E, Katschnig-Winter P, Schmidt R. Anticardiolipin antibodies are associated with cognitive dysfunction in stroke-free individuals. *Eur J Neurol* 2014; 21: 427–32.
5. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 2010–21.
6. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–84.
7. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1869–73.
8. Drozdinsky G, Hadar E, Shmueli A, Gabbay-Benziv R, Shiber S. Obstetric antiphospholipid syndrome and long term arterial thrombosis risk. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 371–5.
9. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Schneider M. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study. *Lupus* 2012; 21: 1183–9.
10. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 998–1005.
11. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1082–9.
12. Unlu O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2016; 3: 75–84.

13. Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, Arkema EV. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open* 2015; 1: e000168.
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.
15. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 281–91.
16. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 685–96.
17. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 2016; 25: 301–6.
18. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 239–47.
19. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 464–71.

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers

K. Mayer-Pickel

Kurzfassung: Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS) ist charakterisiert durch das Auftreten von arteriellen und/oder venösen Thrombosen bzw. geburtshilflichen Komplikationen sowie dem 2-maligen Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (*Lupus anticoagulans*, Antikardiolipin-Antikörper, anti- β 2-Glykoprotein-Antikörper). Geburtshilfliche Manifestationen können in allen 3 Trimestern auftreten mit rezidivierenden (habituellen) Aborten bis zur 10. Schwangerschaftswoche, Spätaborten bzw. einem intrauterinen Fruchttod ab der 10. Schwangerschaftswoche sowie einer Präeklampsie, die sich insbesondere beim APS bereits in einem frühen Gestationsalter – teilweise sogar vor der 24. Schwangerschaftswoche und damit vor der Lebensfähigkeit – präsentieren kann.

Die Basistherapie des APS besteht aus Aspirin (T-ASS 100–150 mg/d) und Heparin (Enoxiparin/Lovenox) ab der Frühschwangerschaft. Leider kann es bei bis zu 30 % der Frauen trotz dieser Therapie zu Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft kommen. In diesen Fällen ist der Einsatz anderer Therapieoptionen wie intravenöse Immunglobuline, Kortison oder Hydroxychloroquin anzudenken.

Entscheidend für ein optimales maternales und neonatales Outcome ist ein prophylakti-

sches Management im Sinne eines „*prepare for pregnancy*“ mit einer Vorstellung – in manchen Fällen bereits präkonzeptionell – in einem Perinatalzentrum mit Risikostratifizierung, Aufklärung über etwaige Komplikationen und der Erstellung eines Behandlungsplans. Während der Schwangerschaft sollten engmaschige Kontrollen mit Beurteilung von fetalem Wachstum und Entwicklung sowie Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio zur frühzeitigen Erkennung einer Präeklampsie erfolgen.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Präeklampsie, Aspirin, niedermolekulares Heparin

Abstract: The Antiphospholipid Syndrome – the Obstetric Point of View: The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease and is characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies/ACLA, lupus anticoagulans/LA and anti- β 2-glycoprotein) in the maternal circulation. These antibodies are associated with arterial and/or venous thromboses and with adverse obstetric outcome such as early and recurrent fetal loss, preeclampsia (PE), intrauter-

ine growth restriction (IUGR) and intrauterine fetal death (IUFD). APS occurs isolated as primary APS or combined with other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE) or Raynaud disease. APS is characterized by a broad clinical spectrum, ranging from non-criteria manifestations such as livedo reticularis, thrombocytopenia or skin ulcers to the classical pregnancy morbidities and vascular events. The basic treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy is low-dose aspirin (LDA) and low-molecular-weight-heparin (LMWH); unfortunately, up to 30% of women suffer from adverse obstetric outcome despite treatment. Several treatment options such as corticosteroids, intravenous immunoglobulins or hydroxychloroquine for refractory obstetric APS have been proposed.

Regular controls from beginning of pregnancy with survey of fetal weight and development and measurement of sFlt-1/PIGF-ratio for an early detection of preeclampsia might improve the maternal and neonatal outcome. **Z Gefäßmed 2018; (4): 9–13.**

Key words: pregnancy, antiphospholipid syndrome, preeclampsia, aspirin, low-molecular-weight-heparin/LMWH

■ Einleitung

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS) ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen und wurde 1983 von Graham Hughes erstmals beschrieben [1]. Definiert wird es durch das Auftreten von venösen und/oder arteriellen Thrombosen bzw. Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft (Tab. 1) sowie dem 2-maligen Nachweis von mindestens einem Antiphospholipid-Antikörper (aPL). Zu den aPL, welche derzeit in den Sydney-Kriterien inkludiert sind, zählt man *Lupus anticoagulans* (LA), Antikardiolipin-Antikörper (ACLA [IgG und/oder IgM]) sowie anti- β 2-Glykoprotein 1 (anti- β 2GP1 [IgG und/oder IgM]) [2]. Die Prävalenz von aPL in der Normalpopulation liegt zwischen 1 und 5 %, mit einer mit dem Alter zunehmenden Tendenz [3].

Ursprünglich wurde die Assoziation zirkulierender aPL mit Thrombosen, Komplikationen der Schwangerschaft und Thrombozytopenie als sog. sekundäres APS ausschließlich bei Frauen mit systemischen *Lupus erythematoses* (SLE) beschrieben. Bereits seit längerer Zeit existiert jedoch der Begriff des

„primären APS“, welches als eigenständiges autoimmunologisches Krankheitsbild ohne gleichzeitiges Vorkommen eines SLE, Sjögren-Syndroms oder Morbus Raynaud in Erscheinung tritt [4, 5].

Die klinischen Manifestationen des APS weisen ein breites Spektrum auf:

1. Asymptomatische aPL-Positivität (ohne anamnestische Thrombosen bzw. geburtshilfliche Komplikationen),

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des APS. Mod. nach [6].

Klinische Kriterien

- Thrombosen
 - 1 arterielle, venöse oder „small-vessel“-Thrombose
- Geburtshilfliche Komplikationen
 - 1 Spätabort ohne erklärbare Ursache nach der 10. Schwangerschaftswoche
 - 1 Frühgeburtlichkeit vor der 34. Schwangerschaftswoche durch Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung bzw. andere Formen der Plazentadysfunktion
 - 3 Frühaborte ohne erklärbare Ursache vor der 10. Schwangerschaftswoche

Laborkriterien

Das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern zu mindestens 2 Zeitpunkten mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 12 Wochen.

- *Lupus anticoagulans*
- moderate bis hohe Titer an Antikardiolipin-Antikörpern (IgM und/oder IgG)
- Anti- β 2-Glykoprotein 1-Antikörper (IgM und/oder IgG)

Eingelangt und angenommen am 03. Juli 2018; Pre-Publishing Online: 17. August 2018

Aus der Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Karoline Mayer-Pickel, Spezialambulanz für maternale Erkrankungen, Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Auenbruggerplatz 14, A-8036 Graz; E-Mail: karoline.pickel@medunigraz.at

2. Atypische Manifestationen wie *Livedo reticularis*, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, kardiale Beteiligung, Nephropathie, Hautulzera oder kognitive Dysfunktion,
3. Komplikationen der Früh- bzw. Spätschwangerschaft,
4. Thrombosen (arteriell und/oder venös) und
5. Katastrophales APS/CAPS.

Eine Thrombozytopenie sowie *Livedo reticularis* sind atypische Manifestationen, welche bei 20 % aller Patientinnen mit aPl vorkommen [6].

Obwohl nicht zu den klassischen Definitionskriterien gehörend, ist eine Thrombozytopenie von nicht unwesentlicher Bedeutung, da sie zum einen eine Erstmanifestation eines APS darstellen kann, was natürlich therapeutische Konsequenzen während der Schwangerschaft hat, bzw. ist sie eine nicht unwesentliche Differentialdiagnose zu einer schweren Präeklampsie bzw. HELLP-Syndrom. Durch Bestimmung der sFlt-1/PlGF-Ratio ist eine Differenzierung zwischen Thrombozytopenie als Manifestation eines APS und Präeklampsie möglich.

