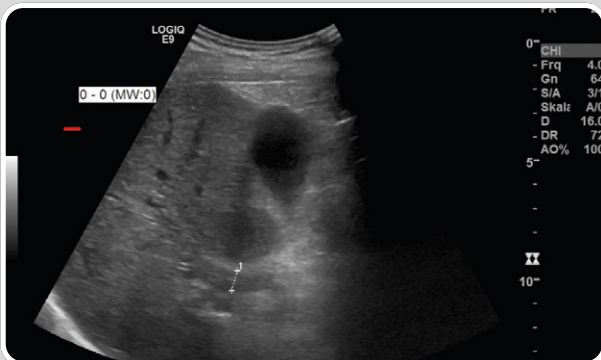


Gefäßmedizin

Zeitschrift für

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



Brief der Herausgeber

M. Brodmann, T. Gary

Bauchvenenthrombosen

F. Baumann-Durchschein, H. Schlager

Das diabetische Fußsyndrom aus der Sicht der Angiologie

C. Höbaus, G.-H. Schernthaner

RUBRIKEN

News-Screen

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

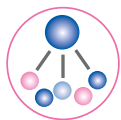
daflon 500mg – die **einzigste*** ...



Mikronisierte



Purifizierte



Flavonoid-
Fraktion



Das einzige
MPFF**
in Österreich in
der Grünen Box

Bei Venen- und Hämorrhoidalbeschwerden¹

- reduziert Schmerzen in den Beinen²
- reduziert schwere Beine²
- reduziert Blutungen bei Hämorrhoidalleiden²
- reduziert Schmerzen bei Hämorrhoidalleiden²
- steigert die Lebensqualität²

* bezogen auf MPFF. ** MPFF = mikronisierte purifizierte Flavonoidfraktion

1 Fachinformation Stand Jänner 2019. 2 Lyseng-Williamson et al. Drugs 2003; 63 (1):71-100

BEZEICHNUNG: Daflon® 500 mg Filmtabletten **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Filmtablette enthält 500 mg gereinigte, mikronisierte Flavonoidfraktion, bestehend aus 450 mg Diosmin und 50 mg Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** Natriumstärkeglykolat, mikrokristalline Zellulose, Gelatine, Magnesiumstearat, Talkum, Glycerin, Natriumlaurylsulfat, Hydroxypropylmethylzellulose, Polyethylenglykol 6000, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172) und rotes Eisenoxid (E 172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Dieses Arzneimittel ist ein Venentherapeutikum zur Behandlung von funktionellen Symptomen bei chronischer Veneninsuffizienz der Beine, insbesondere Schweregefühl, Schmerzen und nächtliche Wadenkrämpfe. Hämorrhoidalbeschwerden (akut bzw. Dauerbeschwerden). **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG:** Veneninsuffizienz: 2 mal täglich 1 Filmtablette (morgens und abends). Alternativ können 1 mal täglich 2 Filmtabletten eingenommen werden (morgens oder abends). Akute Hämorrhoidalbeschwerden: eine vorübergehende Erhöhung auf 2 mal täglich 2 bis 3 Filmtabletten ist möglich. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **WARNHINWEISE:** Die Anwendung dieses Arzneimittels in der symptomatischen Behandlung akuter hämorrhoidaler Beschwerden schließt die Therapie anderer analer Zustände nicht aus. Sollten die Symptome nicht rasch abklingen, ist eine proktologische Untersuchung anzuraten und die Behandlung zu überprüfen. Treten plötzlich ungewohnt starke Beschwerden vor allem an einem Bein auf, die sich durch Schwellung, Verfärbung der Haut, Spannungs- oder Hitzegefühl sowie Schmerzen bemerkbar machen, sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Es kann sich um Symptome einer Beinvenenthrombose im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Venenschwäche handeln. **WECHSELWIRKUNGEN* FERTILITÄT* SCHWANGERSCHAFT*/STILLZEIT*:** Als Vorsichtsmaßnahme ist es besser, die Anwendung von Daflon zu vermeiden. **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN* NEBENWIRKUNGEN*:** Häufig: Durchfall, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen. Gelegentlich: Colitis. Selten: Schwindel, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Ausschlag, Pruritus, Urticaria. Häufigkeit nicht bekannt: abdominale Schmerzen, eingegrenzte Ödeme an Gesicht, Lippe und Augenlid, in Ausnahmefällen Quincke-Ödem. **ÜBERDOSIERUNG* EIGENSCHAFTEN*:** Daflon 500 mg wirkt auf Venen und Mikrozirkulation: Es führt zu einer Verminderung der venösen Kapazität und Dehnbarkeit und bewirkt andererseits eine Verringerung einer pathologisch erhöhten Kapillarpermeabilität sowie eine Erhöhung der Kapillarresistenz. **PACKUNGSGRÖßEN* WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Kapillarstabilisierbare Mittel: Bioflavonoide, ATC-Code: C05CA53 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** Servier Austria GmbH, Mariahilfer Straße 20/7, 1070 Wien, www.servier.at **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezeptfrei. Apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Jänner 2019.**

- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 5 Bauchvenenthrombosen**
F. Baumann-Durchschein, H. Schlager
- 12 Das diabetische Fußsyndrom aus der Sicht der Angiologie**
C. Höbaus, G.-H. Schernthaner

Rubriken

- 16 News-Screen**
- 18 Pharma-News**

Titelbild: Abdomen-Sonographie bei chronischer Pfortaderthrombose in einer nicht zirrhotischen Leber. Das Lumen der V. portae ist durch thrombotisches Material verlegt (s. Markierung). Aus F. Baumann-Durchschein, H. Schlager, Bauchvenenthrombosen, Abb. 1a, S. 7.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin
Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
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 4× im Jahr

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der weite-
ren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzun-
gen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-
verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

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

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

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

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Am Beginn dieser Ausgabe steht diesmal ein Übersichtsartikel von Frau **Dr. Baumann-Durchschein** und Herrn **Dr. Schlager** von der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Graz. In diesem Artikel behandeln sie die Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Bauchvenenthrombosen. Speziell durch die Veränderungen der Gerinnungswerte bei Leberzirrhose ist die Therapie dieses Krankheitsbildes in der Praxis oft fordernd.

Im Anschluss präsentieren **OA Dr. Höbaus** und **Prof. Dr. Schernthaner** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin II der Medizinischen Universität Wien „Das Diabetische Fußsyndrom aus der Sicht des Angiologen“. Die Atherosklerose-Komponente wird hier oft unterschätzt und Interdisziplinarität in der Betreuung dieser Patienten ist oft ein entscheidender Parameter für den Therapieerfolg.

Abgerundet wird unser Heft wie immer vom News-Screen von **PD Dr. Steiner** aus der Klinik und Poliklinik für Angiologie vom Universitätsklinikum Leipzig.

Wir wünschen allen Kolleginnen und Kollegen eine gute Zeit und sagen noch einmal „Stay safe and healthy!“ und hoffen ebenso wie Sie, dass dieser Spruch bald der Vergangenheit angehört.

Marianne Brodmann und Thomas Gary

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

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

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

Bauchvenenthrombosen

F. Baumann-Durchschein, H. Schlager

Kurzfassung: Bauchvenenthrombosen sind zwar selten, führen aber häufig zur Präsentation von schwer kranken Patienten, die eine rasche Therapieeinleitung benötigen. Nicht diagnostiziert führen Bauchvenenthrombosen häufig zu Komplikationen wie Leberzirrhose, portaler Hypertonie oder intestinaler Ischämie. Neben Diagnosestellung sollte im klinischen Alltag nicht auf die Suche nach auslösenden Faktoren vergessen werden. Neben Thrombophilien sind myeloproliferative Erkrankungen sehr häufig die Ursache einer Bauchvenenthrombose. Ausnahme hiervon ist die Pfortaderthrombose im Rahmen einer Leberzirrhose. Hier kommt es durch die Lebererkrankung zu Veränderungen der Virchow-Trias, die eine Entstehung der Thrombose begünstigt.

Die Entscheidung zur Einleitung einer antikoagulatorischen Therapie hängt unter ande-

rem von der Art der Bauchvenenthrombose ab, vom Zeitpunkt der Thrombose (akut oder chronisch), von der Ausbreitung des Thrombus (Mitbeteiligung der Venen des splanchnischen Stromgebietes) und dem Nachweis einer Leberzirrhose.

