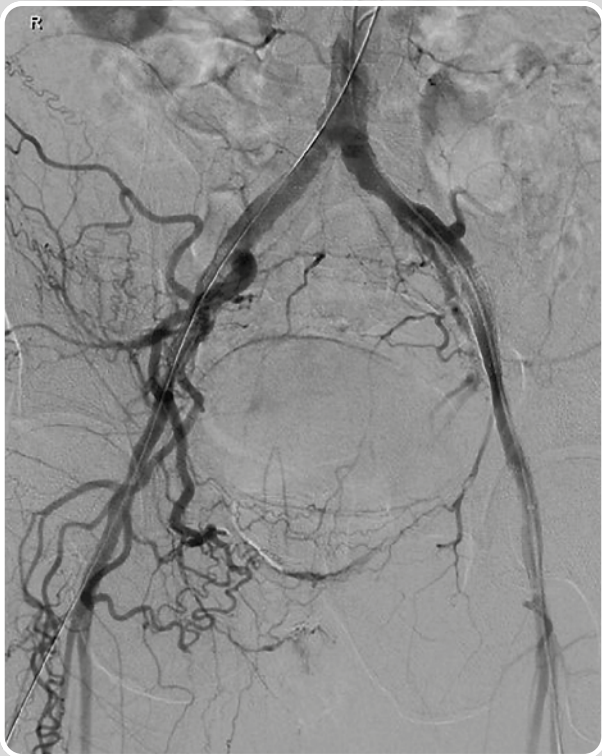


Gefäßmedizin

Zeitschrift für

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



Verlängerte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten

K. Gütl

Results of operative therapy of diabetic foot purulent complications using pro- grammed sanitation technologies

A. Sergeev, A. A. Glukhov

RUBRIKEN

Fallbericht

News-Screen

Kongressbericht

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

SUPPORTING YOUR SUCCESS



NaviCross®
0.035"

RADIFOCUS®
Glidewire Advantage®

NEW

NaviCross®
0.018"

from ACCESS
to CLOSURE

PERIPHERAL
INTERVENTION



www.terumo-europe.com

TERUMO
INTERVENTIONAL
SYSTEMS

NaviCross 0.035, 0.018 and Radifocus Glidewire Advantage are not available for sale in all countries.
Please contact your Terumo local sales representative for more information.

- 5 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 7 Verlängerte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten**
K. Gütl
- 13 Results of operative therapy of diabetic foot purulent complications using programmed sanitation technologies**
A. Sergeev, A. A. Glukhov

Rubriken

Fallbericht

- 18 Subintimale Rekanalisation von TASC-Typ-D-Läsionen des Beckens beidseits mittels Outback™ Elite Re-Entry Katheter**
C. Kranewitter, L. Posch, M. Freund

21 News-Screen

Kongressbericht

- 23 COVID-19: Shutdown und Quarantäne erhöhten Amputationsraten stark**
S. Fisch

26 Hinweise für Autoren

Titelbild: Die Subtraktionsangiographie der Beckenachse nach Beendigung der Intervention zeigt eine wieder offene AIE beidseits. Aus C. Kranewitter et al., Subintimale Rekanalisation von TASC-Typ-D-Läsionen des Beckens beidseits mittels Outback™ Elite Re-Entry Katheter, Abb. 4, S. 19.

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
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4x im Jahr

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

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

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

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



NOW WITH 2 NEW DIAMETERS
5 mm and 6 mm

Supera™

Peripheral Stent System

THE RIGHT SIZES TO SIMPLIFY YOUR PROCEDURE AND IMPROVE RESULTS*

- **IMPROVE 1:1 STENT TO VESSEL SIZING**
- **OPTIMIZE LUMINAL GAIN**
- **SIMPLIFY DECISIONS AROUND VESSEL PREP**

RESULTS MATTER



91%

PATENCY (K-M)
AT 1 YEAR**

When nominally
deployed**



94%

FREEDOM FROM
TLR AT 3 YEARS**

When nominally
deployed**

PLATFORM MATTERS



HIGH COMPRESSION
RESISTANCE¹



LOW CHRONIC
OUTWARD FORCE¹



HIGH FLEXIBILITY² AND
FRACTURE RESISTANCE³

* Proper sizing, preparation, and deployment technique result in excellent patency rates³

** Nominal deployment is defined as the stent length upon deployment being within +/- 10% of the labeled stent length. This data is from a non-powered post-hoc analysis.

1. Competitors tested include Astron Pulsar-18, Complete SE, EverFlex, Innova, LifeStent, Misago, S.M.A.R.T., and Zilver PTX. Test(s) performed by and data on file at Abbott.

2. Flexibility is defined as kink resistance. Competitors tested include Astron Pulsar-18, Complete SE, EverFlex, Innova, LifeStent, Misago, S.M.A.R.T., and Zilver PTX. Test(s) performed by and data on file at Abbott.

3. Garcia L. et al., Catheterization and Cardiovascular Interventions 2017 Jun 1;89(7):1259-1267.

CAUTION: This product is intended for use by or under the direction of a physician. Prior to use, reference the Instructions for Use, inside the product carton (when available) or at cifu.abbottvascular.com or at medical.abbott/manuals for more detailed information on Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events. The use of the product first requires training.

Information contained herein for **DISTRIBUTION** in Germany, Austria and Switzerland ONLY.

Illustrations are artist's representations only and should not be considered as engineering drawings or photographs.

Abbott Medical Deutschland GmbH | Schanzenfeldstr. 2 | D-35778 Wetzlar | Abbott Medical Austria GmbH | Perfektastr. 84 | A-1230 Wien | Abbott Medical (Schweiz) AG | Neuhofstr. 23 | CH-6340 Baar

™ Indicates a trademark of the Abbott Group of Companies.

www.cardiovascular.abbott ©2020 Abbott. All rights reserved. 2-DAC-2-11484-01 06-2020

Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Trotz all der schwierigen Zeit, mit der wir zu Beginn dieses Jahres zu kämpfen hatten und die uns in eine völlig andere Welt des Lebens und Arbeitens katapultiert hat, sind einige Dinge dageblieben, unter anderem die regelmäßige Publikation der *Zeitschrift für Gefäßmedizin*.

Dies ist auch wichtig, da sich die Autorinnen und Autoren damit durchaus auch mit Themen beschäftigen, die uns die Augen wieder öffnen sollen für neue und relevante Updates im täglichen medizinischen Leben.

Der Beitrag von Frau **Dr. Katharina Gütl** bezieht sich auf ein wichtiges Thema, die Thromboseprophylaxe beim internistischen Patienten. Hospitalisierte Patienten mit internistischen Akuterkrankungen weisen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien auf. In führenden internationalen Leitlinien wird demzufolge eine prophylaktische Antikoagulation in diesem Patientengut für die Dauer der Hospitalisierung empfohlen, wodurch das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie signifikant reduziert werden kann. In der überwiegenden Anzahl sind niedermolekulare Heparine in dieser Indikationsstellung die bevorzugten Substanzen, alternativ kann jedoch auch unfractioniertes Heparin oder Fondaparinux verwendet werden. Zur Ermittlung des individuellen Risikos stehen diverse Scores zur Verfügung. Das Risiko für venöse Thromboembolien besteht nachweislich jedoch auch über die Dauer der Hospitalisierung hinaus fort, sodass zahlreiche Studien den Benefit einer verlängerten prophylaktischen Antikoagulation sowohl mit niedermolekularem Heparin als auch mit direkten oralen Antikoagulanzen untersucht haben. Aufgrund eines fehlenden Netto-Benefits findet die prolongierte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten jedoch keinen Eingang in internationale Empfehlungen.

Der zweite Beitrag der Kollegen **V. A. Sergeev** und **A. A. Glukhov** behandelt auch ein sehr relevantes Themengebiet, nämlich die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von eitrigen diabetischen Komplikationen am Fuß unter Verwendung von Hygiene-Technologien. Ziel der Studie, die hier berichtet wird, war es, die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von Patienten mit diabetischen nekrotisch-abszedierenden Komplikationen (NAK) am Fuß (DF) ohne kritische Ischämie unter Verwendung von Hygiene-Technologien (HPT) zu bewerten: Ultraschall, Vakuum, programmgesteuerte Spülung und Aspirationshygiene (PSAH). Es wurden die Ergebnisse der Behandlung von 106 Patienten mit NAK-DF ohne kritische Ischämie im Alter von 52–63 Jahren analysiert.

Und der letzte Beitrag handelt von den Auswirkungen von COVID-19 auf Gefäßpatientinnen und -patienten, sowohl im venösen als auch im arteriellen Bereich.

Aus eigener Erfahrung haben wir in so kurzem Zeitraum noch nie so viele akute Lungenembolien gesehen, die lysiert werden mussten, und im arteriellen Bereich war es eine massiv erhöhte Amputationsrate.

Diese Auswirkungen, mit denen wir auch täglich konfrontiert waren, da wir als Angiologen/Internisten nicht im Shutdown arbeiteten, sind Bilder, die wir nicht vergessen werden, weil wir sie nicht vergessen können.

Wir wünschen allen Kolleginnen und Kollegen eine gute Zeit und sagen „*Stay safe and healthy!*“

Thomas Gary und Marianne Brodmann

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

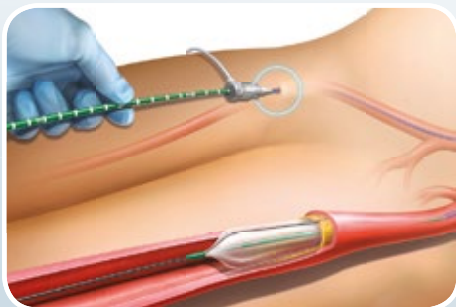
Erich Minar, Wien

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

Downsize Your Procedural Profile with the Halo Effect™



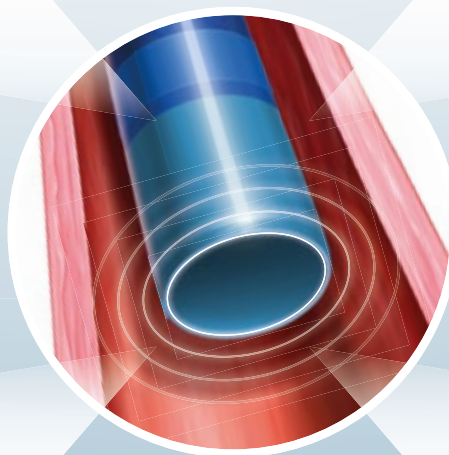
UltraScore™ Focused Force PTA Balloon



Ultraverse™ PTA Balloon Dilatation Catheter



LifeStent™ 5F Vascular Stent System



Lutonix™ Drug Coated Balloon PTA Catheter

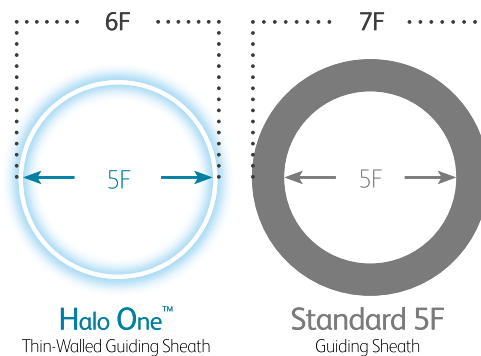
Halo One™ Thin-Walled Guiding Sheath

The Halo Effect™ means lowering your procedural profile by using the Halo One™ Thin-Walled Guiding Sheath with BD's innovative portfolio of PAD products. Stay low-profile from access to intervention with therapies including CTO crossing, PTA, scoring, DCB, and stenting.¹ To learn more about how the Halo One™ Thin-Walled Guiding Sheath can downsize your procedural profile, contact your local BD sales representative.

The Halo One™ Thin-Walled Guiding Sheath is indicated for use in peripheral arterial and venous procedures requiring percutaneous introduction of intravascular devices. The Halo One™ Thin-Walled Guiding Sheath is NOT indicated for use in the neurovasculature or the coronary vasculature. **Please consult product labels and instructions for use for indications, contraindications, hazards, warnings, and precautions.**

¹ The minimum acceptable sheath French size is printed on the package label. Do not attempt to pass devices through a smaller size sheath introducer than indicated on the device label.

The Thin-Walled Sheath Design



Not drawn to scale. For illustrative purposes only.

bd.com • crbard.com

AUSTRIA	Bard Medica S.A. · Rinnböckstraße 3 · 1030 Wien, Austria · t: +43.1.49.49.130 · f: +43.1.49.49.130.30
GERMANY	C. R. Bard GmbH · Wachhausstraße 6 · 76227 Karlsruhe, Germany · t: +49.721.9445.124 · f: +49.721.9445.100
SWITZERLAND	Bard Medica S.A. · Seestrasse 64 · 8942 Oberrieden/Zürich, Switzerland · t: +41.44.722.53.60 · f: +41.44.722.53.70

BD, the BD Logo, Halo One, LifeStent, Lutonix, UltraScore and Ultraverse are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. © 2020 BD. Illustrations by Mike Austin. All Rights Reserved. A56-BPV-E-D1 (07/2020) GSA



Verlängerte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten

K. Gütl

Kurzfassung: Hospitalisierte Patienten mit internistischen Akuterkrankungen weisen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien auf. In führenden internationalen Leitlinien wird demzufolge eine prophylaktische Antikoagulation in diesem Patientengut für die Dauer der Hospitalisierung empfohlen, wodurch das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie signifikant reduziert werden kann. In den überwiegenden Fällen sind niedermolekulare Heparine in dieser Indikationsstellung die bevorzugten Substanzen, alternativ kann jedoch auch unfractioniertes Heparin oder Fondaparinux verwendet werden. Zur Ermittlung des individuellen Risikos stehen diverse Scores zur Verfügung.

Das Risiko für venöse Thromboembolien besteht nachweislich jedoch auch über die Dauer der Hospitalisierung hinaus fort, sodass zahlreiche Studien den Benefit einer verlängerten

prophylaktischen Antikoagulation sowohl mit niedermolekularem Heparin als auch mit direkten oralen Antikoagulanzen untersucht haben. Aufgrund eines fehlenden Netto-Benefits findet die prolongierte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten jedoch keinen Eingang in internationale Empfehlungen.

Schlüsselwörter: venöse Thromboembolie, Antikoagulation, Prophylaxe, Risikoassessment, internistischer Patient

Abstract: Extended Thromboprophylaxis in medical patients. Hospitalized medical patients are at increased risk for venous thromboembolism. Current international guidelines recommend anticoagulant prophylaxis by use of low-molecular weight heparin or alternatively by unfractionated heparin or fondaparinux in

these patients in order to reduce the risk of venous thromboembolism. Various models are available for the assessment of the individual risk of venous thromboembolism in hospitalized medical patients.