Das katastrophale APS ist eine extrem seltene schwere Form des APS, bei welchem es simultan zu Thrombosen in mindestens 3 Organsystemen kommt. Es ist durch eine sehr hohe Mortalität von bis zu 50 % charakterisiert, kommt aber nur bei < 1 % aller Patientinnen mit APS vor.

Komplikationen der Früh- bzw. Spätschwangerschaft gehören neben den venösen Thrombosen sowie einer Pulmonalarterienembolie zu den häufigsten Manifestationen des APS.

■ „Obstetric“ APS

Zahlreiche In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass aPl einen direkten negativen Einfluss auf die Plazentation haben. So hemmen aPl u. a. die Differenzierung der Synzytiotrophoblasten, beeinträchtigen das Einwachsen des Trophoblasten in das Endometrium und haben zum Teil eine anti-angiogene Wirkung [7–10].

Das APS wurde bis vor einigen Jahren als erworbene autoimmunologische Thrombophilie betrachtet und Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft durch Thrombosen bzw. Infarkte der Plazenta erklärt. Mittlerweile weiß man, dass chronische inflammatorische Prozesse sowie eine gesteigerte Aktivierung des Komplementsystems eine der pathophysiologischen Mechanismen des „geburtshilflichen“ APS sind [11, 12].

Nichtsdestotrotz sind die genauen Mechanismen, die zu Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft führen, immer noch nicht ganz geklärt; gesichert ist, dass aPl einen negativen Effekt sowohl auf der fetalen Seite (Trophoblast-Invasion, Angiogenese) als auch auf der maternalen Seite (Dezidua, endometriale Endothelzellen) haben [13–20].

Somit scheint die fehlerhafte Plazentation nicht ausschließlich durch pro-thrombotische bzw. inflammatorische Prozesse bedingt zu sein.

Das „obstetric“ APS ist durch das Auftreten unterschiedlicher Komplikationen der Früh- bzw. Spätschwangerschaft charak-

terisiert, wobei die häufigste Manifestation ein habituelles Abortgeschehen ist. Darunter versteht man das Vorkommen von mindestens 3 aufeinanderfolgenden (frühen) Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche ohne Hinweise auf eine Chromosomenaberration bzw. auf etwaige maternale oder paternale Faktoren. Laut Literatur sind 7–25 % aller habituellen Aborte bei aPl-positiven Frauen anzutreffen [7–10].

Das Auftreten eines Spätabort – eine Fehlgeburt nach der 10. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht < 500 g – sowie ein intrauteriner Fruchttod (ein Absterben des Kindes *in utero* mit einem Geburtsgewicht > 500 g) ist eine weitaus seltenere Komplikation bei Frauen mit APS.

Weitere, insbesondere für das Management entscheidende Manifestationen des APS sind alle Formen der Plazentadysfunktion. Dazu gehören eine Präeklampsie, eine isolierte intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR [geschätztes Gewicht < 5. Perzentile und pathologische fetale und/oder maternale Doppler]) sowie im weiteren Sinn eine vorzeitige Plazentalösung [11, 12].

Eine Präeklampsie ist definiert als ein entweder erstmalig auftretender Hypertonus (> 140/90 mmHg) nach der 20. Schwangerschaftswoche oder „aufgepfropft“ auf einen prä-existenten Hypertonus und mindestens eines der folgenden Kriterien: Proteinurie (> 300 mg/24h Harn), andere maternale Organmanifestationen (Leberbeteiligung, Cepheale, Augenflimmern, Laborveränderungen – insbesondere eine Thrombozytopenie) oder eine uteroplazentare Dysfunktion mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung [21].

Generell unterscheidet man zwischen einer „early onset“ Präeklampsie (< 34. Schwangerschaftswoche) und einer „late onset“ Präeklampsie (> 34. Schwangerschaftswoche), wobei eine „early onset“ Präeklampsie fast immer mit einer fetalen Beteiligung im Sinne einer intrauterinen Wachstumsretardierung assoziiert ist.

Laut Literatur kommt es bei 1/3 aller Frauen mit APS zum Auftreten einer Präeklampsie, leider häufig in einem sehr frühen Gestationsalter und trotz adäquater Therapie [22].

Da aPl einen negativen Effekt auf die Implantation, Plazentation sowie die weitere embryonale Entwicklung haben, wurde bereits von einigen Autoren postuliert, dass diese auch ursächlich für eine primäre Sterilität (keine Konzeption bei bestehendem Kinderwunsch nach mindestens einem Jahr regelmäßigen Geschlechtsverkehrs ohne empfängnisverhütende Maßnahmen) sein können [20, 23, 24]. Aber auch ein sog. „recurrent implantation failure“, also kein Eintritt einer Schwangerschaft trotz mehrerer Versuche einer In-vitro-Fertilisierung, könnte mit dem Vorhandensein von aPl assoziiert sein. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen dürften der hemmende Effekt der aPl insbesondere auf die endometrioide Angiogenese bzw. ein direkter toxischer Effekt auf den Embryo vor der Implantation sein [21].

■ Management

Die Grundvoraussetzung für ein „optimales“ Management vor bzw. während der Schwangerschaft ist zweifelsohne eine ak-

kordierte Zusammenarbeit zwischen den betreuenden Ärzten bzw. Fachrichtungen.

Die geburtshilfliche Betreuung sollte primär an einem Perinatalzentrum erfolgen, bei Frauen mit habituellen Aborten wäre bereits eine präkonzeptionelle Vorstellung empfehlenswert. Bei den meisten Frauen – insbesondere mit einer Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft – ist eine Vorstellung in der Frühschwangerschaft ausreichend.

Ein wesentlicher Punkt der präkonzeptionellen Beratung ist eine „Risikostratifizierung“ (Tab. 2); anhand verschiedener Risikofaktoren kann ein individualisierter Managementplan im Sinne eines „prepare for pregnancy“ erstellt werden. Dazu gehören unterschiedliche präventive Maßnahmen (u. a. Lebensstilmodifikation) sowie die Information bezüglich der Betreuung während der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.

Die Basistherapie des APS während der Schwangerschaft ist – unabhängig von anamnestischen Thrombosen – Aspirin/T-ASS (100–150 mg/d) und niedermolekulares Heparin (NMH [Enoxiparin/Heparin]) ab der Frühschwangerschaft. Ob NMH in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung gegeben wird, ist abhängig davon, ob die Schwangere eine Thrombose hat bzw. hatte [25] (Tab. 3).

Mittlerweile gibt es bereits die Überlegung, auch sogenannten „aPl-Carrier“, also asymptomatischen Patienten mit aPl, in Hochrisikosituationen Heparin bzw. Aspirin zu verabreichen [26, 27]. Da eine Schwangerschaft *per se* eine Hochrisikosituation für das Auftreten von Thrombosen bzw. habituellen Aborten, Präeklampsie etc. darstellt, ist dieser Vorschlag prinzipiell überlegenswert und in einigen Situationen (hohe aPl-Titer, „triple-positiv“) vorstellbar [26, 27]. Voraussetzung ist natürlich eine dahingehende Aufklärung der Patientin.

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sollten regelmäßige Kontrollen (alle 4 Wochen bis zur 24. Schwangerschaftswoche, danach alle 2 Wochen) – ideal in einer Spezialambulanz – durchgeführt werden. Dazu gehören neben einer Wachstumskontrolle des Feten mit Dopplersonographie der fetalen Gefäße und einer Dopplersonographie der beiden maternalen Aa. uterinae ab der 20. Schwangerschaftswoche, regelmäßige Bestimmungen der sFlt-1/PIGF-Ratio für das rechtzeitige Erkennen einer Präeklampsie [28] (Tab. 4).