Schlüsselwörter: Pfortaderthrombose, Zirrhose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenterialvenenthrombose

Abstract: Abdominal vein thromboses. Abdominal vein thromboses, although rare, often result in the presentation of acute critically ill patients who require rapid initiation of therapy. If undiagnosed, they often lead to complications such as liver cirrhosis, portal hypertension or intestinal ischemia. In addition to diagnosis, the search for causes should not be forgotten in everyday clinical practice.

In addition to thrombophilias, myeloproliferative disorders are very frequent triggers of abdominal vein thrombosis. An exception to this is portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Here, changes in the Virchow triad occur as part of the underlying disease, which favors the development of thrombosis.

The decision to initiate anticoagulant therapy depends, among other factors, on the type of abdominal vein thrombosis, the timing of the thrombosis (acute or chronic), the spread of the thrombus (involvement of the splanchnic stromal veins), and evidence of liver cirrhosis. **Z Gefäßmed 2021; 18 (3): 5–11.**

Key words: portal vein thrombosis, cirrhosis, Budd-Chiari syndrome, mesenteric vein thrombosis

■ Einleitung

Die Bauchvenenthrombose ist eine seltene, jedoch häufig lebensbedrohliche Erkrankung. Unter anderem zählt hierzu die Pfortaderthrombose (PFT), welche die häufigste Bauchvenenthrombose ist, das Budd-Chiari-Syndrom sowie die Mesenterialvenenthrombose.

Ursächlich für eine Bauchvenenthrombose ist meist eine Kombination aus lokalen und/oder systemischen Risikofaktoren (Tab. 1) [1–3], welche die Komponenten der Virchow-Trias verändern (Hyperkoagulation, Stase, Endothelschaden). Häufig können mehrere Risikofaktoren gefunden werden [4]. Allerdings bleibt in ca. 10–25 % der Fälle die Ursache der Bauchvenenthrombose unklar [1].

Sowohl angeborene als auch erworbene Gerinnungsstörungen können eine Bauchvenenthrombose verursachen [1, 2]. Angeborene Störungen wie beispielsweise die Faktor-V-Leiden-Mutation sowie die Prothrombin-Mutation 20210A werden häufig bei Betroffenen nachgewiesen. Ein Faktor-V-Mangel (mit Ausnahme einer homozygoten Mutation) ist meist nicht alleinige Ursache einer Thrombose. Andere angeborene Gerinnungsstörungen, die ein stark erhöhtes Thromboserisiko besitzen und im Rahmen der Abklärung berücksichtigt werden sollten, sind ein Antithrombin-III-, Protein-C- und Protein-S-Mangel. Bezüglich der erworbenen Thrombophilien, welche eine Bauchvenenthrombose verursachen können, zählen beispielsweise das Antiphospholipid-Syndrom sowie die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [1, 2].

Neben Thrombophilien sind myeloproliferative Erkrankungen häufige Auslöser einer Bauchvenenthrombose. Hierzu zählen die *Polycythaemia vera*, die essentielle Thrombozythämie sowie die primäre Myelofibrose. Der Nachweis einer Mutation im Gen der Januskinase 2 (JAK2) lässt sich bei über 90–95 % der Patienten mit *Polycythaemia vera* und bei ca. 50–60 % der Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder primärer Myelofibrose nachweisen. Bei fehlender Mutation im JAK2-Gen können häufig Mutationen im Calretikulin- oder MPL-Gen gefunden werden [1, 2].

Tabelle 1: Häufige Risikofaktoren einer Bauchvenenthrombose

Systemische Erkrankungen

- Myeloproliferative Erkrankungen (*Polycythaemia vera*, essentielle Thrombozythämie, primäre Myelofibrose)
- Malignom
- Leberzirrhose (Veränderungen im Gerinnungssystem)

Angeborene Thrombophilie

- Faktor-V-Leiden
- Prothrombin-G20210A-Mutation
- Protein-C- und -S-Mangel
- Antithrombin-Mangel

Erworbene Thrombophilie

- Antiphospholipid-Syndrom
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Andere systemische Risikofaktoren:

- Autoimmunerkrankungen
- Vaskulitis
- Schwangerschaft
- Hormonersatztherapie
- Hyperhomocysteinämie