As the risk of venous thromboembolism persists after hospital discharge, extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin and also with direct oral anticoagulants has been extensively investigated, but the superior efficacy was diminished by the unfortunate safety profile. Therefore, international guidelines recommend against the use of prophylactic anticoagulation beyond the hospital stay. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (3): 7–12.

Key words: venous thromboembolism, anticoagulation, prophylaxis, risk assessment, medical patient

■ Einleitung

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst die tiefe Venenthrombose (TVT) sowie die Pulmonalarterienembolie (PAE) und stellt eine häufige Komplikation des akuterkrankten, hospitalisierten Patienten dar [1]. Entgegen der weit verbreiteten Annahme werden VTE-Ereignisse in Zusammenhang mit Hospitalisierungen gehäuft im internistischen Patientengut im Vergleich zum chirurgischen beobachtet, etwa 75 % aller VTE-assoziierten Todesfälle ereignen sich in einer nicht-chirurgischen Patientenpopulation [2].

Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten insbesondere auch von fatalen PAE-Events im internistischen Kollektiv bietet einerseits das zumeist Vorhandensein von multiplen schweren Komorbiditäten, sowie andererseits auch das oftmalige Unterlassen einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe [3–5]. Ein erhöhtes VTE-Risiko besteht nachweislich mitunter bei Patienten mit COPD, Herzinsuffizienz, akuter Infektion oder vaskulärer Erkrankung [6–9].

Führende internationale Leitlinien der *American Society of Hematology* (ASH) sowie des *American College of Chest Physicians* (ACCP) empfehlen für das Management des internistischen Patienten eine parenterale Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH), dem synthetischen Pentasaccharid Fondaparinux oder alternativ auch mit niedrigdosiertem unfractioniertem Heparin (UFH) für die Dauer der Hospitalisierung [10, 11], basierend auf einer nachgewiesenen Sicherheit sowie auch Effektivität [3, 12, 13]. Durch adäquate

und konsequente Applikation einer Thromboembolieprophylaxe kann das VTE-Risiko in diesem Patientengut um bis zu 60 % reduziert werden [11, 14]. Das Risiko für die Entstehung einer VTE beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Dauer des stationären Aufenthalts, sondern bleibt auch darüber hinaus bestehen [15–17]. Die Mehrzahl der VTE-Ereignisse wird in den ersten 30 Tagen nach der Entlassung verzeichnet, das Risiko bleibt jedoch bis zu 120 Tage aufrecht [18–20].

Beleuchtet werden sollen in diesem Artikel einerseits verschiedene Modelle zur VTE-Risikostratifizierung beim internistischen Patienten und andererseits die Datenlage für eine verlängerte Thromboembolieprophylaxe mittels parenteraler sowie auch direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK).

■ VTE-Risikoassessment

In Anbetracht des erhöhten VTE-Risikos beim hospitalisierten internistischen Patienten wird der Identifizierung einer Hochrisikopopulation eine große Bedeutung zugesprochen. Demzufolge besteht bei diesem Patientengut auch die Indikation zur Durchführung eines Risikoassessments, hierfür stehen diverse publizierte Modelle zur Verfügung. Aufgrund einiger Limitationen, sowohl die stellenweise eingeschränkte oder fehlende Validierung als auch diverse weitere Faktoren betreffend, wird die Aussagekraft und Verlässlichkeit der vorhandenen Scores jedoch teilweise kritisch betrachtet [21].

Eingangs wurde bereits das oftmalige Unterlassen einer VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung erwähnt. Eine wesentliche Rolle in diesem Zusammenhang spielt das fehlende Bewusstsein für das bestehende VTE-Risiko und somit auch für die Indikation zur prophylaktischen Antikoagulation in diesem Patientengut. Im Jahr 2005 wurde zu dieser Problematik eine randomisiert-kontrollierte Studie von Kucher et al. [22]

Eingelangt und angenommen am 12. Februar 2020

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

Korrespondenzadresse: Ass. Dr. Katharina Gütl, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Universitätsklinikum Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Tabelle 1: „PADUA Prediction Score“ zur Prognostizierung des VTE-Risikos bei hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung. Erstellt nach [24].

Kriterium	Punkte-Score
Aktive Krebserkrankung	3
VTE in der Eigenanamnese (Ausschluss: oberflächliche Venenthrombose)	3
Mobilitätseinschränkung (absolute oder relative Bettruhe für ≥ 3 Tage)	3
Thrombophilie (Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation, G20210A Prothrombin-Mutation, Antiphospholipidantikörper-Syndrom)	3
Rezentes Trauma oder chirurgischer Eingriff ≤ 1 Monat	2
Alter ≥ 70 Jahre	1
Respiratorische Insuffizienz und/oder Herzinsuffizienz	1
Akuter Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall	1
Akute Infektion und/oder rheumatologische Erkrankung	1
Adipositas (BMI ≥ 30)	1
Vorbestehende Hormontherapie	1
Score ≥ 4 Punkte: hohes VTE-Risiko; Score < 4 Punkte: niedriges VTE-Risiko.	

Tabelle 2: Risikoassessment anhand des IMPROVE-Scores (7-Faktoren-Modell versus 4-Faktoren-Modell). Erstellt nach [25].

IMPROVE-Score (7 Faktoren)	Score	IMPROVE-Score (4 Faktoren)	Score
Positive VTE-Eigenanamnese	3	Positive VTE-Eigenanamnese	3
Thrombophilie	2	Thrombophilie	3
Aktive Krebserkrankung	2	Aktive Krebserkrankung	1
Alter ≥ 60 Jahre	2	Alter ≥ 60 Jahre	1
Immobilisation ≥ 7 Tage	1		
ICU/CCU-Aufenthalt	1		
Paralyse der unteren Extremität	1		

veröffentlicht. Untersucht wurde ein Computerprogramm, womit automatisch anhand der vorhandenen Patientendaten das individuelle VTE-Risiko unter Berücksichtigung gewisser Risikofaktoren errechnet wird. Geeignete Patienten mit einem prognostizierten erhöhten VTE-Risiko wurden in 2 Gruppen randomisiert. In der Interventionsgruppe wurde der behandelnde Arzt elektronisch auf das individuell erhöhte VTE-Risiko des Patienten aufmerksam gemacht, in der Kontrollgruppe hingegen wurde kein Hinweis diesbezüglich eingegliedert. Als primärer Endpunkt wurde eine bestätigte TVT oder PAE nach einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen definiert. Die Analyse hat gezeigt, dass in der Interventionsgruppe signifikant häufiger sowohl eine mechanische wie auch eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe verabreicht wurden (mechanisch 10,0 % versus 1,5 %, $p < 0,001$; medikamentös 23,6 % versus 13,0 %, $p < 0,001$). Demzufolge wurde

der primäre Endpunkt in der Interventionsgruppe nur bei 61 Patienten (4,9 %) erreicht, in der Kontrollgruppe hingegen bei 103 Patienten (8,2 %), die Risikoreduktion beträgt 41 % (Hazard-Ratio 0,59; 95 %-CI: 0,43–0,81; $p = 0,001$) [22]. Eine vergleichbare Studie von Lecumberri et al. [23] wurde in einem gemischten Kollektiv aus internistischen sowie chirurgischen Patienten durchgeführt und zeigte ebenso eine Reduktion der VTE-Inzidenz während der Hospitalisierung, resultierend aus einer Optimierung des Bewusstseins für das VTE-Risiko und einer daher konsequenten Verabreichung einer Prophylaxe [23]. Als Limitation dieser Studie kann die fehlende Nachbeobachtungszeit der Studienpopulation nach der Entlassung aus der stationären Behandlung genannt werden.

Barbar et al. [24] untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie ein Modell zum Assessment des VTE-Risikos bei internistischen Patienten in einem stationären Setting. Das Risikoassessment wurde in einer modifizierten Version des Modells von Kucher et al. [22] als „PADUA Prediction Score“ angewandt (Tab. 1). Anhand der vordefinierten Kriterien wurde ein hohes oder ein niedriges VTE-Risiko vorhergesagt und demzufolge die Indikation zur prophylaktischen Antikoagulation gestellt, der Beobachtungszeitraum betrug 90 Tage. Unter jenen Patienten mit einem hohen prognostizierten Risiko (≥ 4 Score-Punkte) erlitten 2,2 % unter adäquater und konsequenter Thromboembolieprophylaxe eine VTE, bei fehlender Thromboembolieprophylaxe betrug die Ereignisrate hingegen 11,0 % (Hazard-Ratio 0,13; 95 %-CI: 0,04–0,40). In der Patientengruppe mit einem niedrigen prognostizierten Risiko (< 4 Score-Punkte) wurde hingegen nur bei 0,3 % eine TVT oder PAE diagnostiziert. Blutungsevents wurden bei insgesamt 3 Patienten (1,6 %) erhoben, allerdings konnte nur ein Ereignis auch eindeutig auf die verabreichte prophylaktische Antikoagulation zurückgeführt werden. Der „PADUA Prediction Score“ scheint in Hinblick auf die erläuterten Ergebnisse gut geeignet zur Identifizierung einer Hochrisikopopulation, welche in weiterer Folge auch von einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe profitiert [24].

Eine 2011 veröffentlichte Registerstudie aus dem *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE)* [25] präsentierte Daten von über 15.000 internistischen Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins von VTE-Risikofaktoren sowie der VTE-Inzidenz über 3 Monate ab dem Zeitpunkt der Hospitalisierung. Die kumulative VTE-Inzidenz betrug 1,0 %, 45 % der Ereignisse ereigneten sich in der Follow-up-Periode nach Entlassung aus der stationären Obhut. Als unabhängige Risikofaktoren konnten eine positive VTE-Eigenanamnese, Thrombophilien, Krebserkrankungen, Alter > 60 Jahre, Paralyse einer unteren Extremität, Immobilisation ≥ 7 Tage sowie ein Aufenthalt an einer intensivmedizinischen Einrichtung (inklusive „coronary care unit“) detektiert werden. Die 4 erstgenannten Faktoren wurden bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhoben und bieten ebenso wie auch das 7-Faktoren-Modell (Berücksichtigung sämtlicher genannter Parameter) eine gute Möglichkeit zur Abschätzung des VTE-Risikos des hospitalisierten internistischen Patienten. Die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren in den beiden Modellen wird in Tabelle 2 dargestellt. Abhängig von der Wahl des Modells (7 Faktoren versus 4 Faktoren) kann anhand des errechneten Scores auf das Risiko eines VTE-Events inner-

halb von 3 Monaten geschlossen werden [25]. Gemäß einer ACCP-Empfehlung sind Patienten mit einem VTE-Risiko von $\geq 1\%$ über einen Zeitraum von 3 Monaten einem Hochrisikokollektiv zuzuordnen und bedürfen demzufolge auch einer Prophylaxe [11]. Ein erhöhtes Risiko wird bei einem errechneten IMPROVE-Score von ≥ 2 Punkten ausgesprochen. Der IMPROVE-Score wurde mehrfach auch extern validiert und kann demzufolge als geeignetes Modell zur Identifizierung einer Hochrisikopopulation bei einem hospitalisierten internistischen Patientengut herangezogen werden [21, 26, 27].

Eine erweiterte Version des erläuterten Modells zum VTE-Risikoassessment stellt der **IMPROVEDD-Score** [28] dar. Hierbei wird der herkömmliche IMPROVE-Score um den D-Dimer-Wert ergänzt, mit dem Ziel einer optimierten Prognose hinsichtlich des VTE-Risikos. Mit einem signifikant gesteigerten Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in der venösen Strombahn wird ein D-Dimer-Wert assoziiert, welcher zumindest auf das Zweifache des oberen Grenzwertes erhöht ist. Für Erfüllung dieses Kriteriums werden im IMPROVEDD-Score 2 Punkte vergeben. Durchgeführt wurde die Untersuchung an hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung, welche im Rahmen der APEX-Studie rekrutiert wurden [28]. Bei der APEX-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelverblindete, multizentrische, klinische Studie zum Vergleich einer medikamentösen, verlängerten VTE-Prophylaxe mit dem Faktor-Xa-Hemmer Betrixaban gegen eine konventionelle VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin [29, 30]. Details und Kontext der APEX-Studie werden in einem Folgeabschnitt dieses Artikels ausführlich erläutert. Durch die Eingliederung des D-Dimers in den IMPROVE-Score kann eine optimierte Risikostratifizierung hinsichtlich einer VTE erfolgen und insbesondere eventuell auch eine spezielle Risikopopulation ausgemacht werden, welche von einer verlängerten VTE-Prophylaxe profitieren könnte [28]. Tabelle 3 bietet einen Überblick über das prognostizierte VTE-Risiko gemäß der errechneten IMPROVE- oder IMPROVEDD-Scores.

■ Die Anfänge der medikamentösen VTE-Prophylaxe beim internistischen Patienten

Sicherheit und Effektivität einer Thromboembolieprophylaxe mit NMH in einem hospitalisierten Patientengut mit internistischer Akuterkrankung und hohem VTE-Risiko konnten bereits im Jahre 1999 im Rahmen einer randomisierten, doppelverblindeten Studie nachgewiesen werden. Untersucht wurden prophylaktische NMH-Dosierungen (Enoxaparin 40 mg 1× täglich und Enoxaparin 20 mg 1× täglich) gegen Placebo für eine Dauer von 6–14 Tagen, der Beobachtungszeitraum wurde mit 3 Monaten festgelegt. Die Ergebnisse wiesen eine signifikant reduzierte VTE-Inzidenz in jener Patientengruppe auf, welche Enoxaparin 40 mg erhalten hatte, im Vergleich zu sowohl der Placebo-Gruppe sowie auch jenen Patienten unter Enoxaparin 20 mg (VTE-Inzidenz 5,5 % versus 14,9 % versus 15,0 %) [12]. Eine vergleichbare Studie folgte zu Dalteparin und konnte ebenso im Vergleich zu Placebo eine signifikante VTE-Risikoreduktion detektieren, welche über den gesamten Beobachtungszeitraum von 90 Tagen aufrecht blieb. Die absolute Risikoreduktion durch Gabe von Dalteparin 5000 Ein-

Tabelle 3: Prognostiziertes VTE-Risiko innerhalb von 90 Tagen bzw. 77 Tagen bei hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung unter Anwendung des IMPROVE-Scores und des IMPROVEDD-Scores. Erstellt nach [25, 28].