Bei einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf mit normalem Wachstum und Entwicklung des Feten sowie stabilen maternalen Verhältnissen und keinerlei Kontraindikationen für eine vaginale Entbindung sollte eine Spon-tangeburt angestrebt werden, eine Geburtseinleitung vor dem errechneten Geburtstermin ist meistens nicht notwendig.

Tabelle 2: Wesentliche Risikofaktoren und therapeutische Konsequenz

Krankheitsspezifische Risikofaktoren	Empfehlungen/Maßnahmen
Thrombosen	NMH in therapeutischer Dosierung ab Beginn der Schwangerschaft
Komplikationen trotz Basistherapie	Hydroxychloroquin, intravenöse Immunglobuline, Kortison, Apherese/Plasmapherese/Immunapherese
Allgemeine Risikofaktoren	
Mütterliches Alter	keine
Hypertonie	Optimale RR-Einstellung, 24-h-RR-Messung, SS-taugliche Medikamente (Methyldopa, Ca-Antagonisten)
Diabetes mellitus	Optimale Einstellung, SS-taugliche Medikamente (Insulin, Metformin)
Gestationsdiabetes in einer vorherigen Schwangerschaft	vorgezogener oGTT (bereits vor der 24. SSW)
Adipositas	präkonzeptionelle Gewichtsreduktion, Lifestyle-Modifikation
Schilddrüsenerkrankungen	Optimale Einstellung, SS-taugliche Medikamente
Frühgeburtlichkeit in einer vorherigen Schwangerschaft	Progesteron (Arefam, Uterogestan), regelmäßige Zervixkontrollen
Nikotinabusus	Nikotinkarenz

Eine elektive Sektio aus fetaler, seltener maternaler Indikation ist meistens bei einem frühen Gestationsalter notwendig.

■ Therapierefraktäres APS

Eine besondere Herausforderung für das Management stellt das sogenannte therapierefraktäre APS dar, bei dem es trotz adäquater (Dosierung und Therapiebeginn) Therapie mit Aspirin und Heparin in bis zu 30 % zu einem Therapieversagen kommt. Da es vor allem zum Auftreten von Komplikationen im 3.Trimenon wie IUGR bzw. Präeklampsie kommen kann,

Tabelle 3: Basistherapie des APS während der Schwangerschaft

	APS ohne anamnestische Thrombosen und habituelle Aborte	APS ohne anamnestische Thrombosen und St. p. Präeklampsie, IUGR	APS und Thrombosen
Aspirin	100–150 mg/Tag	100–150 mg/Tag	100–150 mg/Tag
Heparin	Prophylaktische Dosierung	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung

Tabelle 4: Kontrollen während der Schwangerschaft

1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Alle 4 Wochen Kontrolle	Alle 4 Wochen Kontrolle	Alle 2 Wochen Kontrolle
Erstvorstellung	Blutdruck und Harnkontrolle	Blutdruck und Harnkontrolle
Beginn mit T-ASS und NMH (spätestens in der 16. SSW)	Organscreening in der 20. SSW	Biometrie
Combined Test	Biometrie	Doppler der fetalen Gefäße
	Doppler der A. uterina bds.	Doppler der A. uterina bds.
	sFlt-1/PIGF-Ratio	sFlt-1/PIGF-Ratio
	anti-Xa	anti-Xa

wird in der Literatur mehrfach postuliert, dass hierfür eventuell eine vermehrte Expression von sFlt-1 ursächlich ist.

Da Kortison sowohl das Komplementsystem hemmt als auch die Trophoblasteninvasion und Plazentation verbessert, ist ein Einsatz insbesondere bei habituellen Aborten anzudenken [29].

Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen ist ebenso eine Option, dennoch gibt es in der Literatur kaum Hinweise auf einen echten Benefit dieser parenteralen Therapie im Vergleich zu Aspirin und Heparin [30–33].

Der Einsatz von Statinen, insbesondere Pravastatin, wurde in letzter Zeit immer wieder bei therapieresistenten „Fällen“ postuliert [34, 35]. Trotz guter Ergebnisse muss jedoch festgehalten werden, dass Statine in der Schwangerschaft immer noch kontraindiziert sind; nach intensiver Aufklärung der Schwangeren, insbesondere über den „off-label use“, ist jedoch ein „Therapieversuch“ denkbar.

Anders verhält es sich mit Hydroxychloroquin (HCQ). Mehrere Studien haben gezeigt, dass HCQ die Rate an aPL-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen reduziert [36–46]. Aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums, insbesondere seiner immunmodulatorischen Effekte sowie der kaum vorhandenen Nebenwirkungen, sollte HCQ als zusätzliches Medikament bei Frauen mit einem hohen Wiederholungsrisiko für Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft angedacht werden.

Die Durchführung einer Plasmapherese bzw. einer Immunapherese bei schweren Formen eines therapierefrakären OAPS wurde von einigen Autoren beschrieben [47–56]. Der Hintergrund ist, dass neben aPL auch zusätzlich pro-inflammatorische und pro-koagulatorische Substanzen durch diese Verfahren entfernt werden und es somit zu einer Verbesserung der mütterlichen Endothelfunktion sowie der plazentaren Perfusion kommt und damit einhergehend die trophoblastäre Invasion und Plazentation optimiert wird.

Literatur:

- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1021–3.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- Mehrani T, Petri M. In: Cervera R, Reverter JC, Khamashta M (eds). *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. Elsevier, 2009, Vol. 10; 13–34.
- Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324–6.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–27.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18005.
- Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 522–39.
- Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 133–52.
- Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010; 19: 446–52.
- Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10: 2001–5.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1428–32.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–27.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 330–9.
- Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 1067–71.
- Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliendo D, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 140–50.
- Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 462–7.
- Di Simone N, Castellani R, Caliendo D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002; 77: 805–11.
- Redecha P, Franke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PA2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 3453–61.
- Staub HL, Dal Ben ER, Bauer ME. The antiphospholipid syndrome and Tregs. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 697–8.
- D'ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 901–8.
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 97–104.
- Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause pre-eclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 219–25.
- Carp HJ, Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 159–61.
- Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid

Aufgrund des fortschreitenden Wissenszuwachses insbesondere über pathophysiologische Mechanismen des APS werden in Zukunft hoffentlich einige neue Therapieoptionen untersucht und anwendbar sein.

Nichtsdestotrotz sollten Schwangerschaften bei Frauen mit APS trotz Fortschritt im Management immer noch als Hochrisikoschwangerschaften betrachtet und dementsprechend behandelt werden. Das Wissen über mögliche Komplikationen wie auch Therapiemöglichkeiten ist entscheidend für ein optimales maternales und neonatales Outcome. Somit ist ein prophylaktisches Management im Sinne eines „prepare for pregnancy“ mit präkonzeptioneller Beratung und Kontrollen in der Schwangerschaft in einem Perinatalzentrum anzustreben.

Relevanz für die Praxis

- Frauen mit APS haben häufiger Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft als die Normalbevölkerung.
- Allen Frauen mit APS sollte ab der Frühschwangerschaft Heparin und Aspirin gegeben werden, spätestens in der 16. SSW sollte damit begonnen werden.
- Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern, jedoch (noch) ohne klinische Manifestation, könnten von dieser Therapie profitieren.
- Für ein verbessertes neonatales und maternales Outcome empfehlen sich spätestens im 1. Trimenon die Vorstellung in einem Perinatalzentrum sowie engmaschige Kontrollen während der Schwangerschaft.
- In bis zu 30 % der Fälle kommt es bei Frauen mit APS trotz Therapie mit Aspirin und Heparin zum Therapieversagen. Diese Frauen sollten vor der nächsten Schwangerschaft über Therapieoptionen aufgeklärt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