Lokale Risikofaktoren

- Intraabdominelle Infektionen (z. B. Pankreatitis, Cholezystitis, Divertikulitis)
- Trauma
- Operation (z. B. Splenektomie, Whipple-Operation)
- Leberzirrhose (portale Hypertonie mit reduzierter portaler Flussgeschwindigkeit)
- Malignome (z. B. HCC)

Eingelangt am 7. Mai 2021; angenommen am 7. Juni 2021

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Franziska Baumann-Durchschein, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: franziska.durchschein@medunigraz.at

Weiters können auch Endothelschäden bedingt durch intra-abdominale Entzündung, Operationen oder Traumata eine Bauchvenenthrombose verursachen [1, 2, 5].

■ Pfortaderthrombose

Die Pfortaderthrombose (PFT) ist ein thrombotischer Verschluss der V. portae, welcher sowohl ihren extrahepatischen Abschnitt als auch ihre intrahepatischen Äste betreffen kann [1, 2]. Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber führt ein teilweiser oder auch kompletter Verschluss der V. portae nicht zum Bild einer ischämischen Hepatitis. Dies wird unter anderem durch eine kompensatorische Dilatation der hepatischen arteriellen Gefäße verhindert [6]. Jedoch kann eine Behinderung des portalen Blutflusses zu Leberparenchymschäden bis hin zur Zirrhose sowie zur Entwicklung einer portalen Hypertonie führen [1, 2].

Bei Erstdiagnose sollte zwischen der häufigeren PFT in einer zirrhotischen Leber (PFT mit Zirrhose) sowie der selteneren PFT in einer nicht zirrhotischen Leber (PFT ohne Zirrhose) unterschieden werden. Diese Differenzierung ist wichtig, da sich die diagnostische Abklärung, die Prognose sowie das Therapie-management zwischen diesen beiden Gruppen unterscheiden. Wesentlich für das Patientenmanagement sind weiters der Zeitpunkt der Thrombose (akut oder chronisch), die Ausbreitung des Thrombus und der Nachweis einer malignen PFT [1, 2].

Pathogenese einer PFT

Die Auslöser einer PFT ohne Zirrhose entsprechen den zuvor genannten Risikofaktoren einer Bauchvenenthrombose. In den bisher größten prospektiven Studien zur Untersuchung einer PFT ohne Zirrhose konnten als häufigste Auslöser myeloproliferative Erkrankungen (21 %), Mutationen im Prothrombin-Gen (15 %) sowie ein Antiphospholipid-Syndrom (8 %) nachgewiesen werden [1, 2].

Bei Patienten mit Zirrhose sind myeloproliferative Erkrankungen oder Thrombophilie seltener die Ursache einer PFT [1, 2]. Vielmehr tragen wahrscheinlich Veränderungen aller Komponenten der Virchow-Trias zur Entstehung der PFT bei Zirrhose bei.

Im Rahmen der Leberzirrhose verändert sich sowohl das koagulante als auch prokoagulante **Gerinnungssystem**: Beispielsweise wird eine Thrombozytenfunktionsstörung und Thrombopenie, bedingt durch das splenoportale Pooling sowie eine Abnahme von Thrombopoetin, durch eine Erhöhung des Von-Willebrand-Faktor (vWF) ausgeglichen. Dieser bewirkt eine Verbesserung der Thrombozytenadhäsion. Ähnliche Veränderungen lassen sich auch in der plasmatischen Gerinnung nachweisen. Die Zirrhose führt zu einer verminderten Bildung der Gerinnungsfaktoren FII, V, VII, IX und X. Dies wird wiederum durch eine Syntheseabnahme von Protein C und S ausgeglichen. Diese Veränderungen im Gerinnungssystem sind allerdings nicht ganz ausgeglichen. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass im Rahmen der Leberzirrhose das prokoagulante System dominiert und somit eine Hyperkoagulation vorliegt [7–9]. Dies ist hauptsächlich auf einen Mangel an Protein C bei gleichzeitig erhöhten FVIII, welcher unabhängig von der Leberfunktion ist, zurückzuführen [10]. Diese Gerinnungsverän-

derungen werden anhand der Routine-Laborparameter nicht erfasst und folglich im klinischen Alltag nicht berücksichtigt. Daher birgt die Substitution vor Eingriffen anhand von Standardgerinnungsparametern ein Risiko der Entwicklung einer Thrombose [7–10]. Weiters scheint diese Hyperkoagulation durch Bildung von Mikrothromben das Fortschreiten der Leberfibrose zu begünstigen [11].