Punkte-Score	VTE-Risiko über 90 Tage in % (7 Faktoren IMPROVE-Score)	VTE-Risiko über 90 Tage in % (4 Faktoren IMPROVE-Score)	VTE-Risiko über 77 Tage in % (IMPROVEDD-Score)
0	0,4	0,5	0,5
1	0,6	1,0	0,7
2	1,0	1,7	1,0
3	1,7	3,1	1,4
4	2,9	5,4	1,9
≥ 5	7,2	11,0	2,7

Interpretation: ≥ 2 Score-Punkte: hohes Risiko und demzufolge Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe; < 2 Punkte: niedriges Risiko

heiten täglich über eine Dauer von 14 Tagen wird mit 2,19 % angegeben, bei einer relativen Risikoreduktion von 45 % [13]. Sowohl für Enoxaparin 40 mg als auch für Dalteparin 5000 Einheiten kann ein gutes Sicherheitsprofil mit einem niedrigen Blutungsrisiko ausgesprochen werden [12, 13]. Auch zu dem synthetischen, selektiven Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux sind Daten zur VTE-Prophylaxe in einem internistischen Patientengut vorhanden. Die Verabreichung von Fondaparinux 2,5 mg 1× täglich über 6–14 Tage konnte eine signifikante Reduktion von VTE-Ereignissen mit einer relativen Risikoreduktion von 46,7 % aufweisen. Hinsichtlich des Blutungsrisikos konnte kein signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe detektiert werden [3]. Als Nachteil im Vergleich zu den Untersuchungen mit Enoxaparin [12] und Dalteparin [13] kann die vergleichsweise kurze Follow-up-Periode von nur einem Monat genannt werden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten wird eine VTE-Prophylaxe für eine hospitalisierte Hochrisikopopulation mit internistischer Akuterkrankung mittels einer niedrigdosierten parenteralen Antikoagulation empfohlen [10, 11].

■ Verlängerte VTE-Prophylaxe

Ein erhöhtes VTE-Risiko auch über die Dauer der Hospitalisierung hinaus gilt als erwiesen [15–17]. Die prolongierte Thromboembolieprophylaxe sowohl mit NMH [31] als auch mit DOAK-Präparaten [32–34] wurde in randomisierten Studien umfassend untersucht, die Ergebnisse sollen an dieser Stelle ausführlich beleuchtet werden.

Im Rahmen der randomisierten **EXCLAIM-Studie** [31] wurde eine verlängerte Thromboembolieprophylaxe mit NMH in einem Patientenkollektiv mit internistischen Akuterkrankungen untersucht. Patienten, die der Interventionsgruppe zugeordnet wurden, erhielten Enoxaparin 40 mg 1× täglich über 28 ± 4 Tage. Die gesamte Studienpopulation erhielt initial Enoxaparin 40 mg 1× täglich über eine Dauer von 10 ± 4 Tagen. Die verlängerte NMH-Prophylaxe zeigte einerseits einen geringgradigen Vorteil hinsichtlich der VTE-Inzidenz für Enoxaparin im Vergleich zu Placebo (2,5 versus 4 %, absolute Risikoreduktion 1,53 %), andererseits konnte auch ein Anstieg

von schweren Blutungskomplikationen unter dieser Therapie verzeichnet werden (0,8 versus 0,3 %, absolute Risikodifferenz 0,51 %) [31]. Trotz des dennoch überwiegenden Benefits wird in den führenden Leitlinien insbesondere auch in Anbetracht des erhöhten Blutungsrisikos keine Empfehlung zur extendierten NMH-Prophylaxe ausgesprochen [10, 11, 35].

DOAK-Präparate als Alternative zur parenteralen prophylaktischen Antikoagulation scheinen aus mehreren Gründen vorteilhaft. Insbesondere ist auch die Elimination, welche an die Nierenfunktion gekoppelt ist, eine eingeschränkte Compliance bezüglich des Fortführens der täglichen subkutanen NMH-Applikationen über die Dauer des stationären Aufenthaltes hinaus zu bedenken [36].

Die **ADOPT-Studie** [33] untersuchte Apixaban als erstes DOAK-Präparat hinsichtlich des Nutzens sowie des Risikos in der verlängerten Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten. In dieser randomisiert-kontrollierten, doppelt-verblindeten Studie wurde eine Behandlung mit Apixaban in einer reduzierten Dosierung von 2,5 mg 2× täglich über eine Dauer von 30 Tagen der herkömmlichen Therapie mit Enoxaparin 40 mg 1× täglich für eine maximale Dauer von 14 Tagen gegenübergestellt. Die Beobachtungszeit wurde mit 30 Tagen festgelegt. Zur Gewährleistung einer doppelten Verblindung erhielten Patienten der Apixaban-Behandlungsgruppe ein NMH-Placebo mittels subkutaner Applikation für eine Dauer von zumindest 6 Tagen, Patienten der Enoxaparin-Kontrollgruppe hingegen erhielten ein Apixaban-Placebo zur peroralen Einnahme für 30 Tage. Die verlängerte VTE-Prophylaxe mit Apixaban konnte eine tendenzielle Reduktion an VTE-Ereignissen objektivieren, die Differenz diesbezüglich wies jedoch keine statistische Signifikanz auf (2,71 % versus 3,06 %; relatives Risiko 0,87; 95%-CI: 0,62–1,23; $p = 0,44$). Schwere Blutungskomplikationen traten hingegen signifikant häufiger unter Apixaban im Vergleich zur etablierten Thromboembolieprophylaxe mit NMH auf (0,47 % versus 0,19 %; relatives Risiko 2,58; 95%-CI: 1,02–7,24; $p = 0,04$) [33].

Nachfolgend wurde die **MAGELLAN-Studie** [32] zu Rivaroxaban durchgeführt. Patienten, welche in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten Rivaroxaban 10 mg 1× täglich für 35 ± 4 Tage sowie initial eine subkutane Placeboinjektion für 10 ± 4 Tage. Die Kontrollgruppe erhielt Enoxaparin 40 mg subkutan 1× täglich für 10 ± 4 Tage und eine orale Placebomedikation für 35 ± 4 Tage. In einem Kollektiv aus Patienten mit internistischer Akuterkrankung konnte für die konventionelle Dauer der VTE-Prophylaxe keine Unterlegenheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin hinsichtlich der Wirksamkeit aufgezeigt werden (2,7 % versus 2,7 %; relatives Risiko 0,97; 95%-CI: 0,71–1,31; $p = 0,003$ für eine Nicht-Unterlegenheit). In der prolongierten Prophylaxe konnte ein Benefit in der Effektivität und somit eine Überlegenheit von Rivaroxaban über Placebo nachgewiesen werden (4,4 % versus 5,7 %; relatives Risiko 0,77; 95%-CI: 0,62–0,96; $p = 0,02$). Der primäre kombinierte Sicherheitsendpunkt, zusammengesetzt aus schweren und klinisch relevanten Blutungsereignissen, wurde sowohl in der konventionellen Dauer sowie auch in der prolongierten Variante unter Rivaroxaban häufiger erreicht, das Ergebnis weist eine höchste statistische Signifikanz auf (Tag 10: Rivaroxaban 2,8 % versus Enoxaparin 1,2 %, $p < 0,001$;

Tag 35: Rivaroxaban 4,1 % versus Enoxaparin 1,7 %, $p < 0,001$) [32].

Die bereits erwähnte APEX-Studie [30] untersuchte den Faktor-Xa-Hemmer Betrixaban, das Präparat ist in Europa jedoch nicht auf dem Markt. Das Studiendesign wurde in Anlehnung an jenes der MAGELLAN-Studie [32] entworfen. Additiv wurden sequenzielle Analysen nach Zuordnung der Patienten zu einer von 3 Gruppen in Abhängigkeit von Alter und D-Dimer durchgeführt. Die Studie konnte im gesamten Kollektiv einen Vorteil der verlängerten medikamentösen Prophylaxe mit Betrixaban gegenüber der konventionellen NMH-Prophylaxe objektivieren (relatives Risiko 0,76; 95%-CI: 0,63–0,92; $p = 0,006$). Im Gegensatz zur MAGELLAN-Studie sowie auch zur ADOPT-Studie konnte keine erhöhte Blutungsrate unter einer prolongierten Einnahme von Betrixaban mit einer maximalen Dauer von bis zu 42 Tagen im Vergleich zur kurzzeitigen NMH-Prophylaxe erhoben werden (0,7 % versus 0,6 %; relatives Risiko 1,19; 95%-CI: 0,67–2,12; $p = 0,55$) [30].

2018 wurde schließlich die **MARINER-Studie** veröffentlicht. Untersucht wurde hierbei eine VTE-Prophylaxe in einer internistischen Hochrisikopopulation mit Rivaroxaban 10 mg 1×, welche zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationären Setting eingeleitet und über 45 Tage fortgeführt wurde. Ein hohes Risiko für die Entstehung einer VTE wurde Patienten mit einem IMPROVE-Score entweder ≥ 4 oder alternativ mit entweder 2 oder 3 Punkten in Kombination mit einem D-Dimer, welches zumindest um das Zweifache des oberen Grenzwertes erhöht ist, zugesprochen. Die Intention-to-Treat-Analyse konnte keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo erheben (VTE-Inzidenz 0,83 % versus 1,10 %; Hazard Ratio 0,76; 95%-CI: 0,52–1,09; $p = 0,14$). Schwere Blutungsereignisse waren zwar sowohl unter Rivaroxaban als auch unter Placebo selten, fanden sich jedoch häufiger in der Rivaroxaban-Gruppe (0,28 % versus 0,15 %; Hazard Ratio 1,88; 95%-CI: 0,84–4,23) [34].

Eine Meta-Analyse von Liew et al. [37] untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit der verlängerten Thromboembolieprophylaxe unter Berücksichtigung der APEX-Studie, der MAGELLAN-Studie, der ADOPT-Studie und der EXCLAIM-Studie. Unterschiede zwischen den einzelnen Studien bestanden insbesondere in der Definition der Sicherheitsendpunkte, der Beobachtungszeit sowie in der Patientencharakteristik. Alle Studien wurden in einem randomisierten, doppelt-verblindeten Design vollzogen. Die Auswertung zeigte unter einer verlängerten Thromboembolieprophylaxe eine signifikante Risikoreduktion von 48 % für das Auftreten von TVT-Ereignissen (relatives Risiko = 0,52; 95%-CI: 0,35–0,77; absolute Risikoreduktion 0,32 %; $p = 0,001$) sowie auch eine signifikante Verminderung der Inzidenz nicht-fataler PAE-Events um 39 % (relatives Risiko = 0,61; 95%-CI: 0,38–0,99; absolute Risikoreduktion 0,16 %; $p = 0,04$), schwere Blutungsereignisse wurden vergleichsweise doppelt so häufig dokumentiert (relatives Risiko 2,08; 95%-CI: 1,50–2,90; $p < 0,0001$). In den Rubriken der fatalen Blutungskomplikationen, der VTE-assoziierten Mortalität sowie der Gesamtmortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer verlängerten und einer konventionellen kurzzeitigen VTE-Prophylaxe objektiviert werden [37]. Tabelle 4 veranschaulicht die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Eine weitere Meta-Analyse von Alshoumi et al. [38] wurde rezent im Jahr 2019 veröffentlicht und berücksichtigt im Vergleich zur Analyse von Liew et al. [37] auch bereits die Ergebnisse der **MARI-NER-Studie** [34]. Gemäß dieser Meta-Analyse kann durch die Verabreichung einer verlängerten VTE-Prophylaxe mit DOAK-Präparaten eine Risikoreduktion von 41 % hinsichtlich symptomatischer VTE-Ereignisse im Vergleich zur konventionellen NMH-Prophylaxe abgebildet werden (relatives Risiko 0,59; 95%-CI: 0,44–0,79). Betrachtet man jedoch die Ereignisraten von VTE-assoziierten Todesfällen sowie auch die Gesamtmortalität, so findet sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (relatives Risiko 0,81; 95%-CI: 0,60–1,10 bzw. relatives Risiko 0,98; 95%-CI: 0,87–1,09). Die Analyse der Sichtheitsendpunkte zeigt selbige Tendenz wie auch jene der Meta-Analyse von Liew et al., es findet sich etwa eine Verdoppelung des Risikos für das Auftreten von schweren Blutungskomplikationen (relatives Risiko 1,95; 95%-CI: 1,25–3,04) sowie auch von klinisch relevanten Blutungsereignissen (relatives Risiko 1,81; 95%-CI: 1,29–2,53).

■ Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Hospitalisierte Patienten mit internistischer Akuterkrankung weisen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von VTE-Ereignissen auf. Zur Abschätzung des individuellen Risikos stehen diverse Assessmentmodelle zur Verfügung. Das Risiko besteht jedoch nicht nur für die Dauer des stationären Aufenthalts, sondern persistiert auch darüber hinaus. Die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin für die Akutphase bzw. für die Dauer der Hospitalisierung gilt als sicher und effektiv, Empfehlungen hierzu sind demzufolge auch in den führenden internationalen Leitlinien verankert. Die verlängerte VTE-Prophylaxe sowohl mit NMH als auch mit DOAK-Präparaten ist hingegen überwiegend mit einem signifikant

Tabelle 4

a) Gepoolte Schätzung des Risikoverhältnisses einer symptomatischen TVT (proximal oder distal) bei hospitalisierten, akut erkrankten internistischen Patienten unter verlängerter VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer kurzfristigen, konventionellen VTE-Prophylaxe. Erstellt nach [37].

Studie	VTE-Prophylaxe verlängert; Events	VTE-Prophylaxe konventionell; Events	Risiko-verhältnis [95%-CI]	Jahr der Veröffentlichung
EXCLAIM	5/2485	20/2510	0,25 [0,09–0,67]	2010
ADOPT	5/2211	16/2284	0,32 [0,12–0,88]	2011
MAGELLAN	13/2967	15/3057	0,89 [0,43–1,87]	2013
APEX	14/3112	22/3174	0,65 [0,33–1,27]	2016
Total	37/10775	73/11025	0,52 [0,35–0,77]	

b) Gepoolte Schätzung des Risikoverhältnisses einer symptomatischen nicht fatalen PAE bei hospitalisierten, akut erkrankten internistischen Patienten unter verlängerter VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer kurzfristigen, konventionellen VTE-Prophylaxe. Erstellt nach [37].

Studie	VTE-Prophylaxe verlängert; Events	VTE-Prophylaxe konventionell; Events	Risiko-verhältnis [95%-CI]	Jahr der Veröffentlichung
EXCLAIM	0/2485	4/2510	0,11 [0,01–2,08]	2010
ADOPT	7/2211	8/2284	0,90 [0,33–2,49]	2011
MAGELLAN	10/2967	14/3057	0,74 [0,33–1,65]	2013
APEX	9/3112	18/3174	0,51 [0,23–1,13]	2016
Total	26/10775	44/11025	0,61 [0,38–0,99]	

c) Gepoolte Schätzung des Risikoverhältnisses von schweren Blutungsereignissen bei hospitalisierten, akut erkrankten internistischen Patienten unter verlängerter VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer kurzfristigen, konventionellen VTE-Prophylaxe. Erstellt nach [37].