- id antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2010; 93: 2441–3.
25. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–18.
26. Ceccarelli F, Chighizola C, Finazzi G, Meroni PL, Valesini G. Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: “Pros” and “Cons”. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 568–71.
27. Reggia R, Andreoli L, Tincani A, Shoenfeld Y. Current treatment strategies for management of antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2: 1–11.
28. Mayer-Pickel K, Stern C, Eberhard K, Lang U, Obermayer-Pietsch B, Cervar-Zivkovic M. Angiogenic factors in pregnancies of women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol* 2018; 127: 19–23.
29. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948–51.
30. Triolo G, Ferrante A, Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Perino A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728–31.
31. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *The Pregnancy Loss Study Group. Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122–7.
32. Tincani A, Scarsi M, Franceschini F, Cattaneo R. Intravenous immunoglobulin in pregnancy: a chance for patients with an autoimmune disease. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 553–4.
33. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 226–35.
34. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 720.e1–720.e17.
35. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, et al. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension* 2014; 63: e118–9.
36. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292–9.
37. Albert CR, Schlesinger WJ, Viall CA, et al. Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 154–64.
38. Marchetti T, Ruffatti A, Willemin C, de Moerloose P, Cohen M. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 910–20.
39. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–509.
40. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 498–502.
41. De Carolis S, Botta A, Salvi S, et al. Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment? *Autoimmun Rev* 2015; 14: 760–2.
42. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 4: 58–62.
43. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseau A, et al. Obstetrical APS: is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome? *Autoimmun Rev* 2015; 14: 23–9.
44. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Liso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 273: e1–8.
45. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016; 27: 285–90.
46. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost* 2018; 118: 639–46.
47. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 196–202.
48. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol* 2016; 115: 14–9.
49. Ruffatti A, Favaro M, Brucato A, et al. Apheresis in high risk antiphospholipid syndrome pregnancy and autoimmune congenital heart block. *Transfus Apher Sci* 2015; 53: 269–78.
50. Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, et al. Plasma exchange and immunoadsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher* 2012; 27: 200–4.
51. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoadsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 399–401.
52. Nakanishi I, Fujita T, Shinohara K, et al. Treatment with immunoadsorbent plasmapheresis in a pregnant woman with antiphospholipid syndrome (in Japanese). *J Osaka Soc Dialysis Therapy* 1998; 16: 55–8.
53. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, et al. Immunoadsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 307–11.
54. Bortolati M, Marson P, Chiarelli S, et al. Case reports of the use of immunoadsorption or plasma exchange in high-risk pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 157–60.
55. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 236–41.
56. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone. *Lancet* 1987; 31: 1023–4.

■ A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial

Gray WA, et al. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32262-1 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: The clinical effect of a drug-eluting stent in the femoropopliteal segment has not been investigated in a randomised trial with a contemporary comparator. The IMPERIAL study sought to compare the safety and efficacy of the polymer-coated, paclitaxel-eluting Eluvia stent with the polymer-free, paclitaxel-coated Zilver PTX stent for treatment of femoropopliteal artery segment lesions.

Methods: In this randomised, single-blind, non-inferiority study, patients with symptomatic lower-limb ischaemia manifesting as claudication (Rutherford category 2, 3, or 4) with atherosclerotic lesions in the native superficial femoral artery or proximal popliteal artery were enrolled at 65 centres in Austria, Belgium, Canada, Germany, Japan, New Zealand, and the USA. Patients were randomly assigned (2:1) with a site-specific, web-based randomisation schedule to receive treatment with Eluvia or Zilver PTX. All patients, site personnel, and investigators were masked to treatment as-

signed until all patients had completed 12 months of follow-up. The primary efficacy endpoint was primary patency (defined as a peak systolic velocity ratio ≤ 2.4 , without clinically driven target lesion revascularisation or bypass of the target lesion) and the primary safety endpoint was major adverse events (ie, all causes of death through 1 month, major amputation of target limb through 12 months, and target lesion revascularisation through 12 months). We set a non-inferiority margin of -10% at 12 months. Primary non-inferiority analyses were done when the minimum sample size required for adequate statistical power had completed 12 months of follow-up. The primary safety non-inferiority analysis included all patients who had completed 12 months of follow-up or had a major adverse event through 12 months.

This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT02574481](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02574481).

Finding: Between Dec 2, 2015, and Feb 15, 2017, 465 patients were randomly assigned to Eluvia (n = 309) or to Zilver

PTX (n = 156). Non-inferiority was shown for both efficacy and safety endpoints at 12 months: primary patency was 86.8% (231/266) in the Eluvia group and 81.5% (106/130) in the Zilver PTX group (difference 5.3% [one-sided lower bound of 95% CI -0.66]; $p < 0.0001$). 259 (94.9%) of 273 patients in the Eluvia group and 121 (91.0%) of 133 patients in the Zilver PTX group had not had a major adverse event at 12 months (difference 3.9% [one-sided lower bound of 95% CI -0.46]; $p < 0.0001$). No deaths were reported in either group. One patient in the Eluvia group had a major amputation and 13 patients in each group required target lesion revascularisation.

Interpretation: The Eluvia stent was non-inferior to the Zilver PTX stent in terms of primary patency and major adverse events at 12 months after treatment of patients for femoropopliteal peripheral artery disease.

Funding: Boston Scientific.

Kommentar

In der Imperial-Studie wurden Patienten mit symptomatischer PAVK aufgrund von femoropoplitealen Läsionen zu einer endovaskulären Behandlung mit 2 verschiedenen Paclitaxel-freisetzenden Stents (Eluvia vs. Zilver PTX) randomisiert. Die mittlere Läsionslänge betrug etwas über 8 cm und bei ca. $\frac{1}{3}$ der Patienten zeigte das Zielgefäß eine starke Verkalkung. Der neue Eluvia-Stent, bei dem eine Paclitaxel-Polymer-Kombination zur Beschichtung verwendet wird, war dem bereits etablierten ZilverPTX-Stent nicht unterlegen, mit sehr guten primären Offenheitsraten nach 12 Monaten von $> 80\%$ für beide Stentsysteme. In einer weiteren Analyse aller Patienten konnte sogar die Überlegenheit des Eluvia-Stents gegenüber Zilver PTX in Bezug auf die primäre Offenheitsrate gezeigt werden. Auch die Notwendigkeit einer Re-Intervention im Bereich der Zielläsion war geringer (Eluvia 4,5 % vs. Zilver

PTX 9 %). Als Einschränkung für diese exzellenten Ergebnisse muss die rezente Publikation einer retrospektiven Kohortenstudie erwähnt werden, die 62 Patienten mit femoropoplitealer Eluvia-Stentimplantation untersuchte [T. Bisdas et al. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 957–966]. Hier wurde bei 8 % der Patienten eine aneurysmatische Veränderung im behandelten Gefäßabschnitt beobachtet, die eine Folge der Paclitaxel-Freisetzung aus dem Stent sein könnte.

Praxisrelevanz

Der Paclitaxel-freisetzende Eluvia Stent zeigte exzellente Ergebnisse bei der endovaskulären Behandlung von femoropoplitealen Läsionen. Ein Signal, dass vermehrt aneurysmatische Veränderungen auftreten können, muss noch weiter untersucht werden.

■ Effect of a Home-Based Exercise Intervention of Wearable Technology and Telephone Coaching on Walking Performance in Peripheral Artery Disease: The HONOR Randomized Clinical Trial

McDermott MM, et al. JAMA 2018; 319: 1665–76.

Abstract

Importance: Clinical practice guidelines support home-based exercise for patients with peripheral artery disease (PAD), but no randomized trials have tested whether an exercise intervention without periodic medical center visits improves walking performance.

Objective: To determine whether a home-based exercise intervention consisting of a wearable activity monitor and telephone coaching improves walking ability over 9 months in patients with PAD.

Design, Setting, and Participants: Randomized clinical trial conducted at 3 US medical centers. Patients with PAD were randomized between June 18, 2015, and April 4, 2017, to home-based exercise vs usual care for 9 months. Final follow-up was on December 5, 2017.

Interventions: The exercise intervention group (n = 99) received 4 weekly medical center visits during the first month followed by 8 months of a wearable activity monitor and telephone coaching. The usual care group (n =

101) received no onsite sessions, active exercise, or coaching intervention.