Neben Veränderungen der Gerinnung kommt es im Rahmen der Zirrhose zu einer signifikanten Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der V. portae. Diese „Stase“ trägt ebenfalls zu einer erhöhten Thromboseneigung bei [1, 2]. Ein Blutfluss in der V. portae von < 15 cm/Sekunde ist mit einem erhöhten PFT-Risiko bei Leberzirrhose assoziiert [11, 12].

Neben Hyperkoagulation und Stase scheint auch die dritte Komponente der Virchow-Trias zur PFT-Entstehung bei Zirrhose beizutragen. In der Literatur wird eine **Endothelaktivierung** durch die Translokation von Endotoxinen aus dem Darmlumen in den Pfortaderkreislauf diskutiert. In Studien konnte gezeigt werden, dass freigesetztes Lipopolysaccharid die endotheliale Freisetzung von Faktor VIII steigert und so möglicherweise das Risiko einer PFT erhöht [13].

Weiters scheint die Genese der Zirrhose mit dem PFT-Risiko assoziiert zu sein. Patienten mit Leberzirrhose auf dem Boden einer NASH (non-alcoholic steatohepatitis) haben ein höheres PFT-Risiko im Vergleich zu Patienten mit Zirrhose anderer Genese [14]. Weiters steigt das Risiko einer PFT mit dem Schweregrad der Zirrhose [1, 2].

Wie bei einer PFT ohne Zirrhose können differentialdiagnostisch auch Thrombophilien oder myeloproliferative Erkrankungen die Entstehung einer PFT verursachen. Unter den Thrombophilien kann bei PFT mit Zirrhose am häufigsten eine Mutation im Prothrombin-Gen G20210A nachgewiesen werden [1, 2, 15].

Klinik

Das klinische Bild bei Erstdiagnose hängt unter anderem vom Ausmaß sowie der Entwicklungsgeschwindigkeit der PFT ab [1].

Klinik einer PFT ohne Zirrhose

Patienten mit akuter PFT ohne Zirrhose präsentieren sich meist mit abdominellen Schmerzen und Fieber. Bei Beteiligung der Venen des splanchnischen Stromgebietes kann eine akute Darmischämie auftreten. Klinische Zeichen hierfür sind unter anderem das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung, eine Laktaterhöhung, starke abdominelle Schmerzen sowie ein moderat bis ausgeprägter Aszites. Falls die akute PFT durch fehlende Beschwerden nicht diagnostiziert wird oder trotz Einleitung einer Antikoagulation keine Rekanalisation auftritt, kann sich eine kavernöse Transformation entwickeln. Hierbei kommt es zur Ausbildung von porto-portalen Kollateralen im Bereich des thrombosierten Gefäßes, um die venöse Obstruktion zu umgehen [1]. Diese Veränderungen treten bereits 6–20 Tagen nach dem akuten Verschluss auf [16]. Durch den erhöhten präsinusoidalen Druck entwickelt sich im Verlauf eine portale Hypertonie mit all ihren Komplikationen, wobei Varizenblutungen am häufigsten auftreten [1, 17]. Nach 5 Jahren können bei ca. 22 % der Patienten gastroösophageale Varizen (GÖV)

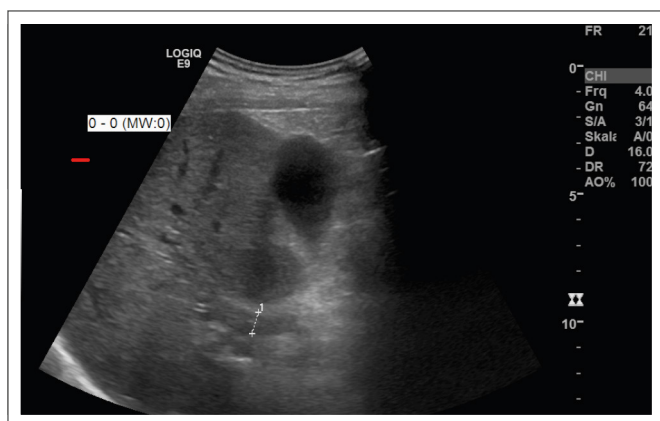


Abbildung 1a: Abdomen-Sonographie bei chronischer Pfortaderthrombose in einer nicht zirrhotischen Leber. Das Lumen der V. portae ist durch thrombotisches Material verlegt (s. Markierung).