Studie	VTE-Prophylaxe verlängert; Events	VTE-Prophylaxe konventionell; Events	Risiko-verhältnis [95%-CI]	Jahr der Veröffentlichung
EXCLAIM	25/2975	10/2988	2,51 [1,21–5,22]	2010
ADOPT	15/3184	6/3217	2,53 [0,98–6,50]	2011
MAGELLAN	43/3997	15/4001	2,87 [1,60–5,16]	2013
APEX	25/3716	21/3716	1,19 [0,67–2,12]	2016
Total	108/13872	52/13922	2,08 [1,50–2,90]	

erhöhten Blutungsrisiko assoziiert, sodass schlussendlich kein Netto-Benefit dieser Behandlungsstrategie trotz guter Wirksamkeit hinsichtlich der Risikoreduktion von VTE-Ereignissen besteht. Demzufolge kann keine generelle Empfehlung zur verlängerten Thromboembolieprophylaxe bei einem internistischen Patientengut ausgesprochen werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 2005; 94: 750–9.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325–9.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387–94.

5. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest* 2007; 132: 554–61.
6. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390–6.
7. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–9.
8. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435–41.
9. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 793–5.
10. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018; 2: 3198–225.
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S–e226S.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
13. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–9.
14. Mahan CE, Fisher MD, Mills RM, Fields LE, Stephenson JJ, Fu AC, et al. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thromb Res* 2013; 132: 520–6.
15. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–8.
16. Anderson FA, Jr., Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007; 82: 777–82.
17. Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med* 2012; 7: 231–8.
18. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. *Thromb Haemost* 2009; 102: 951–7.
19. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1471–5.
20. Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster G. Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (20 Suppl 6): S16–22.
21. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, Grant PJ, Kaatz S, Bernstein SJ, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med* 2016; 129: 1001 e9–e18.
22. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969–77.
23. Lecumberri R, Marques M, Diaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, Garcia-Mouriz A, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 699–704.
24. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Barandini B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450–7.
25. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140: 706–14.
26. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, Vu JT, Heddle N, Cook RJ, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost* 2014; 112: 692–9.
27. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001152.
28. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, Hull RD, Goldhaber SZ, Yusen RD, et al. The IMPROVED VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open* 2017; 1: e56–e65.
29. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, Hull R, Gibson CM, Hernandez AF, et al. The design and rationale for the acute medically ill venous thromboembolism prevention with extended duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J* 2014; 167: 335–41.
30. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended thromboprophylaxis with Betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016; 375: 534–44.
31. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8–18.
32. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 513–23.
33. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–77.
34. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018; 379: 1118–27.
35. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism—International Consensus Statement. *Int Angiol* 2013; 32: 111–260.
36. Spahn G. Compliance with self-administration of heparin injections in outpatients. *Eur J Trauma* 2002; 28: 104–9.
37. Liew AY, Piran S, Eikelboom JW, Douketis JD. Extended-duration versus short-duration pharmacological thromboprophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 291–301.
38. Alshoumi RA, Al Rammah SM, Alzahrani MY, Badreldin HA, Al Yami MS, Almohammed OA. The use of direct oral anticoagulants for extended duration thromboprophylaxis in medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 422–9.

Results of operative therapy of diabetic foot purulent complications using programmed sanitation technologies

V. A. Sergeev¹, A. A. Glukhov²

Kurzfassung: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von eitrigen diabetischen Komplikationen am Fuß unter Verwendung von Hygiene-Technologien. Ziel der Studie war es, die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von Patienten mit diabetischen nekrotisch-abszedierenden Komplikationen (NAK) am Fuß (Diabetischer Fuß, DF) ohne kritische Ischämie unter Verwendung von Hygiene-Technologien (HPT) zu bewerten: Ultraschall, Vakuum, programmgesteuerte Spülung und Aspirationshygiene (PSAH).

Es wurden die Ergebnisse der Behandlung von 106 Patienten mit NAK-DF ohne kritische Ischämie im Alter von 52–63 Jahren analysiert. Alle Patienten mit DF wurden in zwei Gruppen eingeteilt. In der Kontrollgruppe wurde eine normale Sanierung durchgeführt. In der Studienbehandlungsgruppe wurde die chirurgische Behandlung von Eiterherden (HBEH) mit Ultraschall ergänzt, nach der Operation wurde eine programmgesteuerte Spülung in Kombination mit Vakuumtechnologien verwendet, wobei das Originalgerät AMP01 eingesetzt wurde. Dieses Gerät ist mit einem Drucksensor ausgestattet und ermöglicht, automatisch ein bestimmtes Vakuum in der eitrigen Kaverte aufrechtzuerhalten.

Es gibt plausible Nachweise, dass die Alkalisierung der Wundflüssigkeit (pH > 6,5–6,6) und Reduzierung des Proteingehalts im Wundexsudat unter die Schwellenwerte bei Patienten der therapeutischen Gruppe früher als bei Patienten der Versuchsgruppe erfolgte ($p < 0,001$). Eine Abnahme der Bakterienbelastung unter kritische Werte wurde in der therapeutischen Gruppe früher als in der Versuchsgruppe festgestellt ($p < 0,001$). Die postoperative Mortalität in der therapeutischen Gruppe betrug 5,5 %, in der Kontrollgruppe 9,8 %. Die Anzahl der eitri-

gen Komplikationen war signifikant geringer ($p = 0,014$), in einem größeren Prozentsatz der Fälle war es viel einfacher, die Unterstützung des Beins in der therapeutischen Gruppe ($p = 0,023$) als in der Kontrollgruppe aufrechtzuerhalten. Es gab auch eine signifikante Überschreitung der Häufigkeit hoher Amputationen in der Kontrollgruppe im Vergleich zur therapeutischen Gruppe ($p = 0,026$), die Dauer der stationären Behandlung von Patienten in der therapeutischen Gruppe verringerte sich um das 1,3-Fache.

Ergebnisse: Die operative Behandlung der Patienten mit NAK-DF ohne kritische Ischämie in Kombination mit der programmgesteuerten Hygiene, dem Ultraschall und Vakuumtechnologien kann die Qualität der Hygiene eitriger Kavernen erheblich verbessern, die Dauer des Krankenhausaufenthalts reduzieren und Behandlungsergebnisse optimieren.

Schlüsselwörter: diabetische Komplikationen am Fuß, nekrotisch-abszedierenden Komplikationen, programmgesteuerte Spülung und Aspirationshygiene

Abstract: The purpose of the study was to evaluate the results of operative therapy of patients with purulo-necrotic complications (PNC) of diabetic foot (DF) without critical ischemia using programmed sanitation technologies (PST): ultrasound, vacuum, programmed irrigation and aspiration sanitation (PIAS).

The results of treatment of 106 patients with PNC of DF without the phenomena of critical ischemia at the age of 52 to 63 years are analyzed. All DF patients were divided into two groups. In the experimental group, the conventional sanitation was carried out. In the treatment group of the study, surgical debridement of the purulent

foci (SDPF) was supplemented with ultrasound, and after the operation, programmed sanitation was used in combination with vacuum technologies, where the original device AMP01 was used. This device is equipped with a pressure sensor and allows to automatically maintain a certain level of vacuum in the purulent cavity. Alkalization of the wound fluid (pH 6.5–6.6) and a decrease in the protein content in the wound effluent below threshold values in patients of the treatment group reliably occurred earlier than in the experimental group ($p < 0.001$). A decrease in the level of bacterial load below critical values was reliably noted earlier in the treatment group than in the experimental group ($p < 0.001$). Operative mortality in the treatment group was 5.5%, in the experimental group 9.8%. The number of purulent complications turned out to be significantly less ($p = 0.014$), and it was significantly possible to maintain foot support ability in a larger percentage of cases in the treatment group ($p = 0.023$) than in the experimental group. There was also a significant increase in the frequency of high amputations in the experimental group in relation to the treatment group ($p = 0.026$), and the inpatient treatment time for patients in the treatment group decreased by 1.3 times.

Results: Operative therapy of patients with PNC of DF without critical ischemia in combination with programmed sanitation, ultrasound, and vacuum technologies can significantly improve the quality of purulent foci sanitation, helps to reduce hospitalization and improve treatment outcomes. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (3): 13–7.

Key words: diabetic foot, purulo-necrotic complications, programmed irrigation and aspiration sanitation.

■ Introduction

Diabetic foot (DF) is one of the most formidable complications of diabetes mellitus (DM), which causes painful suffering for the patient, and which places a significant financial burden on the Healthcare Service of any country in the world and society as a whole [1–8]. Thus, the financial costs of the National Health Service of England and Wales for the hospitalization and treatment of patients with complicated forms of DF for 2010–2011

amounted to approximately 639–662 million pounds [9]. Annually, up to 54,000 lower limb amputations are performed in the United States due to DF complications, and mortality after such operations is up to 20–30% [10]. According to European researchers, mortality after below-knee amputation with DF for 1 year is 24.6%, for the first 5 years 66.3%; after hip amputation, mortality during the year was noted in 43.3% of cases, five-year mortality was 83.3% [11]. The solution to the problems of mortality and disability due to DF is to adopt and adhere to a strategy that covers the prevention and implementation of an interdisciplinary approach to the treatment of diabetic foot trophic and purulent lesions [12, 13].

The subject of further study and discussion continues to be questions of the general strategy for operative therapy of purulo-necrotic foci in DF, as well as specific questions regarding the determination of the volume and radicalism of operative therapy [12–15]. International DF experts emphasize the

Received and accepted: March 16, 2020

From the ¹Department of Specialized Surgical Disciplines, Medical Institute, Oryol State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russian Federation, and the ²Department of General Surgery, Institute of Surgical Infection, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Correspondence to: Vladimir A. Sergeev, MD, Department of Specialized Surgical Disciplines, Medical Institute, Oryol State University named after I.S. Turgenev, 302026, 95 Komsomolskaya Str., Orel, Russian Federation; e-mail: sergeev5320@murdoch.in

importance of chronic wounds operative therapy in diabetes over any topical preparations [16–18]. The healing of wound defects in diabetes is characterized by a longer duration of the inflammation phase, a decrease in the activity of macrophages producing growth factors [19–21]. The role of matrix metalloproteases has been proved, significantly slowing the reparative processes in people with diabetes due to remodeling of the extracellular matrix and increasing the timing of collagen network organization [22, 23]. The issues of determining the readiness of the diabetic foot tissues for reconstructive operations remain relevant [18, 24]. The unfailing interest in the development of new methods for intra- and postoperative sanitation of DF purulent foci is still topical [25–28].

The purpose of the study was to evaluate the results of operative therapy of patients with purulo-necrotic complications (PNC) of DF without critical ischemia using programmed sanitation technologies (PST): ultrasound, vacuum, programmed irrigation and aspiration sanitation (PIAS).

Materials and Methods

The immediate results of treatment of 106 patients with PNC of DF without the phenomena of critical ischemia who were treated for 2008–2016 at State-funded health institution “Oryol Regional Clinical Hospital” of the city of Oryol were analyzed. The study was conducted with the approval of the ethics committee of the State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Public Health of the Russian Federation (Minutes No. 2 dated March 29, 2012).

Inclusion criteria: patients with type 1 and type 2 diabetes; the absence of critical ischemia at $TcPO_2$ values of at least 30 mm Hg, the degree of damage to the tissues of the foot according to F. W. Wagner (1979) of degree II–IV, signed informed consent. **Exclusion criteria:** patients age less than 18 years; concomitant diseases in the stage of decompensation, circulatory inefficiency and degree III respiratory failure; endocrine-metabolic and hypothalamic obesity; $TcPO_2$ value in the skin of the foot below 30 mm Hg, the degree of damage to the foot tissues according to F. W. Wagner’s (1979) classification of degrees I and V.

Depending on the methods of sanitizing purulent foci, all patients were divided into two groups. The treatment group consisted of 54 patients, the experimental group of 51 patients. In the

experimental group, patients after surgical debridement of the purulent foci (SDPF) received conventional topical treatment (tamed iodine solutions, polyethyleneglycol ointments), and after stopping the inflammatory process, foot plastic reconstruction (FPR) was performed or the wound healed by secondary intention. In the study treatment group, SDPF was supplemented by ultrasonic cavitation using the Soring Sonoca 185 apparatus, the wound was drained by tube drainages that were discharged through counterpunctures. The wound was then sutured tightly, and after the operation, the PIAS method was used with the original AMII-01 device (utility patent No. 2539165 dated November 27, 2014). Using the control panel of the device, the program sanitation mode was set (3 hours), while the sequential cycles of antiseptic injection into the wound cavity, its exposure and evacuation of the spent solution were switched on sequentially. Programmed sanitation was replaced by the constant evacuation mode (1 hour)

Table 1. Characteristics of patients of the treatment group and the experimental group

Indicator		Treatment group (n = 55)	Experimental group (n = 51)	p
Mean age ($M \pm \sigma$)		59 ± 8	60 ± 9	0.26*
Sex	Men (abs., %)	25 (45.5%)	23 (45.1%)	1.00**
	Women (abs., %)	30 (54.5%)	28 (54.9%)	
Type of diabetes	Type 1	5 (9.1%)	4 (7.8%)	1.00**
	Type 2	50 (90.9%)	47 (92.2%)	
DF form	neuropathic	32 (58.2%)	31 (60.8%)	0.66**
	neuroischemic	23 (41.8%)	20 (39.2%)	

Note: *according to the Mann-Whitney U test; **according to the two-tailed Fisher’s exact test

Table 2. Characteristics of patients in the studied groups depending on the nosological entity of DF purulo-necrotic complications and the volume of the lesion in accordance with the classification of F. W. Wagner (1979)

Nosological entity of the foot purulo-necrotic process	Volume of the lesion in accordance with the classification of F. W. Wagner (1979)	Treatment group (n = 55)		Experimental group (n = 51)		Total
		Abs.	%	Abs.	%	
Deep ulcer	2	5*	9.1	4*	7.8	9
Deep ulcer + Toe chronic osteitis	3	3*	5.5	3*	5.9	6
Toe phlegmon + foot phlegmon	2	5*	9.1	6*	11.8	11
Toe osteitis + foot phlegmon	3	8*	14.5	9*	17.6	17
Suppurative wound after toe amputation or foot resection, previously performed in other medical institutions	3	14*	25.5	13*	25.5	27
Dry gangrene of one or more toes	4	12*	21.8	9*	17.6	21
Humod gangrene of toe + foot phlegmon	4	8*	14.5	7*	13.7	15
Total:		55	100	51	100	106

Note: *according to the Pearson χ^2 -test (for 50% of groups the expected frequencies are less than 5) there are no differences between the groups ($p = 0.989$).

created by the AMP01 device in the “aspiration” mode. The device is equipped with a pressure sensor, with which the vacuum level in the purulent cavity was maintained at a level of 60–80 mm Hg. This technique was used for 5–8 days of treatment, and then they switched to active aspiration.