Main Outcomes and Measures: The primary outcome was change in 6-minute walk distance at 9-month follow-up (minimal clinically important difference [MCID], 20 m). Secondary outcomes included 9-month change in subcomponents of the Walking Impairment Questionnaire (WIQ) (0–100 score; 100, best), SF-36 physical functioning score, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) mobility questionnaire (higher = better; MCID, 2 points), PROMIS satisfaction with social roles questionnaire, PROMIS pain interference questionnaire (lower = better; MCID range, 3.5–4.5 points), and objectively measured physical activity.

Results: Among 200 randomized participants (mean [SD] age, 70.2 [10.4] years; 105 [52.5%] women), 182 (91%) completed 9-month follow-up. The mean change from baseline to 9-month follow-up in the 6-minute walk distance was 5.5 m in the intervention group vs

14.4 m in the usual care group (difference, –8.9 m; 95% CI, –26.0 to 8.2 m; p = 0.31). The exercise intervention worsened the PROMIS pain interference score, mean change from baseline to 9 months was 0.7 in the intervention group vs –2.8 in the usual care group (difference, 3.5; 95% CI, 1.3 to 5.8; p = 0.002). There were no significant between-group differences in the WIQ score, the SF-36 physical functioning score, or the PROMIS mobility or satisfaction with social roles scores.

Conclusions and Relevance: Among patients with PAD, a home-based exercise intervention consisting of a wearable activity monitor and telephone coaching, compared with usual care, did not improve walking performance at 9-month follow-up. These results do not support home-based exercise interventions of wearable devices and telephone counseling without periodic onsite visits to improve walking performance in patients with PAD.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: [NCT02462824](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02462824).

Kommentar

Mehrere Studien konnten positive Effekte von strukturierten überwachten Gehtrainingsprogrammen bei Patienten mit Claudicatio intermittens zeigen. Allerdings ist die Verfügbarkeit solcher Programme limitiert und häufig wird eine Teilnahme auch von den Patienten abgelehnt. Als Alternative wird ein selbstständig durchgeführtes, nicht überwachtes Gehtraining empfohlen, für dessen Wirksamkeit es allerdings viel weniger Evidenz gibt. In der HONOR-Studie wurde untersucht, ob die Anleitung zu einem selbstständigen Training mit anschließender telefonischer Beratung und Überwachung mittels Aktivitätsmonitor einen

positiven Effekt bei Claudicatio-Patienten zeigt. Nach 9 Monaten zeigte sich keine Wirksamkeit in Hinblick auf die Gehstrecke im Vergleich zu einer konservativ behandelten Kontrollgruppe.

Praxisrelevanz

Diese Studie unterstreicht, dass Patienten mit Claudicatio-Symptomatik primär einem strukturierten, überwachten Gehtrainingsprogramm zugewiesen werden sollten, da hierfür der Nutzen deutlich besser belegt ist als für ein selbstständig durchgeführtes Training.

■ Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study

Hicks BM, et al. BMJ 2018; 363: k4209.

Abstract

Objective: To determine whether the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), compared with use of angiotensin receptor blockers, is associated with an increased risk of lung cancer.

Design: Population based cohort study.
Setting: United Kingdom Clinical Practice Research Datalink.

Participants: A cohort of 992 061 patients newly treated with antihypertensive drugs between 1 January 1995

and 31 December 2015 was identified and followed until 31 December 2016.

Main Outcome Measures: Cox proportional hazards models were used to estimate adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals of incident lung

cancer associated with the time varying use of ACEIs, compared with use of angiotensin receptor blockers, overall, by cumulative duration of use, and by time since initiation.

Results: The cohort was followed for a mean of 6.4 (SD 4.7) years, generating 7952 incident lung cancer events (crude incidence 1.3 [95% confidence interval 1.2 to 1.3] per 1000 person years). Overall, use of ACEIs was associated

with an increased risk of lung cancer (incidence rate 1.6 vs 1.2 per 1000 person years; hazard ratio 1.14, 95% confidence interval 1.01 to 1.29), compared with use of angiotensin receptor blockers. Hazard ratios gradually increased with longer durations of use, with an association evident after five years of use (hazard ratio 1.22, 1.06 to 1.40) and peaking after more than 10 years of use (1.31, 1.08 to 1.59). Similar findings

were observed with time since initiation.

Conclusions: In this population based cohort study, the use of ACEIs was associated with an increased risk of lung cancer. The association was particularly elevated among people using ACEIs for more than five years. Additional studies, with long term follow-up, are needed to investigate the effects of these drugs on incidence of lung cancer.

Kommentar

In dieser Beobachtungsstudie wurde mittels Datenbankanalyse der Frage nachgegangen, ob die Einnahme von ACE-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs assoziiert ist, da frühere Studien zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zeigten. Ein möglicher Mechanismus liegt in der vermehrten Bradykinin-Verfügbarkeit bei Einnahme von ACE-Hemmern, das in der Folge die Freisetzung von Wachstumsfaktoren stimuliert. Eine dadurch verstärkte Angiogenese könnte ein mögliches Tumorwachstum begünstigen. In dieser sehr großen Kohortenstudie zeigte sich ein ca. 14 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko für ACE-Hemmer im Vergleich zu Angiotensin-Rezeptor-Blockern, insbesondere bei Langzeiteinnahme. Allerdings können Unterschiede in anderen wesentlichen Patientencharakteristika nicht ausgeschlossen werden, weshalb die Forscher fordern, dass die Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden müssen.

Praxisrelevanz

Das Signal für ein erhöhtes Lungenkrebs-Risiko bei der Einnahme von ACE-Hemmern bedarf einer Bestätigung in weiteren Studien. Eine Verordnung sollte derzeit nicht in Frage gestellt 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

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

19. Consensus Meeting

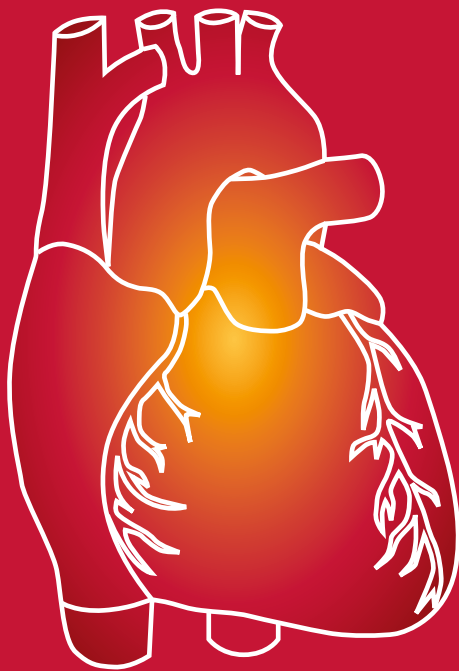
DER AG HERZINSUFFIZIENZ

Komorbiditäten

Sa 26. Jänner 2019

9.00–13.00 Uhr

Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien



Wissenschaftliche Leitung und Vorsitz:

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

Niere und Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer

Onkologie und Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Jutta Bergler-Klein

Pulmonale Hypertonie und Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Irene Lang

Diabetes und Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Lipidmanagement in kardialen Erkrankungen - all the same?

Priv.-Doz. Dr. Klaus Distelmaier

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



med Congress

ANMELDUNG:

medCongress, Gabriele Rech
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99
E-mail: office@medcongress.at
www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Anmeldung per Mail an office@medcongress.at.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Lixiana® (Edoxaban) – Patienten-Adhärenz fördern



Durch die neue patientenfreundliche Verpackung wird die langfristige Therapieunterstützung unterstützt.

Folgende Packungsgrößen von Lixiana® sind ab September 2018 in der neuen Verpackung erhältlich: 14 Stk., 28 Stk. und 84 Stk. in 60 mg und 30 mg.

Literatur:

1. Cavallari et al. Clinical events after interruption of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2018; 257: 102–7.
2. Borne RT et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 236.