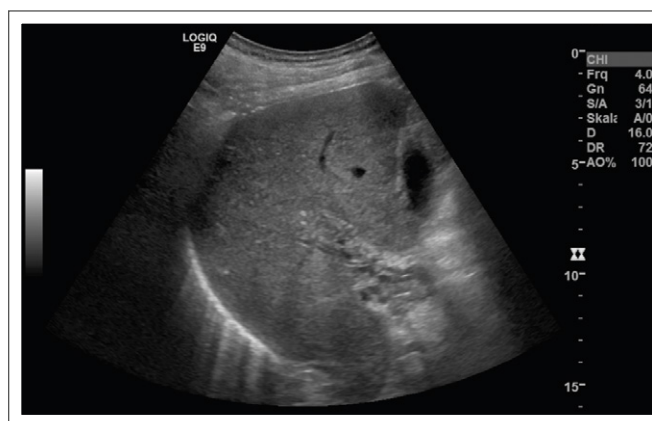


Abbildung 1b: Im Bereich des thrombosierte Gefäßabschnittes zeigen sich zahlreiche Kollateralen im Sinne einer kavernen Transformation.

nachgewiesen werden [17]. Weitere Komplikation sind Aszites, hepatische Enzephalopathie sowie die Entwicklung einer portalen Cholangiopathie. Diese entsteht durch eine Kompression der Gallengänge durch die sich ausbildenden porto-portalen Kollateralen im Rahmen der kavernen Transformation [1].

Klinik einer PFT mit Zirrhose

Die Prävalenz einer PFT bei Patienten mit Leberzirrhose wird derzeit zwischen 10–25 % geschätzt, wobei mit zunehmendem Child-Pugh-Score das Risiko ansteigt [1, 2]. Bei Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) steigt das PFT-Risiko auf ca. 40 % [5]. Betroffene Patienten sind häufig asymptomatisch und die PFT wird erst im Rahmen von Screening-Untersuchungen zufällig entdeckt. Sie kann sich jedoch auch als akute Dekompensation präsentieren [1, 2].

Diagnosestellung

Die Diagnose einer PFT wird mittels bildgebender Verfahren gestellt. In der Abdomen-Sonographie zeigt sich bei frischer Thrombose im Lumen einer meist leicht dilatierten V. portae hyper- bis isoechogenes Material. Bei Verwendung der Doppler-Sonographie lässt sich in der V. portae kein bzw. ein deutlich verminderter Blutfluss nachweisen. Bei bereits länger bestehendem Thrombus erscheint dieser in der Sonographie durch Umbauprozesse meist hypoechogen (Abb. 1a). Durch die Ausbildung porto-portaler Kollateralen lassen sich in der Sonographie zahlreiche paraportale Gefäße im Bereich der Thrombose nachweisen. Dies wird als kavernöse Transformation bezeichnet und spricht für das Vorliegen einer länger bestehenden Thrombosierung (Abb. 1b). Im Rahmen der Abdomen-Sonographie sollte neben der PFT auch auf das Vorliegen einer Zirrhose sowie eines HCC als Auslöser der PFT geachtet werden [1, 2].

Bei Erstdiagnose der PFT sollte stets eine weitere Bildgebung (beispielsweise ein CT-Abdomen) durchgeführt werden. Ziel dieser Untersuchung ist, die genaue Thrombusausbreitung zu erfassen, insbesondere, ob eine Beteiligung der Venen des splanchnischen Stromgebietes (V. mesenterica superior, V. lienalis) vorliegt. In diesem Fall bietet das CT gleichzeitig die Möglichkeit, Zeichen einer Darmischämie zu erkennen [1, 2].