The composition of the patients in the studied groups was comparable by age, gender, type of diabetes and the DF clinical form (Tab. 1).

According to the prevalence of foot PNC, all patients of the study groups were distributed according to the degree of damage according to F. W. Wagner (1979) (Tab. 2).

In the treatment group of patients with a neuropathic form, radical surgical debridement and foot plastic reconstruction (FPR) were performed in one stage. With the neuroischemic form, stage-by-stage sanitation of the purulent focus was performed, and after stopping the inflammation, FPR was performed. In the postoperative period, in all cases after wound suturing, the PIAS method was used.

Patients of the study groups received complex therapy, which included complete unloading of the foot, insulin therapy with intermittent administration of adequate doses of the drug under the control of glycaemia, causal antibiotic therapy, antico-

agulants and immunomodulators were prescribed according to indications. Primary surgical operations in patients in the study groups are presented in Table 3.

The treatment results of the groups were studied during the entire period of inpatient treatment with assessment points on the day of admission, as well as on the 3rd, 5th, 7th, 9th, 12th day from the start of treatment. The effectiveness of sanitation of purulo-necrotic foci in patients with DF was assessed by the level of bacterial load, the pH measurement of the wound fluid and the determination of the quantitative protein content in it. The immediate results of treating patients with PNC of DF were evaluated by the terms of inpatient treatment, the rate of operative mortality, the number of purulent complications and high amputations, as well as by the assessment of cases of maintaining the foot support ability. All patients underwent Duplex sonography of arteries and transcutaneous oximetry using a TCM 400 device (Radiometer medical, Denmark). The sensors were superimposed at standard points on the rear foot.

The work was done in the design of a simple randomized comparative controlled trial in parallel groups. The following statistical methods were used in the study: calculated mean, standard deviation, median, interquartile range (25th and 75th quartiles), absolute and relative risks, Mann-Whitney U-test (Wilcoxon-Mann-Whitney), distribution comparison Pearson χ^2 -test, Fisher's exact test. Significant differences were considered at $p < 0.05$.

Table 3. Primary operations in patients of the studied groups

Primary operations	Treatment group (n = 55)		Experimental group (n = 51)		Total
	Abs.	%	Abs.	%	
Surgical debridement	9*	16.4	9*	17.6	18
Phlegmon incision	13*	23.6	18*	35.3	31
Toe amputation	9*	16.4	6*	11.8	15
Distal foot amputation	12*	21.8	8*	15.7	20
Transmetatarsal amputation of the foot	12*	21.8	10*	19.6	22
Total:	55	100	51	100	106

Note: * according to the Pearson χ^2 -test (expected frequencies are greater than 5), there are no differences between the groups ($p = 0.72$).

Results and Discussion

According to the pH measurement of wound effluent during surgery, patients of the treatment group had wound acidosis (median and interquartile range) 5.2 from 5 to 5.4, in the experimental group 5.2 from 5 to 5.6; by the Mann-Whitney test $p = 0.99$. During treatment, alkalization of wound fluid (pH above 6.5–6.6) in patients of the treatment group was

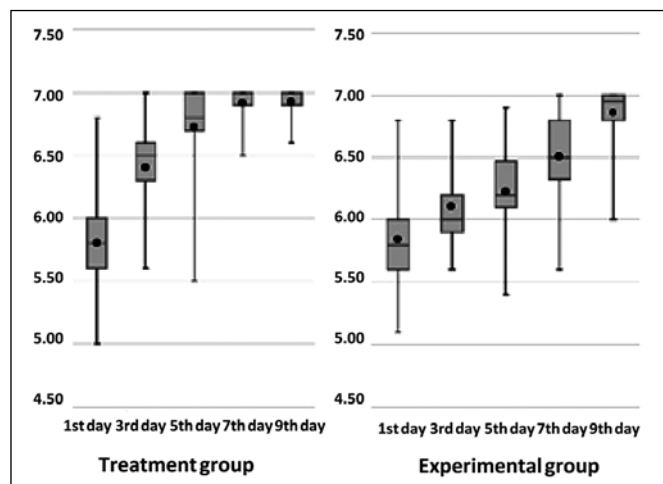


Figure 1. Dynamics of pH measurement results in patients with DF purulo-necrotic complications of the treatment group and the experimental group.

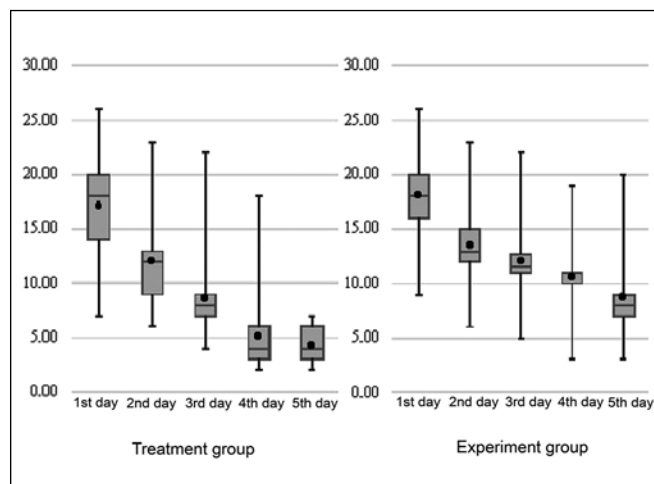


Figure 2. Dynamics of quantitative protein content in patients with DF purulo-necrotic complications of the treatment group and the experimental group

Table 4. Immediate results of treatment of patients with DF purulo-necrotic complications in the studied groups

		There is an outcome	No outcome	AR	RR	CI RR	OR	CI OR	F
Operative mortality	Treatment group	3	52	0.055	0.556	0.140	0.531	0.098	0.477
	Experimental group	5	46	0.098		2.211		3.899	
Purulent complications	Treatment group	5	50	0.091	0.357	0.137	0.292	0.064	0.037
	Experimental group	13	38	0.255		0.930		0.744	
Amputation	Treatment group	4	51	0.073	0.285	0.099	0.229	0.072	0.016
	Experimental group	13	38	0.255		0.819		0.842	
Foot support ability preserved in discharged patients	Treatment group	45	7	0.865	1.327	1.047	3.429	1.260	0.017
	Experimental group	30	16	0.652		1.681		9.331	

Note: AR: absolute risk, RR: relative risk, CI RR: 95% confidence interval for relative risk, OR: odds ratio, CI OR: 95% confidence interval for odds ratio, F: value of the two-tailed Fisher's test

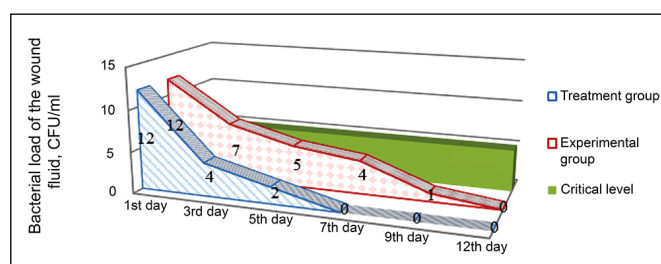


Figure 3. The dynamics of bacterial load of the wound fluid in patients with DF purulo-necrotic complications in the compared groups

observed on days 4th–5th (according to the Wilcoxon test, the results differ, $p < 0.001$), and in patients of the experimental group the same results are achieved on 8th–9th day after surgery (Fig. 1).

The patients of the treatment group, by 4–5 days after surgery, had a decrease in the quantitative protein content in wound effluent lower than 10 g/l, the median was 9 [8, 9] g/l (differences in protein content in wound effluent in the treatment group before surgery and after 5 days are statistically significant according to the Wilcoxon test, $p < 0.001$). In patients of the experimental group, the same data were observed by day 8th–9th (Fig. 2).

The median of microbial load of wounds upon admission in patients of the treatment group was 50×10^{10} CFU/ml of wound fluid (interquartile range from 40×10^{10} to 65×10^{10} CFU/ml of wound fluid), in the experimental group 50×10^{10} CFU/ml of wound fluid (interquartile range from 40×10^{10} to 60×10^{10} CFU/ml of wound fluid, $p = 0.57$). Five days after SDPE, in patients of the treatment group, the median microbial load of the wounds was 6×10^3 CFU/ml of wound fluid (interquartile range from 5×10^3 to 7.5×10^3 CFU/ml of wound fluid). In the treatment group, according to the Wilcoxon test, statistically significant differences were found between the results for this indicator, $p < 0.001$. In the experimental group, on the 5th day, the median of microbial load of the wounds was 5×10^5 CFU/ml of wound fluid (interquartile range from 3×10^5 to 6×10^5 CFU/ml of wound fluid) (Fig. 3).

In the treatment group, the length of stay in hospital for patients with PNC of DF (median and interquartile range) was 21 bed days (from 21 to 23 bed days), in the experimental group 29 bed days (from 27 to 30 bed days, $p < 0.001$ based on the Mann-Whitney U test). The nearest treatment results were analyzed in 106 operated patients (Tab. 4).

Operative mortality in the treatment group of patients was 5.5%, in the experimental group 9.8%. All fatal cases were noted after high amputations. At the significance level $p = 0.477$, the hypothesis was accepted that there were no differences between groups in the number of fatal cases. Purulent complications were observed in the treatment group of patients in 5 cases (9.1%), and in the experimental group in 13 cases (25.5%, $p = 0.037$). The foot support ability was preserved in 45 discharged patients (86.5%) in the treatment group, and in the comparison group in 30 patients, which amounted to 65.2% ($p = 0.017$).

High amputations were performed in patients of the treatment group in 4 cases (7.3%), of which at the level of midleg in two cases, and at the level of the thigh in two cases as well. In the experimental group, amputation was performed in 13 cases (25.5%, $p = 0.016$), of which amputation of the lower leg was performed in 5 cases, and hips in 8 cases.

It has been proven that wounds in DF are characterized by a longer course of the inflammation phase, a decrease in the activity of cells involved in inflammation, especially macrophages that produce local growth factors [19–21]. The role of matrix metalloproteases, which significantly inhibit the regeneration processes in diabetes due to a slowdown in the production of extracellular matrix and an increase in the organization time of the collagen network, has been proven [22, 23]. To date, various methods of intra- and postoperative sanitation of DF purulent foci have been proposed.

Conclusions

The study showed the effectiveness of an integrated approach in the treatment of patients with PNC of DF without critical ischemia compared with conventional methods. The use of ultrasound in the surgical debridement of purulent foci, early closure of the wound, the use of programmed sanitations in the postoperative period in combination with vacuum technologies allowed improving the results of treatment of patients of this nosology. During the study, it was reliably proved that faster purification of purulent foci from microbial bodies with DF in the treatment group ($p < 0.001$), and the inpatient treatment time for patients with PNC of DF in the treatment group decreased by 1.3 times. There was a significant decrease in the number of purulent complications ($p = 0.037$), a decrease in the number of high amputations ($p = 0.016$), and the likelihood

of maintaining foot support ability in patients of the treatment group was also higher ($p = 0.017$).

Operative therapy in combination with programmable debridement, ultrasound, and vacuum technologies has a significant advantage over conventional methods in treating patients with purulo-necrotic complications of diabetic foot without critical ischemia. Its use statistically significantly accelerates the time of cleansing wounds from purulo-necrotic tissues, microbial bodies, stimulates regenerative processes, which helps to reduce hospitalization and improve immediate treatment results.

■ Conflict of interest

None.

References

- Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus* 2016; 19: 30–43.
- Blatun LA. Baneocin (powder, ointment) – prospects for the use in the complex surgical treatment of purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome. *Wounds* 2015; 2: 36–44.
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 45–74.
- Ng CS, Lee JYC, Toh MPHS, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 151–63.
- Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: A global systematic review. *Pharmaco Economics* 2015; 33: 811–31.
- Lipska KJ, Ross JS, Van Houten HK, et al. Use and out-of-pocket costs of insulin for type 2 diabetes mellitus from 2000 through 2010. *JAMA* 2014; 311: 2331.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *New Engl J Med* 2014; 370: 1514–23.
- Atanasov PK, Chan JC, Gagliardino JJ, et al. International diabetes management practice study (Idmps): Resource use associated with type 2 diabetes in Africa, Middle East, South Asia, Eurasia and Turkey. *Value Health* 2015; 18: A619.
- Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia* 2012; 55: 1919–25.
- Gorff CE. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 3–11.
- Gök Ü, Selek Ö, Selek A, et al. Survival evaluation of the patients with diabetic major lower-extremity amputations. *Musculoskelet Surg* 2016; 100: 145–8.
- Gurieva IV. Guidelines and documents of the 2015 International Diabetic Foot Work Group on the Prevention and Treatment of Foot Diabetes Diabetes: Evidence-Based Consensus. *Wounds* 2016; 3: 59–70.
- Paisley AN, Kalavalapalli S, Subudhi CP, et al. Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic. *Diabet Res Clin Pract* 2012; 96: e1–e3.
- Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, et al. Diabetic foot ulcer: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 267–81.
- Mitish VA, Doronina LP, Galstyan GR, Sergeeva SV. Surgical treatment of Charcot's foot complicated by phlegmon. *Wounds* 2015; 2: 54–62.
- Bondarenko ON, Galstyan GR, Dedov II. Features of the clinical course of critical lower limb ischemia and the role of endovascular revascularization in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 2015; 3: 57–69.
- Graziani L, Piaggini A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: Review article. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 433–43.
- Zaitseva EL, Doronina LP, Molchokov RV, et al. Features of tissue repair in patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome during therapy with negative pressure. *Surgery* 2014; 173: 64–72.
- Boulton A, Cavanagh P, Raymann G. The foot in diabetes. John Wiley & Sons Ltd., Hoboken, USA, 2006.
- Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 558–65.
- Zaitseva EL, Tokmakova AYU. The role of growth factors and cytokines in reparative processes in soft tissues in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 2014; 17: 57–62.
- Maruyama K, Asai J, Ii M, et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol* 2007; 170: 1178–91.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews* 2003; 83: 835–70.
- Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2008; 5: 530–9.
- Bassetto F, Lancerotto L, Salmaso R, et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. *Aesthet Surg J* 2012; 65: 91–9.
- Vinnik YuS, Salmina AB, Drobushkevskaya AI, et al. Cell technology and tissue engineering in the treatment of long-term healing wounds. *Surgery* 2011; 4: 392–7.
- Glukhov AA, Alekseeva NT, Ostroushko AP. Morphofunctional changes in tissues during wound healing with the use of platelet concentrate. *Surgery News* 2013; 21: 15–22.
- Hong W, Hu M, Esquivel M, et al. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014; 3: 390–9.