Fachkurzinformation siehe Seite 22

Weitere Informationen:

www.daiichi-sankyo.at

Patienten mit Vorhofflimmern, die ihre OAK*-Therapie länger als 3 Tage unterbrechen, haben ein signifikant höheres Risiko, einen Schlaganfall oder Herzin-

farkt zu erleiden [1]. 25 % der nvVHF**-Patienten weisen (lt. einer rezenten Studie) eine suboptimale NOAK***-Adhärenz auf [2].

*OAK – orale Antikoagulation; **nvVHF – nicht valvuläres Vorhofflimmern; ***NOAK – Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen

Iliakale Seitarmprothesen zur Behandlung von Typ-Ib-Endoleaks nach EVAR

Einleitung

Das infrarenale Bauchaortenaneurysma (BAA) wird bei geeigneter Anatomie seit ca. 10 Jahren häufiger endovaskulär (EVAR, endovascular aortic repair) als offen chirurgisch versorgt: Heute werden in der westlichen Welt ca. 80 % der BAAs endovaskulär behandelt [1]. Im Langzeitverlauf wurden im Vergleich mit der offenen Versorgung höhere Reinterventionsraten nach EVAR berichtet

[2]. Die häufigsten Revisionseingriffe werden wegen Endoleaks (EL) indiziert und überwiegend endovaskulär durchgeführt [3]. Eine dominante Rolle spielen in diesem Zusammenhang Typ-I- und -II-EL, wobei erstere immer und letztere meist nur bei relevanter Expansion des Aneurysmasackes behandelt werden. Die Mehrzahl der Publikationen zum Themenkomplex der Typ-I-EL widmet sich thematisch dem proxima-

len, also Typ-Ia-EL. In der Literatur unterrepräsentiert sind Behandlungsdaten zum distalen Typ-Ib-EL, welches jedoch genauso relevant erscheint, da es zur kontinuierlichen Druckerhöhung im Aneurysmasack beiträgt und somit zur Ruptur führen kann [2, 4]. Die Undichte in der distalen Landezone kann im frühen post-interventionellen Verlauf nach EVAR auftreten und ist dann meist die Folge einer falschen (unterdimensionierten) Größenwahl des Prothesenschenkels. Im mittel- bis langfristigen Verlauf kann es aber auch bei initial korrekt gewählter Prothese zum Typ-Ib-EL kommen, wenn die ehemals geeignete distale Landezone aneurysmatisch degeneriert [4]. Die endovaskulären Behandlungsoptionen sind in beiden Fällen identisch. Sowohl die überlappende Verlängerung der Prothese in die nicht-aneurysmatische A. iliaca externa (mit und ohne Embolisierung der ipsilateralen A. iliaca interna) [5], die Implantation von parallelen Stentgrafts [6], als auch die überlappende Implantation einer iliakalen Seitarmprothese [4] wurden in einem solchen Szenario erfolgreich durchgeführt.

Fallbericht

Ein 71-jähriger Patient stellte sich mit einer CTA-Kontrolle nach EVAR in unserem Krankenhaus vor. Vier Jahre zuvor war ein infrarenales BAA durch Stentgraft-Implantation ausgeschaltet worden. Zwischen der letzten und aktuellen CT-angiographischen Nachkontrolle lagen 38 Monate, in denen der Aneurysmasack um 10 mm gewachsen war. Neu beschrieben war nun ein Typ-Ib-EL am linken Prothesenschenkel (Abb. 1a–c, weißer Pfeil). Angiographisch bestätigte sich das EL (Abb. 2a, Sternchen). Um die ipsilaterale A. iliaca interna (AII) zu erhalten, wurde die Implantation einer iliakalen Seitarmprothese geplant. Über einen perkutanen, transbrachialen Zugang (8F) wurde ein 0,035"-Draht mit einer Schlinge gefasst und links femoral ausgeleitet, parallel ein steifer Führungsdraht in der Aorta platziert. Nach einer Planungsangiographie (Abb. 2a) zur Lokalisation des Ostiums der AII wurde die femorale Schleuse entfernt und über beide Drähte ein E-liac® Stentgraft (JOTEC GmbH, Hechingen, Germany) perkutan eingebracht. Die Prothese wurde folgend so ausgerichtet, dass der den Seitarm anzeigende „E“-Marker der Prothese

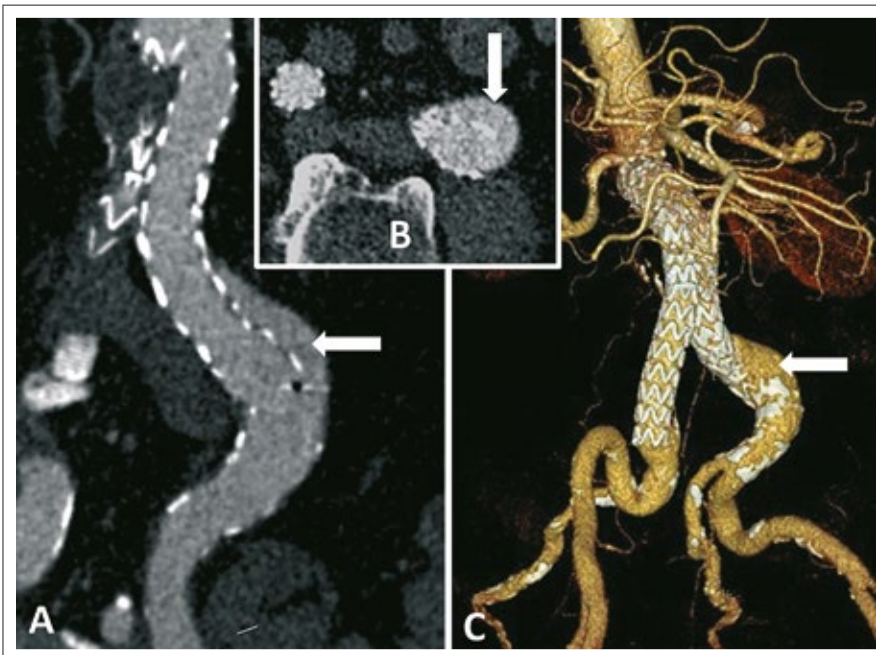


Abbildung 1

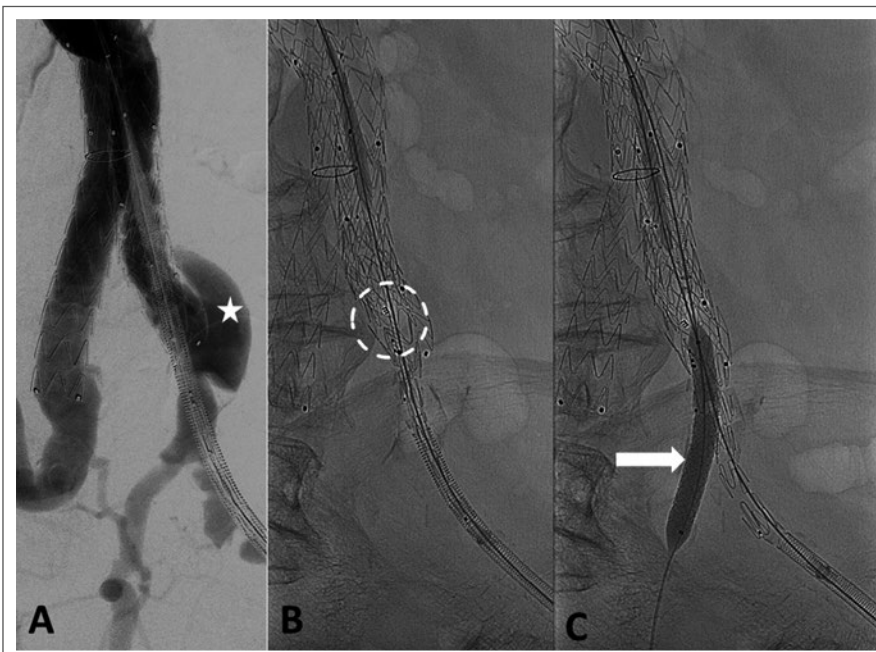


Abbildung 2

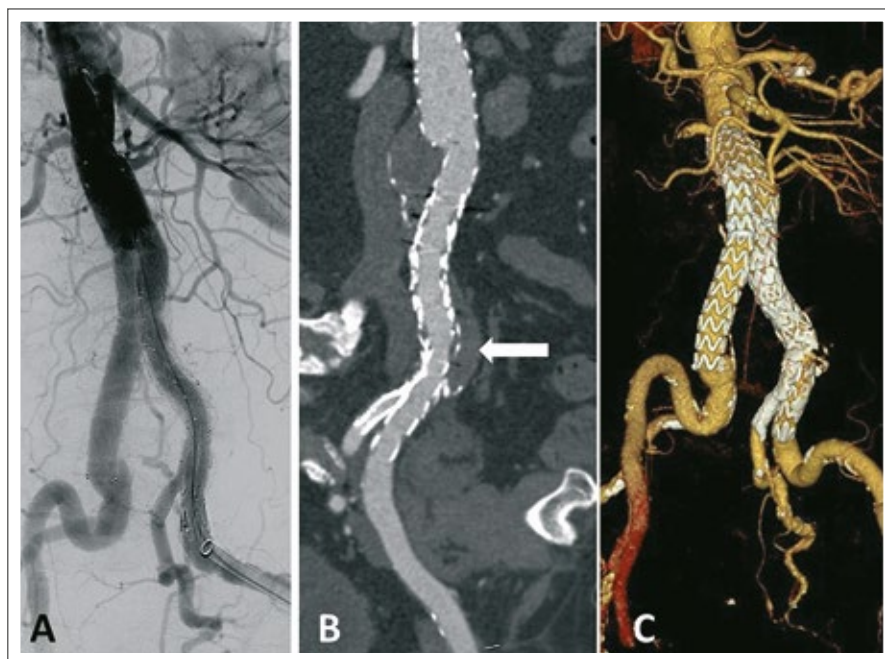


Abbildung 3

(Abb. 2b, Kreis) in Richtung des Ostiums der AII orientiert war. Anschließend wurde eine Angiographie des Internastromgebietes durchgeführt, um die Landezone zu lokalisieren. Die AII wurde von transbrachial durch den Seitarm sondiert. Abschließend erfolgte die Implantation eines ballon-expandierbaren Stentgrafts in die AII (Abb. 2c), bevor ein Bridging-Stentgraft zwischen iliakaler Seitarmprothese und zuvor implantierter infrarenaler Bifurkationsprothese den Eingriff vervollständigte. In der Abschlussangiographie sowie der post-interventionellen CTA war das EL nicht mehr nachweisbar (Pfeil), die Perfusion der AII weiterhin erhalten (Abb. 3).

Diskussion

Die meisten infrarenalen BAAs werden heute endovaskulär versorgt [1]. Kontinuierliche bildgebende Verlaufskontrollen sind nach EVAR unverzichtbar. In Bezug auf die distale Landezone in der A. iliaca communis (AIC) weisen Studien darauf hin, dass in einem Viertel der Patienten mit einem BAA auch die AIC von der Erkrankung mitbetroffen ist [7]. Korrelierend hierzu konnte eine relevante Expansion der AIC bei einem Viertel von EVAR-Patienten festgestellt werden, die bildgebend nachuntersucht worden waren [8]. Wie auch im oben vorgestellten Fall liegt die Dauer zwischen EVAR und Diagnose eines Typ-Ib-Endoleaks (EL) bei von einer aneurysmatischen Expansion betroffenen Patienten zwischen 30 und 55 Monaten [4, 8, 9].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Nachkontrollen auch mehrere Jahre nach dem Eingriff. Darüber hinaus scheint das Risiko, ein Typ-Ib-EL zu entwickeln, maßgeblich vom Durchmesser der Landezone zum Zeitpunkt der EVAR abzuhängen. Prädisponierend für ein solches EL erscheinen Gefäßdurchmesser > 16 mm bzw. Prothesendurchmesser oberhalb 20 mm zu sein [8–11]. So ist das Risiko für die Entwicklung eines Typ-Ib-EL nach Implantation von Prothesenschenkeln > 20 mm 5x höher als für kleinere Durchmesser [10]. Tritt ein solches EL auf, bestehen mehrere endovaskuläre Behandlungsoptionen. Zum einen kann der nicht mehr dichtende Prothesenschenkel überlappend in die gesunde A. iliaca externa verlängert werden, und zwar mit oder ohne Embolisation der AII. Dies ist der am häufigsten verwendete Therapieansatz in der publizierten Literatur [12]. Ein Viertel der so behandelten Patienten leidet akut oder chronisch an einer Minderdurchblutung der Beckeneingeweide, wobei die Gefäßclaudicatio die häufigste Komplikation darstellt [13]. Hieraus kann man folgern, dass die pelvine Durchblutung zu erhalten ist, wann immer dies möglich erscheint. Hierfür können u. a. die Chimney- [6] oder Sandwich-Technik [14] angewendet werden. Eine andere Option besteht in der überlappenden Implantation einer iliakalen Seitarmprothese. Diese sind „off-the-shelf“ in unterschiedlichen Konfigurationen von aktuell drei Herstellern mit CE-Kenn-

zeichnung verfügbar. Für die Behandlung nativer aorto-iliakaler Aneurysmen wurden hinsichtlich des implantierten E-liac® Stentgrafts (JOTEC GmbH, Hechingen) vielversprechende Ergebnisse mit hohem technischen Erfolg, niedrigen Komplikations- und hohen Offenheitsraten für den Seitarm publiziert [15, 16]. Diese Ergebnisse sollten auch auf den Revisionseingriff für ein Typ-Ib-EL nach EVAR übertragbar sein. Bisdas et al. publizierten in diesem Zusammenhang eine kleine Serie zur Behandlung von Typ-Ib-EL durch Implantation einer anderen iliakalen Seitarmprothese und berichteten über hohe technische Erfolgs- und Offenheitsraten [4].

Zusammenfassend stellt das Typ-Ib-Endoleak eine wichtige Komplikation nach EVAR dar. Die überlappende Implantation einer iliakalen Seitarmprothese erscheint bei geeigneter Anatomie die ideale endovaskuläre Lösung, um gleichzeitig die Beckendurchblutung zu erhalten und die Landezone in die nicht erkrankte A. iliaca externa zu transpositionieren.

Literatur:

- Ullery BW, Hallett RL, Fleischmann D. Epidemiology and contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *Abdom Radiol* 2018; 43: 1032–43.
- Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg* 2017; 104: 166–78.
- de la Motte L, Falkenberg M, Koelemay MJ, et al. Is EVAR a durable solution? Indications for reinterventions. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 201–12.
- Bisdas T, Weiss K, Donas KP, et al. Use of iliac branch devices for endovascular repair of aneurysmal distal seal zones after EVAR. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 579–86.
- Papazoglou KO, Sfyroeras GS, Zambas N, et al. Outcomes of endovascular aneurysm repair with selective internal iliac artery coverage without coil embolization. *J Vasc Surg* 2012; 56: 298–303.
- Heckenkamp J, Brunkwall J, Luebke T, et al. Novel chimney-graft technique for preserving hypogastric flow in complex aortoiliac aneurysms. *J Cardiovasc Surg* 2012; 53: 773–6.
- Norman PE, Powell JT. Site specificity of aneurysmal disease. *Circulation* 2010; 121: 560–8.
- Falkensammer J, Hakaim AG, Andrew Oldenburg W, 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.
- McDonnell CO, Semmens JB, Allen YB, et al. Large iliac arteries: a high-risk group for endovascular aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 625–9.
- Gray D, Shahverdyan R, Reifferscheid V, et al. EVAR with Flared Iliac Limbs has a High Risk of Late Type 1b Endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54: 170–6.
- Richards T, Dharmadasa A, Davies R, et al. Natural history of the common iliac artery in the presence of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2009; 49: 881–5.
- Bianchini Massoni C, Perini P, Tecchio T, et al. A systematic review of treatment modalities and outcomes of type 1b endoleak after endovascular abdominal aneurysm repair. *Vascular* 2018; 26: 90–8.