140% WEITERE MOMENTE MIT OMA

DANK DEM SCHUTZ DER THERAPIE MIT XARELTO® FÜR IHRE TVT/PE-PATIENTEN

Mit Xarelto® reduzieren Sie das VTE Rezidivrisiko um 70%, ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen¹. Bieten Sie Ihren Patienten mit einer individuell angepassten Dosierung einen maßgeschneiderten Schutz in der verlängerten Rezidivprophylaxe². Nur Sie kennen Ihre Patienten und wissen was zählt.

Behandlung von tiefer Venenthrombose und Pulmonalembolie und Prophylaxe von rezidivierender tiefer Venenthrombose und Pulmonalembolie bei Erwachsenen.²

VTE = Venöse Thromboembolie; PE = Pulmonalembolie;

Referenzen: 1: Weitz J, et al. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1211–1222. 2: Xarelto® (Rivaroxaban). Aktuelle Fachinformation.

Fachkurzinformation siehe Seite 27

PP-XAR-AI-U236-1-2020-U/

Xarelto®
rivaroxaban

Subintimale Rekanalisation von TASC-Typ-D-Läsionen des Beckens beidseits mittels Outback™ Elite Re-Entry Katheter

C. Kranewitter¹, L. Posch², M. Freund¹

Aus der ¹Universitätsklinik für Radiologie und der

²Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

■ Einleitung

Ziel einer endovaskulären Intervention bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ist, den Blutfluss wiederherzustellen. Der Erfolg einer solchen Intervention ist abhängig von der Charakteristik der Gefäßpathologie, also vom Stenosegrad oder der Verschlusslänge und ob, bzw. in welchem Ausmaß Verkalkungen vorliegen. Bei chronischen, langstreckigen Verschlüssen („chronic total occlusion“, CTO) ist eine subintimale Rekanalisation oft die einzige erfolgversprechende Möglichkeit einer Behandlung. Bei dieser Technik wird das betroffene Gefäßsegment umgangen, indem mittels einer intentionellen Sondierung der Gefäßwand eine Dissektion beabsichtigt wird, um auf subintimalem Weg distal des Gefäßverschlusses wiederum in das wahre Gefäßlumen zu gelangen. Die Schwierigkeit dieses Eingriffes liegt darin,

nach der subintimalen Sondierung wieder das wahre Gefäßlumen zu erreichen. Der technische Erfolg einer subintimalen Rekanalisation wird in der Literatur mit ca. 75 % angegeben [1]. In den vergangenen Jahren wurde diese Rate jedoch durch die Einführung von sogenannten „Re-Entry Devices“ erhöht, welche bei richtiger Handhabung das Wiedereintreten in das wahre Lumen deutlich vereinfachen. Dadurch können komplexe Läsionen bei niedriger Komplikationsrate erfolgreich behandelt werden.

Im Folgenden berichten wir über einen 65-jährigen Mann mit beidseitigem chronischen Verschluss der Arteria iliaca externa (AIE), bei dem durch bilateral subintimale Rekanalisation und Verwendung eines Outback™ Elite Re-Entry Katheters (Cordis, A Cardinal Health Company) eine erfolgreiche Behandlung der Gefäßverschlüsse erzielt werden konnte.



Abbildung 1: Die Maximumintensitätsprojektion (MIP) der MRA zeigt einen kompletten Verschluss der AIE beidseits auf einer Länge von 6 cm rechts und 7 cm links. Die AFC beidseits regelrecht.

■ Fallbericht

Ein 65-jähriger Mann wurde mit seit ca. einem Jahr bestehenden beidseitigen, links-betonten Unterschenkel-Claudicatio-Beschwerden in der gefäßchirurgischen Ambulanz vorstellig. Zudem bestand eine beidseitige gluteale Claudicatio, Ruheschmerz oder trophische Läsionen lagen nicht vor. Am Laufband stellten sich diese Beschwerden bei 102 Metern ein, mit Schmerzbetonung in der linken Hüfte und im rechten Unterschenkel. Hieraus ergab sich die Diagnose einer pAVK Stadium IIB beidseits. Die arterielle Diagnostik ergab einen rechtseitigen Bein-Arm-Index von 0,62 und von 0,69 linksseitig. Im Anschluss wurde zur Planung der Therapie eine Kontrastmittel-unterstützte Becken-Bein-Magnetresonanztomographie-Angiographie (MRA) durchgeführt. Die MRA ergab einen beidseitigen totalen Verschluss der AIE, rechts auf einer Länge von 6 cm, links auf 7 cm Länge, entsprechend einer TASC-Typ-D-Läsion (Abb. 1). Im interdisziplinären Team wurde die Entscheidung für einen primär endovaskulären Rekanalisationsversuch getroffen.

Die Intervention begann mit einer sonographisch gesteuerten, retrograden Punktion der linken Arteria femoralis communis (AFC) und Einbringung einer 6F Schleuse (Boston Scientific). Mittels eines 5F-Berenstein-Katheters (Cordis, A Cardinal Health Company) und eines geraden 0.35 Radiofocus® Führungsdrahtes (Terumo) erfolgte die subintimale Sondierung des linken AIE-Verschlusses, der Wiedereintritt in das wahre Lumen gelang jedoch nicht. Im nächsten Schritt wurde ein Outback™ Elite Re-Entry Katheter eingewechselt, der subintimal am Verschluss vorbeigeführt wurde. Unter Berücksichtigung des L- und T-Markers wurde der Outback™ Elite

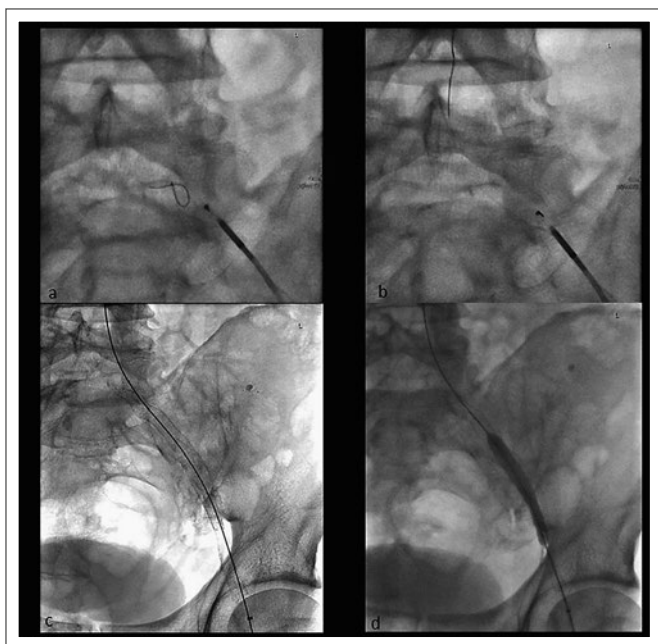


Abbildung 2: Eingriff linke Seite. (a): Durchleuchtungsbild mit dem Outback™ Elite-Katheter in Position, aber noch nicht gelungener Punktion des wahren Lumens bei Schleifenbildung des Drahtes. (b): Durchleuchtungsbild mit gelungener Punktion und Verlauf des Drahtes intraluminal in die infrarenale Aorta. (c): Durchleuchtungsbild mit implantierten, überlappenden Stents in der AIE. (d): Durchleuchtungsbild mit Anmodulation der Stents durch den 8/60-Ballon.

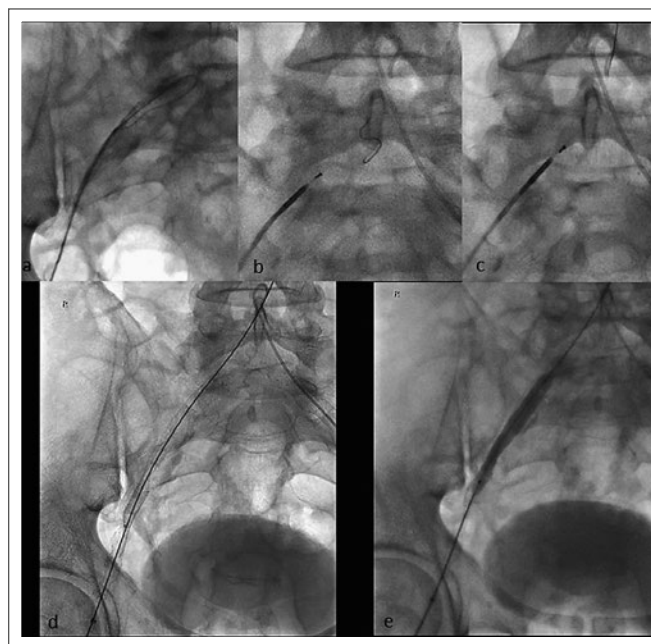


Abbildung 3: Eingriff rechte Seite. (a): Durchleuchtungsbild mit subintimaler Schleifenbildung des Drahtes. (b): Durchleuchtungsbild mit eingebrachtem Outback™ Elite-Katheter und noch subintimaler Drahtlage. (c): Durchleuchtungsbild nach erfolgreicher Punktion und intraluminale Drahtlage. (d): Durchleuchtungsbild mit implantierten überlappenden Stents in der AIE. (e): Durchleuchtungsbild mit 8/60-Ballon zur Anmodulation der Stents.

Re-Entry Katheter so positioniert, dass beim Vorbringen der 22G-Nadel ein Re-Entry in das wahre Lumen der Arteria iliaca communis (AIC) gelang (Abb. 2). Anschließend erfolgte die Sondierung in die Aorta abdominalis und die Durchführung einer Übersichtsangiographie mittels 4F-Mess-Pigtail (Cordis, A Cardinal Health Company). Zur Herstellung des Blutflusses wurde eine überlappende Stent-PTA mittels eines 10/80 selbstexpandierbaren S.M.A.R.T. Control™ Stents (Cordis, A Cardinal Health Company) proximal der Läsion und mittels eines 8/60 selbstexpandierbaren S.M.A.R.T.™ Flex Stents (Cordis, A Cardinal Health Company) distal der Läsion durchgeführt. Die Anmodulation erfolgte mittels eines 8/60 Powerflex™ Pro Ballonkatheters (Cordis, A Cardinal Health Company) (Abb. 2). Im Anschluss wurde eine sonographisch gesteuerte Punktion der rechten AFC durchgeführt und ebenfalls eine 6F Schleuse (Boston Scientific) eingebracht. Auch hier wurde der Verschluss der AIE subintimal sondiert und auch in diesem Fall konnte trotz unterschiedlicher Manöver mit diversen Kathetern und Drähten kein Anschluss an das wahre Lumen der AIC erreicht werden (Abb. 3). Daher wurde analog zur linken Seite ein Outback™ Elite Re-Entry Device eingewechselt und auch hier konnte im zweiten Versuch eine Punktion des wahren Lumens gelingen (Abb. 3). Rechts wurde zur Wiederherstellung des Blutflusses eine überlappende Stent-PTA mittels eines 10/80 selbstexpandierbaren S.M.A.R.T. Control™ Stents proximal und mittels eines 8/60 selbstexpandierbaren Life Stents (Bard) distal der Läsion durchgeführt. Die Anmodulation erfolgte wiederum durch einen 8/60 Powerflex™-Pro Ballonkatheter (Abb. 3). Da es sich beidseits um keine hochgradig verkalkten Läsionen handelte, wurden jeweils selbstexpandierbare Stents verwendet. In der anschließend durchgeführten Übersichtsangiographie mittels des 4F-Pigtail-Katheters in der infrarenalen Aorta zeigte sich eine suffiziente Rekanalisation der Beckenachse beidseits ohne

Reststenosen (Abb. 4). Nach Beendigung des Eingriffs wurden die Punktionsstellen manuell komprimiert und ein Druckverband in den Leisten angelegt. Der postinterventionelle Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei.



Abbildung 4: Die Subtraktionsangiographie der Beckenachse nach Beendigung der Intervention zeigt eine wieder offene AIE beidseits.

■ Diskussion

Die endovaskuläre Therapie von TASC-Typ-D-Läsionen der Beckenachse stellt mit technischen Erfolgsraten von 90,1 % und einer primären Offenheitsrate nach 12 Monaten von 87,3 % die primäre Therapieoption dar [2]. Während die offen chirurgische Sanierung von TASC-Typ-D-Läsionen im Vergleich zur endovaskulären Therapie zwar höhere primäre Offenheitsraten zeigt (93 % vs. 74 %, $p = 0,002$), gleichen sich die sekundären Offenheitsraten von Operation und Intervention an (96 % vs. 96 %), bei insgesamt jedoch deutlich niedrigerer Morbidität in der Interventionsgruppe (10 % vs. 15 %) [3]. Ohne die Verwendung spezieller Re-Entry Katheter liegen die technischen Erfolgsraten der subintimalen Rekanalisation bei 75 %–90 % [4]. Durch den Einsatz des Outback™ Elite Katheters kann diese technische Erfolgsrate auf 91,5 %–93 % gesteigert werden [5, 6], dies bei konstant niedrigen Komplikationsraten von 4,3 %.

Literatur:

1. Shin SH, Baril D, Chaer R, Rhee R, Makaroun M, Marone L. Limitations of the Outback LTD re-entry device in femoropopliteal chronic total occlusions. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1260–4.
2. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1728–37.
3. Hans S, DeSantis D, Siddiqui R, Khourny M. Results of endovascular therapy and aorto-bifemoral grafting for Transatlantic Inter-Society type C and D aortoiliac occlusive disease. *Surgery* 2008; 144: 583–9.
4. Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 687–97.
5. Bausback Y, Botsios S, Flux J, Werner M, Schuster J, Aithal J, Varcoe R, Bräunlich S, Ulrich M, Scheinert D, Schmidt A. Outback catheter for femoropopliteal occlusions: immediate and long-term results. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 13–21.
6. Kitrou P, Parthipun A, Diamantopoulos A, Paraskevopoulos I, Karunanithy N, Katsanos K. Targeted true lumen re-entry with the outback catheter: Accuracy, success, and complica-

tions in 100 peripheral chronic total occlusions and systematic review of the literature. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 538–45.

7. Danczyk RC, Mitchell EL, Petersen BD, Edwards J, Liem TK, Landry GJ, Moneta GL. Outcomes of open operation for aortoiliac occlusive disease after failed endovascular therapy. *Arch Surg* 2012; 147: 841–5.

■ Konklusion

Bei Patienten mit beidseitigen TASC-D-Läsionen der Beckenachse und endovaskulär subintimaler Sondierung ermöglicht der Outback™ Elite Re-Entry Katheter eine rasche und erfolgreiche Rekanalisation und sollte als Therapieoption bedacht werden.

tions in 100 peripheral chronic total occlusions and systematic review of the literature. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 538–45.

7. Danczyk RC, Mitchell EL, Petersen BD, Edwards J, Liem TK, Landry GJ, Moneta GL. Outcomes of open operation for aortoiliac occlusive disease after failed endovascular therapy. *Arch Surg* 2012; 147: 841–5.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. univ. Christof Kranewitter, MSc
 Universitätsklinik für Radiologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: christof.kranewitter@i-med.ac.at

■ Association of Factor V Leiden with subsequent atherothrombotic events: A GENIUS-CHD study of individual participant data

Mahmoodi BK et al. *Circulation* 2020 Jul 13. Online ahead of print.

Abstract

Background: Studies examining the role of factor V Leiden among patients at higher risk of atherothrombotic events, such as those with established coronary heart disease (CHD) are lacking. Given that coagulation is involved in the thrombus formation stage upon atherosclerotic plaque rupture, we hypothesized that factor V Leiden may be a stronger risk factor for atherothrombotic events in patients with established CHD.

Methods: We performed an individual-level meta-analysis including 25 prospective studies (18 cohorts, 3 case-cohorts, 4 randomized trials) from the GENIUS-CHD consortium involving patients with established CHD at baseline. Participating studies genotyped factor V Leiden status and shared risk estimates for the outcomes of interest using a centrally developed statistical code with harmonized definitions across studies. Cox-regression models were used to obtain age and sex adjusted estimates. The obtained estimates

were pooled using fixed-effect meta-analysis. The primary outcome was composite of myocardial infarction and CHD death. Secondary outcomes included any stroke, ischemic stroke, coronary revascularization, cardiovascular mortality and all-cause mortality.

Results: The studies included 69,681 individuals of whom 3,190 (4.6%) were either heterozygous or homozygous ($n = 47$) carriers of factor V Leiden. Median follow-up per study ranged from 1.0 to 10.6 years. A total of 20 studies with 61,147 participants and 6,849 events contributed to analyses of the primary outcome. Factor V Leiden was not associated with the combined outcome of myocardial infarction and CHD death (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.92–1.16; $I^2 = 28\%$; P-heterogeneity = 0.12). Subgroup analysis according to baseline characteristics or strata of traditional cardiovascular risk factors did not show relevant differences. Similarly, risk estimates for the secondary outcomes including

stroke, coronary revascularization, cardiovascular mortality and all-cause mortality were close to identity.

Conclusions: Factor V Leiden was not associated with increased risk of subsequent atherothrombotic events and mortality in high-risk participants with established and treated CHD. Routine assessment of factor V Leiden status is unlikely to improve atherothrombotic events risk stratification in this population.

Praxisrelevanz

Eine potenzielle Rolle von etablierten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien auch bei der Entstehung atherothrombotischer Ereignisse wird immer wieder diskutiert. In dieser großangelegten Studie aufbauend auf individuellen Patientendaten konnte kein Einfluss der Faktor-V-Leiden-Mutation in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität gezeigt werden.

■ Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older

Orkaby AR, et al. *JAMA* 2020; 324: 68–78.

Abstract

Importance: Data are limited regarding statin therapy for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in adults 75 years and older.

Objective: To evaluate the role of statin use for mortality and primary prevention of ASCVD in veterans 75 years and older.

Design, setting, and participants: Retrospective cohort study that used Veterans Health Administration (VHA) data on adults 75 years and older, free of ASCVD, and with a clinical visit in 2002–2012. Follow-up continued

through December 31, 2016. All data were linked to Medicare and Medicaid claims and pharmaceutical data. A new-user design was used, excluding those with any prior statin use. Cox proportional hazards models were fit to evaluate the association of statin use with outcomes. Analyses were conducted using propensity score overlap weighting to balance baseline characteristics.

Exposures: Any new statin prescription. **Main outcomes and measures:** The primary outcomes were all-cause and cardiovascular mortality. Secondary

outcomes included a composite of ASCVD events (myocardial infarction, ischemic stroke, and revascularization with coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention).

Results: Of 326 981 eligible veterans (mean [SD] age, 81.1 [4.1] years; 97% men; 91% white), 57 178 (17.5%) newly initiated statins during the study period. During a mean follow-up of 6.8 (SD, 3.9) years, a total 206 902 deaths occurred including 53 296 cardiovascular deaths, with 78.7 and 98.2 total deaths/1000 person-years among statin

users and nonusers, respectively (weighted incidence rate difference [IRD]/1000 person-years, -19.5 [95% CI, -20.4 to -18.5]). There were 22.6 and 25.7 cardiovascular deaths per 1000 person-years among statin users and nonusers, respectively (weighted IRD/1000 person-years, -3.1 [95% CI, -3.6 to -2.6]). For the composite ASCVD outcome there were 123 379 events, with 66.3 and 70.4 events/1000 person-years among statin users and nonusers, respectively (weighted IRD/1000 person-years, -4.1 [95% CI, -5.1 to -3.0]). After propensity score overlap weighting was applied, the haz-

ard ratio was 0.75 (95% CI, 0.74–0.76) for all-cause mortality, 0.80 (95% CI, 0.78–0.81) for cardiovascular mortality, and 0.92 (95% CI, 0.91–0.94) for a composite of ASCVD events when comparing statin users with nonusers.

Conclusions and relevance: Among US veterans 75 years and older and free of ASCVD at baseline, new statin use was significantly associated with a lower risk of all-cause and cardiovascular mortality. Further research, including from randomized clinical trials, is needed to more definitively determine the role of statin therapy in older adults for primary prevention of ASCVD.

Praxisrelevanz

Aufgrund der eingeschränkten Datengrundlage aus randomisierten Studien ist die Rolle von Statinen zur kardiovaskulären Primärprävention insbesondere bei älteren Personen unklar. In dieser retrospektiven Kohortenstudie zeigt sich bei > 75-jährigen Teilnehmern ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung ein klarer Vorteil in Hinblick auf kardiovaskuläre und Gesamtmortalität durch eine neu verordnete Statintherapie. Diese Ergebnisse sprechen für eine Statineinnahme auch bei älteren Patienten zur Primärprävention.

■ Midterm outcomes of percutaneous deep venous arterialization with a dedicated system for patients with no-option chronic limb-threatening ischemia: The ALPS multicenter study

Schmidt A, et al. *J Endovasc Ther* 2020 [E-pub ahead of print].

Abstract

Purpose: To evaluate the midterm results of patients suffering from no-option chronic limb-threatening ischemia (CLTI) treated with a dedicated system for percutaneous deep venous arterialization (pDVA).

Materials and Methods: Thirty-two consecutive CLTI patients (mean age 67±14 years; 20 men) treated with pDVA using the Limflow device at 4 centers between 11 July 2014 and 11 June 2018 were retrospectively analyzed. Of all patients, 21 (66%) had diabetes, 8 (25%) were on immunosuppression, 4 (16%) had dialysis-dependent renal failure, 9 (28%) had Rutherford category 6 ischemia, and 25 (78%) were deemed at high risk of amputation. The primary outcome was amputation-free survival (AFS) at 6 months. Secondary outcomes were wound healing, limb salvage, and survival at 6, 12, and 24 months.

Results: Technical success was achieved in 31 patients (96.9%). The median follow-up was 34 months (range 16–63). At 6, 12, and 24 months, estimates were 83.9%, 71.0%, and 67.2% for AFS, 86.8%, 79.8% and 79.8% for limb salvage, and 36.6%, 68.2%, and 72.7% for complete wound healing, respectively. Median time to complete wound healing was 4.9 months (range 0.5–15). The DVA circuit occluded during follow-up in 21 patients; the median time to occlusion was 2.6 months. Reintervention for occlusion was performed in 17 patients: 16 because of unhealed wounds and 1 for a newly developed ulcer.

Conclusion: This study represents the largest population of patients with no-option CLTI treated with pDVA using the LimFlow device with midterm results. In this complex group of patients, pDVA using the LimFlow device

has been shown to be feasible, with a high technical success rate and AFS at 6 up to 24 months coupled with wound healing. In selected patients with no-option CLTI, pDVA could be a recommended treatment to prevent amputation and heal wounds.

Praxisrelevanz

Das Konzept der endovaskulären Arterialisierung tiefer Venen hat sich in den vergangenen Jahren als letzte Revaskularisationsoption bei kritischer Extremitätenischämie entwickelt. Diese bislang größte publizierte Serie zeigt ein positives 1-Jahres amputationsfreies Überleben von ca. 70 % bei 32 behandelten Patienten. Für ausgewählte Patienten kann diese Option in spezialisierten Zentren überlegt 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

COVID-19: Shutdown und Quarantäne erhöhten Amputationsraten stark

S. Fisch

Vermehrter Stress beim ärztlichen Personal, ängstliche Patienten und eine hohe Anzahl vermeidbarer Verschlechterungen von PAVK-bedingten Ulzera sind das Ergebnis der notwendigen Quarantänemaßnahmen der Bundesregierung im Bereich der Angiologie.

Im Vergleich mit den Pandemien der letzten 102 Jahre nimmt sich COVID-19 vergleichsweise „zahn“ aus. Bislang gab es weltweit fast sechs Millionen Erkrankungen und 360.000 Todesfälle [1]. Zum Vergleich: „An der Spanischen Grippe, die 1918/19 ihren Höhepunkt hatte, starben weltweit immerhin rund 50 Millionen Menschen“, [2] sagte **Assoz.-Prof. Dr. Thomas Gary**, Klinische Abteilung für Angiologie an der Medizinischen Universität Graz, im Rahmen eines Webinars von Boehringer Ingelheim*.

Prof. Gary präsentierte die Ergebnisse mehrerer Studien, wie etwa zum Thema „Laborparameter zur Verlaufsprognose bei COVID-19“ [3]. Jene Patienten, die erniedrigte Lymphozyten aufgrund einer hohen Viruslast aufwiesen, zeigten einen schweren Krankheitsverlauf. Ebenfalls erhöht waren dann CRP, D-Dimer, Ferritin, Troponin und Interleukin-6.

Bestätigt werden die oben genannten Daten in einer großen, amerikanischen Studie, in der die Daten von mehr als 5700 COVID-19-Patienten untersucht wurden, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem Krankenhaus in New York City behandelt werden mussten [4]. Dabei stellte sich heraus, dass die Lymphopenie den Laborparameter mit der größten Aussagekraft darstellt. Die höchste Mortalität in dieser Studie wiesen jene Patienten auf, die über 65 Jahre alt waren. Jene, die über einen längeren Zeitraum hospitalisiert waren und/oder an COVID-19 verstorben sind, weisen deutlich niedrigere Lymphozytenwerte auf als jene, die nach einer kürzeren Hospitalisierungsphase wieder in häusliche Pflege entlassen werden konnten. Mit

einer erhöhten Mortalität ist auch dann zu rechnen, wenn Patienten an akutem Nieren- und/oder Leberversagen leiden.

■ VTE und PE bei COVID-19

„Bei einer ganzen Reihe von Patienten wurde unter COVID-19 auch eine Pulmonalembolie (PE) diagnostiziert“, hielt Prof. Gary weiter fest und präsentierte Daten aus einer weiteren rezent publizierten Studie [5]. In die Studie wurden 383 Patienten eingeschlossen. 150 davon wiesen eine COVID-19-induzierte ARDS (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) auf, 233 eine ARDS aus anderer Ursache. Auffällig dabei war, dass es bei den COVID-19-ARDS-Fällen überzufällig häufig trotz Antikoagulation zu PE kam (16,7 % vs. 1,3 %). Auch PE ohne vorherige TVT traten bei den COVID-19-Patienten signifikant häufiger auf als bei ARDS-Patienten ohne COVID-19. „Dies deutet darauf hin, dass sich bei einer COVID-19-Infektion häufiger PE direkt im Lungenstrom ohne vorangegangene TVT bilden“, so Prof. Gary.

Dies besagen auch die Ergebnisse einer kleineren französischen Studie, die kürzlich online publiziert wurde [6]. Eingeschlossen wurden 26 COVID-19-Patienten, die auf das Vorhandensein thrombotischer Ereignisse gescreent wurden. Ein Drittel der Patienten stand unter NMH-Prophylaxe, zwei Drittel erhielten eine NMH-Therapie. Trotz antikoagulierender Therapie erlitten 56 % der gescreenten Patienten ein thromboembolisches Ereignis [6]. COVID-19-Patienten weisen demzufolge ein signifikant erhöhtes Risiko einer venösen Thromboembolie auf, die auch unter NMH-Therapie auftritt. Dies gilt insbesondere für jene COVID-19-Patienten, die einer Intensivbehandlung bedürfen. „Es könnte daher sinnvoll sein,

bei diesen Patienten auf eine aggressivere Antikoagulation zu setzen“, sagte Prof. Gary. „Zudem deutet das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses bei COVID-19 auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf hin.“

Bei thromboembolischen Ereignissen im Rahmen von COVID-19 steht die aufgrund der Infektion geschädigte Gefäßwand im Vordergrund. Das Virus dringt über bestimmte Rezeptoren ins Blutgefäß ein und sorgt mit Hilfe des Komplementsystems und der Beeinflussung des Gerinnungssystems für die Bildung einer Thrombose [7]. Dies zeigt auch eine Autopsiestudie, bei der die Lungen von sieben an COVID-19 verstorbenen Patienten mit sieben Lungen von an Influenza-A-ARDS verstorbenen Patienten und zehn Kontroll-Lungen untersucht wurden. Es stellte sich heraus, dass unter COVID-19 massive Endothelschäden mit Thrombosen und Makroangiopathie zu beobachten waren [8].

Schließlich ging Prof. Gary auf Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe bei COVID-19 ein und bezog sich dabei auf die „Standard Operating Procedure“, wie sie an der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Meduni Graz ausgearbeitet wurden. Darin ist zu lesen: „Aufgrund des erhöhten VTE-Risikos bei COVID-19 sowie der eingeschränkten Mobilität zu Hause im Rahmen der Quarantäne empfehlen wir, bei zusätzlichen VTE-Risikofaktoren (z. B. stattgehabte VTE, ausgeprägte Varikose etc.) eine NMH-Prophylaxe in Hochrisikoprophylaxedosierung (z. B. Enoxaparin 4000 IE 1x/die sc.) auch zu Hause.“

Für hospitalisierte Patienten auf der Normalstation gilt: „Jeder hospitalisierte Patient sollte (so er nicht bereits antikoaguliert ist) eine NMH-Prophylaxe erhalten. Bei zusätzlichen Risikofaktoren (BMI > 30 kg/m², aktive Krebserkrankung, stattgehabte VTE etc.) ist eine Steigerung der NMH-Prophylaxe auf eine halbdosierende Dosierung unter Einbeziehung

*Quelle: Symposium Boehringer Ingelheim: Die Herausforderungen von COVID-19 in der Angiologie, 29.5.2020, 13–14 Uhr, Webinar

der Nierenfunktion und des Blutungsrisikos zu evaluieren.“ Dies gilt auch für Intensivpatienten mit COVID-19. Auch nach der Entlassung aus dem stationären Setting ist bei Immobilität, hoher Entzündungsaktivität bzw. zusätzlichen Risikofaktoren eine NMH-Prophylaxe indiziert.