13. Kouvelos GN, Katsargyris A, Antoniou GA, et al. Outcome after Interruption or Preservation of Internal Iliac Artery Flow During Endovascular Repair of Abdominal Aorto-iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 621–34.

14. Lobato AC, Camacho-Lobato L. Endovascular treatment of complex aortic aneurysms using the sandwich technique. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 691–706.

15. Mylonas SN, Rumenapf G, Schelzig H, et al. A multicenter 12-month experience with a new iliac side-branched device for revascularization of hypogastric arteries. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1652–9.

16. Anton S, Wiedner M, Stahlberg E, et al. Initial Experience with the E-liac((R)) Iliac Branch Device for the

Endovascular Aortic Repair of Aorto-iliac Aneurysm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41: 683–91.

Autor:

PD Dr. med. Jan Peter Goltz, EBIR

Klinik für Radiologie und Nuklear-
medizin, Sektion Interventionelle

Radiologie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck, Deutschland

Weitere Informationen:

JOTEC GmbH, a fully owned subsidiary
of CryoLife, Inc.

Lotzenäcker 23, D-72379 Hechingen

www.jotec.com

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten, Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: 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), CroscarmelloseNatrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b); **Filmüberzug:** LactoseMonohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)hydroxidoxid 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 nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen 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:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 06/2018 **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.**

LIXIANA 60 mg® Filmtabletten, LIXIANA 30 mg® Filmtabletten, LIXIANA 15 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 nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 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. **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). **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar. **Nierenfunktion:** Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen. Bei NVAf wurde für Edoxaban im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVAf und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden. **Leberfunktionsstörung:** Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Lixiana mit Vorsicht angewandt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST $> 2 \times$ ULN) oder einem Gesamtbilirubin-Wert $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden. **Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen:** Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). **Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose:** Die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. **Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie:** Die Anwendung von Lixiana als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert. **Patienten mit akuten Krebserkrankungen:** Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig* ($\geq 1/10$), *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *selten* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *sehr selten* ($< 1/10.000$), *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). *Häufig:* Anämie; Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Epistaxis; Abdominalschmerzen; Blutung im unteren/oberen GI-Trakts; Mund-/Pharynxblutung; Übelkeit; erhöhte Bilirubinwerte im Blut; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase; kutane Weichteilgewebsblutung; Ausschlag; Juckreiz; makroskop. Hämaturie/urethrale Blutungsquelle; vaginale Blutung; Blutung an Punktionsstelle; Leberfunktionstest anomal. *Gelegentlich:* Thrombozytopenie; Überempfindlichkeit; intrakranielle Blutung (ICH); Blutung der Konjunktiva/Sklera; intraokuläre Blutung; sonstige Blutung; Hämoptoe; erhöhte alkal. Phosphatase im Blut; erhöhte Transaminasen; erhöhte Aspartat-Aminotransferase; Nesselfieber; Blutung an Operationssitus. *Selten:* Anaphylakt. Schock; allerg. Ödem; Subarachnoidalblutung; Perikarderguss hämorrhagisch; retroperitoneale Blutung; intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom); intraartikuläre Blutung; subdurale Blutung; eingriffsbed. Hämorrhagie.

Weitere Informationen zu Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung siehe veröffentlichte Fachinformation zu entnehmen. Verschreibungs- und apothekenpflichtig.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Vertrieb Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel.: +43

(0) 1 485 86 42 0. **Stand der Information:** August 2018.

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis-pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

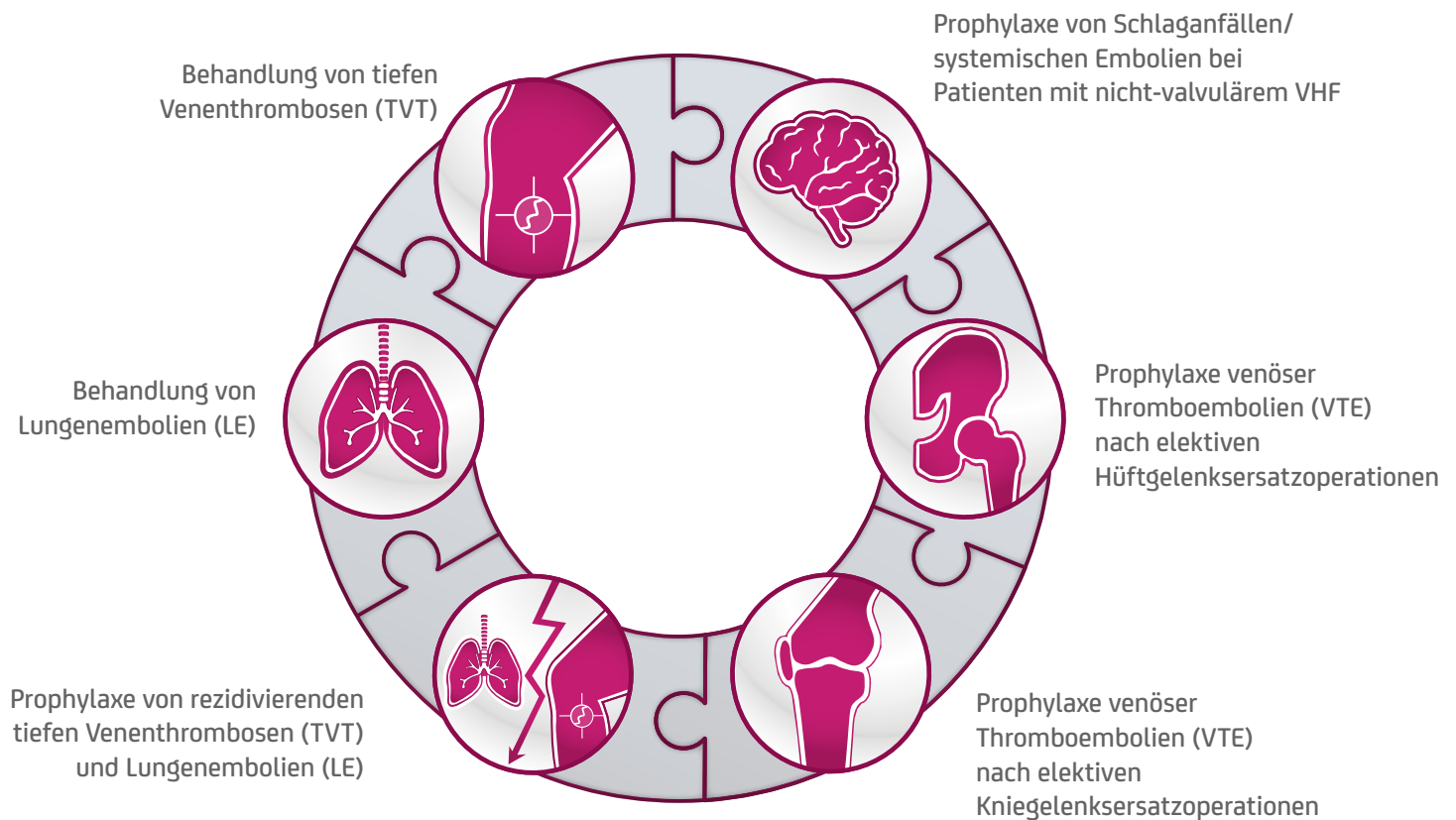
5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/gefaessmedizin

ELIQUIS®:

Zugelassen in 6 Indikationen



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

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

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

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

Literaturangabe: 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.
Freigabedatum: November 2016 432AT16PR14274-01(11/2016); PP-ELI-AUT-0088/11.2016

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

www.eliquis.at