Auf mögliche Nachteile des Shutdowns ging Prof. Gary zum Abschluss seines Vortrags ein. „Während der Zeit des Shutdowns mussten wir eine massiv gestiegene Zahl von Lungenembolien behandeln“, so Prof. Gary. „Diese hatten nichts mit COVID-19 zu tun. Sie betrafen vielmehr Patienten, die nicht an COVID-19 erkrankt waren.“ Insgesamt stieg die Zahl der lebensbedrohlichen PE während des Shutdowns massiv an [9]. Dies war bedingt durch die Tatsache, dass die betroffenen Patienten deutlich später in das Krankenhaus gingen, weil sie Angst vor einer Ansteckung mit COVID-19 hatten.

■ COVID-19, PAVK und der Klinikalltag#

Im zweiten Vortrag des Webinars befasste sich **Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann**, interimistische Leiterin der Klinischen Abteilung für Angiologie/Meduni Graz, mit den Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf das tägliche Leben. Prof. Brodmann war in der Zeit des Shutdowns auf der COVID-19-Station tätig und hielt fest, „dass die von Thomas Gary berichteten Laborparameter das Maß der Dinge für die COVID-Infektionen darstellen, insbesondere, was die schweren Verläufe betrifft.“ Als am 16. März 2020 der Lockdown begann, musste die Klinische Abteilung für Angiologie an der Grazer Universitätsklinik den Ambulanzbetrieb auf akute/kritische

Fälle umstellen. Elektive stationäre Aufnahmen wurden eingestellt. Endovaskuläre Therapien wurden nur bei Patienten mit extremer Extremitätenischämie durchgeführt. Patienten mit Claudicatio intermittens wurden nicht mehr an der Abteilung therapiert. Ad personam-Kontrollen fanden ebenfalls nicht mehr statt. „Wir stellten für diese Kontrollen auf Telemedizin um“, hielt Prof. Brodmann fest.

Die PAVK-Patienten, die an der Klinischen Abteilung für Angiologie betreut wurden, reagierten ebenfalls auf den Lockdown: „Viele Patienten haben Termine abgesagt“, so Prof. Brodmann. Was waren die Gründe dafür?

- Patienten hatten Angst vor Ansteckung.
- Patienten zählten sich zur Risikogruppe.
- Angehörige rieten Patienten davon ab, ins Krankenhaus zu gehen.
- Pflegeinstitutionen schickten Patienten auch bei kritischer Ischämie/kritischen Wunden nicht ins Krankenhaus.
- Viele Arztpraxen waren ebenso geschlossen wie entsprechende Abteilungen an den Peripheriespitälern.

Die krankheitsbedingten Auswirkungen des Lockdowns schilderte Prof. Brodmann ebenfalls. „Es kam in einem hohen Ausmaß zu Major-Amputationen, akuten Ischämien und Wundverletzungen bei unseren PAVK-Patienten.“ Auf der Ebene des medizinischen Personals an der Klinischen Abteilung für Angiologie standen die Umplanung der Räumlichkeiten, neue Abläufe, höhere Dienstbelastungsvolumen sowie die notwendige Triage der Patienten im Mittelpunkt.

Diese Situation trat nicht nur in Österreich, sondern in anderen von der Pandemie betroffenen Gebieten auf. Eine

rezent publizierte Studie aus Italien zeigt, dass die Anzahl der Amputationen während des Lockdowns um fast 50 % zunahm [11]. Andere Länder berichten ähnliche Zahlen. Marianne Brodmann zieht aus COVID-19 folgendes Fazit: „Unsere PAVK-Patienten haben durch den COVID-19-bedingten Lockdown eine massive Krankheitsprogression erlitten und werden in Zukunft mit den Folgeschäden, die durch die verzögerte Behandlung aufgetreten sind, leben müssen.“

Literatur:

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU); <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (zuletzt gesehen: 03.06.2020).
2. Liu YC, et al COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020; S2319-4170(20)30044-5.
3. Thirumalaisamy PV, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 304–7.
4. Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052–9.
5. Helms J, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 Infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–98.
6. Liñeros JF, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; [E-pub ahead of print].
7. Magro C, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Trans Res* 2020; 1–19.
8. Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; [E-pub ahead of print].
9. Gressenberger P, et al. VTE-Risiko unabhängig von COVID-19. Submitted for publication.
10. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033–40.
11. Sena G, Gallelli G. An increased severity of peripheral arterial disease in the COVID-19 Era. *J Vasc Surg* 2020; S0741-5214; [E-pub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

#vgl. Tabelle 2 in: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000> [10].



62nd Annual World Congress • ICA 2020 International College of Angiology

Back-to-Back Online-Meeting

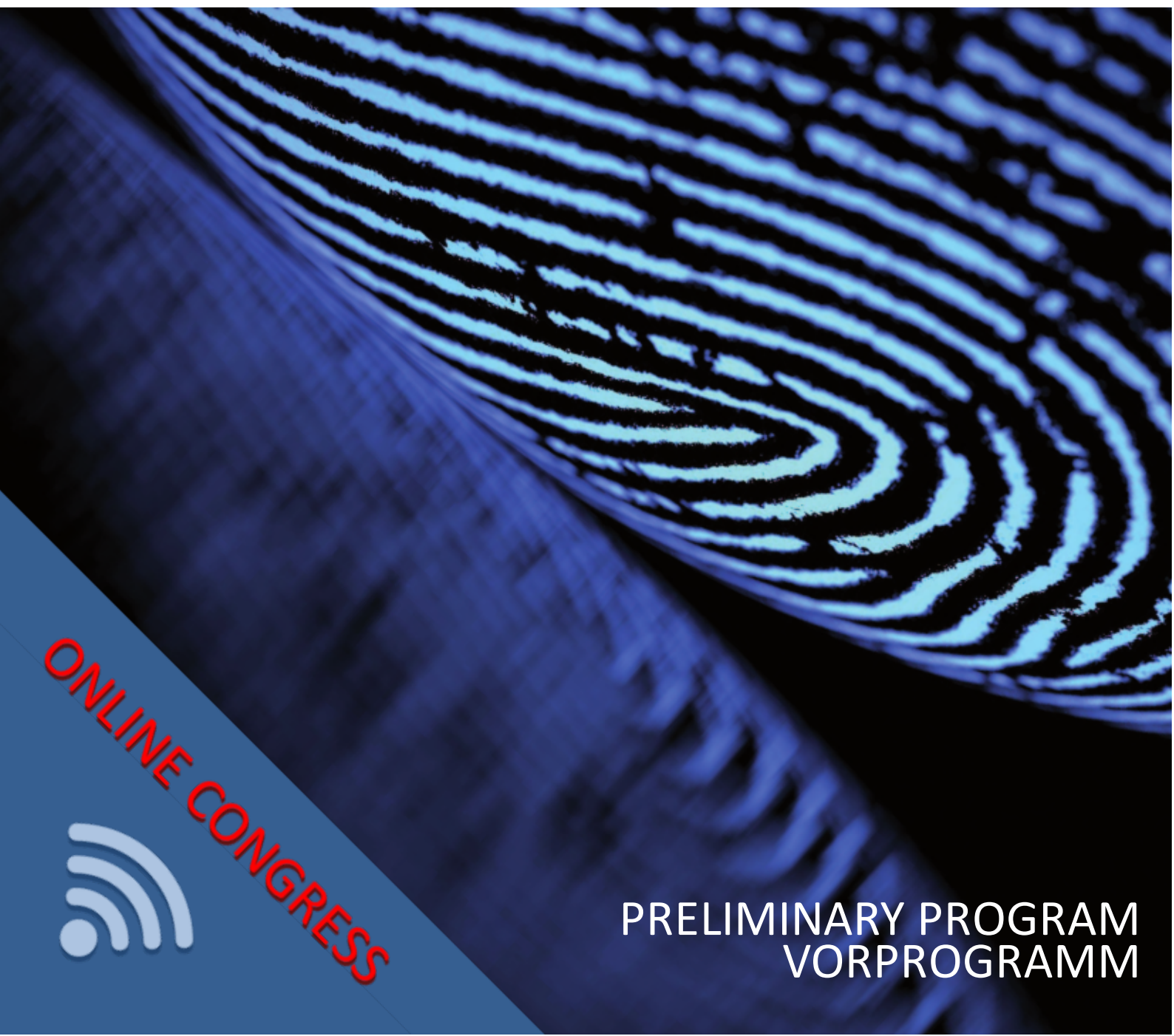


52. Jahrestagung • ÖGG 2020 Österreichische Gesellschaft für Gefäßchirurgie

October 7 - 9, 2020

*Individualized Vascular Medicine –
From Immunotherapies to Custom-made Surgical Solutions*

*Individualisierte Gefäßmedizin –
Von Immuntherapie bis zur chirurgischen Maßanfertigung*



ONLINE CONGRESS



PRELIMINARY PROGRAM
VORPROGRAMM

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur 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 Psychyrembel.

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!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **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

Xarelto 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

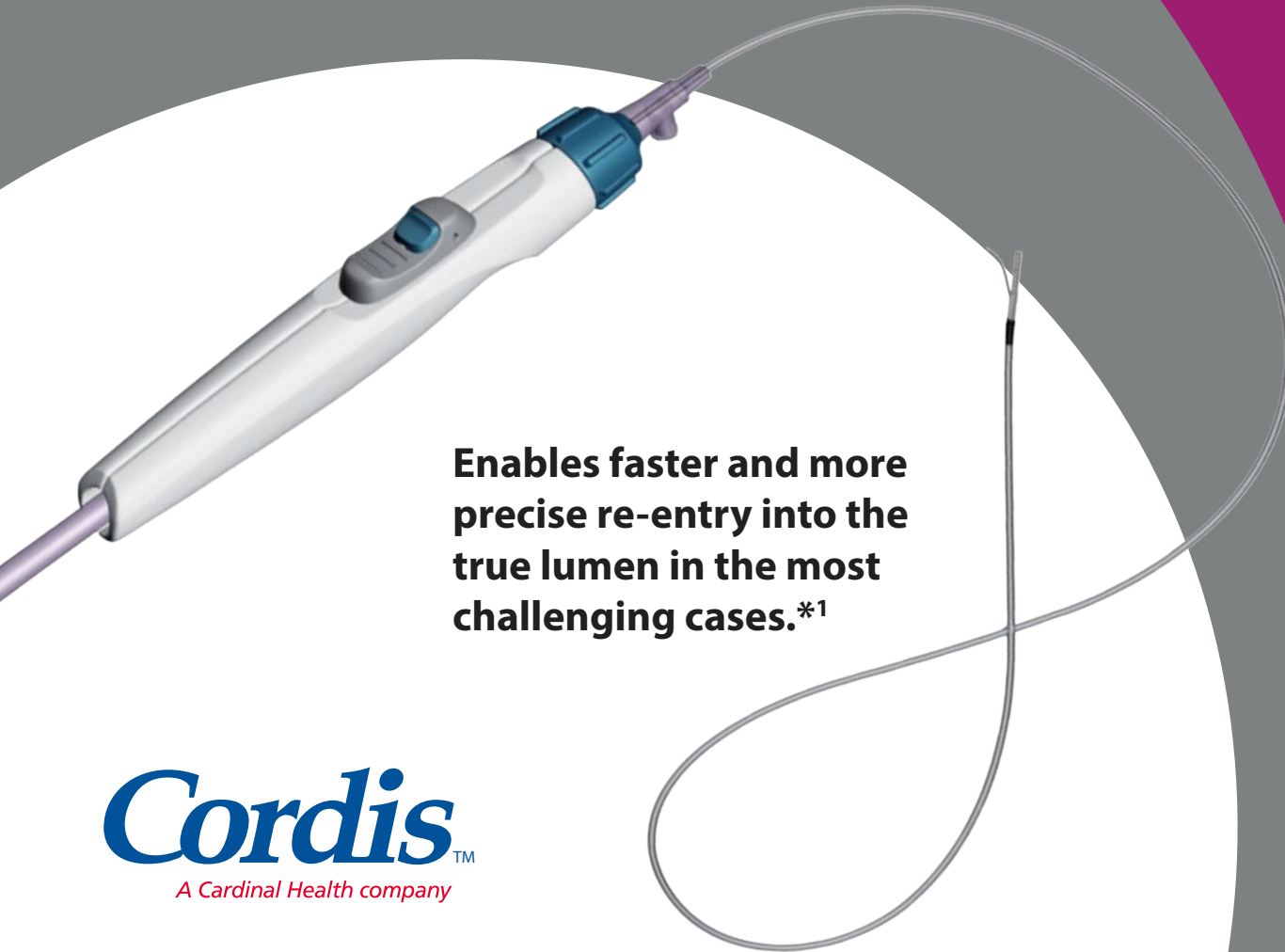
▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose 2910, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 33,92 mg/26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** 2,5 mg: Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. 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 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 sein. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. 2,5 mg: Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat. **Inhaber der Zulassung:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Verschreibungs-/ Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** 11/2019

CROSSING A CTO IS COMPLICATED.
WITH CORDIS THE SOLUTION IS SIMPLE.

OUTBACK™ Elite

Re-Entry Catheter

A detailed illustration of the OUTBACK Elite Re-Entry Catheter. The device features a white handle with a blue control knob and a blue band. A thin, flexible catheter wire extends from the handle, forming a loop. The background consists of large, overlapping curved shapes in shades of purple and grey.

**Enables faster and more
precise re-entry into the
true lumen in the most
challenging cases.*¹**

Cordis™
A Cardinal Health company

1. Gandini, R., Fabiano, S., Spano, S., Volpi, T., Morosetti, D., Chiaravalloti, A., Nano, G. and Simonetti, G. (2013), Randomized control study of the OUTBACK™ LTD™ Re-Entry Catheter versus manual reentry for the treatment of chronic total occlusions in the superficial femoral artery. Cathet. Cardiovasc. Intervent., 82: 485–492. doi: 10.1002/ccd.24742.

* As compared to conventional subintimal technique. The device included in the randomized study was OUTBACK™ LTD™ Re-Entry Catheter.

© 2018 Cardinal Health. All Rights Reserved. CORDIS, Cordis LOGO and OUTBACK are trademarks of Cardinal Health and may be registered in the US and/or in other countries. For healthcare professionals only. Important information: Prior to use, refer to the instructions for use supplied with this device for indications, contraindications, side effects, suggested procedure, warnings and precautions. As part of its continuous product development policy, Cordis reserves the right to change product specifications without prior notification. Please contact your Cordis representative for additional product availability information. 11/18 100527037