Weiters sollte nach der Ursache der PFT gesucht werden. Bei fehlendem Nachweis einer Leberzirrhose sollte stets das Vor-

liegen einer angeborenen oder erworbenen Thrombophilie sowie einer myeloproliferativen Erkrankung ausgeschlossen werden. Dabei sollten folgende Erkrankungen berücksichtigt werden: Screening auf Protein-C/S-Mangel, Antithrombin-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-G20210A-Mutation, Antiphospholipid-Syndrom, JAK-2-Mutation (falls negativ: Test auf Calreticulin-Mutation oder MPL-Mutation). Bei unauffälliger Genanalyse sollte auch bei unauffälligem Blutbild eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden [1, 2]. Falls hierbei der Auslöser der PFT nicht gefunden werden kann, sollten seltenere Ursachen ausgeschlossen werden (s. Tab. 1).

Bei PFT in einer zirrhotischen Leber wird ein generelles Thrombophilie-Screening nicht empfohlen [1]. Ausnahme sind Patienten mit positiver Familienanamnese für eine Thrombophilie, rezidivierende Thrombosen oder das Vorliegen von multilokolären Thrombosen [1].

Im Rahmen der Abklärung sollte neben der Feststellung des Alters, der Thrombose (akut-chronisch), der Ausbreitung der PFT sowie der Ursachensuche auch eine Gastroskopie zum Ausschluss von GÖV erfolgen. Bei Nachweis dieser sollte eine primäre bzw. sekundäre Blutungsprophylaxe laut Leitlinien erfolgen [1, 18].

Therapie

Therapie der akuten PFT ohne Zirrhose

Das Wissen über den natürlichen Verlauf einer akuten PFT ohne Zirrhose ist aufgrund fehlender prospektiver Studien begrenzt. Allerdings scheint es selten zu einer spontanen Rekanalisierung zu kommen. Folglich sollte bei Diagnosestellung stets eine Antikoagulation erfolgen [1, 18]. Ziel ist es, 1.) eine Thrombusausbreitung zu verhindern und 2.) eine Rekanalisierung zu erreichen [1].

Initial kann eine Therapie mit niedermolekularem Heparin oder unfractioniertem Heparin in therapeutischer Dosierung begonnen werden. Ein Anti-Xa-Spiegel sollte bei bestehender Niereninsuffizienz, Adipositas oder Schwangerschaft gemessen werden (Zielbereich: 0,5–0,8). Im Verlauf kann eine Therapieumstellung auf einen Vitamin-K-Antagonisten erfolgen, mit einem Ziel-INR zwischen 2 und 3. Die Dauer der Anti-

koagulation richtet sich nach dem individuellen Thrombose-risiko. Sie sollte jedoch für mindestens 6 Monate fortgeführt werden [1]. In den bisherigen Leitlinien wird der Einsatz von NOAKs in dieser Indikation noch nicht empfohlen [1, 2, 18]. Allerdings zeigen einige Fallberichte, dass NOAKs bei akuter PFT ohne Zirrhose eine effektive sowie sichere Therapiealternative darstellen [19, 20].

Falls sich der Thrombus trotz Antikoagulation ausbreitet oder Zeichen einer Darmischämie auftreten, ist meist eine endovaskuläre Thrombolyse oder chirurgische Intervention notwendig [1].

Nach 6–12 Monaten sollte eine weitere Bildgebung zur Verlaufskontrolle und Evaluierung des Rekanalisierungserfolges durchgeführt werden [1].

Therapie der chronische PFT ohne Zirrhose

In den aktuellen Leitlinien [1, 2] wird die generelle Einleitung einer Antikoagulation bei chronischer PFT ohne Zirrhose nicht empfohlen. Ausnahme sind Patienten mit nachgewiesener Thrombophilie, rezidierenden Thrombosen sowie einer vergangenen Darmischämie [1, 2]. Vor Therapiestart sollte immer eine Gastroskopie durchgeführt werden und bei Vorliegen von GÖV eine primäre bzw. sekundäre Blutungsprophylaxe laut Empfehlungen erfolgen [1, 2]. Die derzeitigen Studien zur Evaluierung des Blutungsrisikos nach Therapieeinleitung in dieser Indikation basieren überwiegend auf heterogenen retrospektiven Studien. Diese zeigten kein erhöhtes Blutungsrisiko nach Einleitung einer Antikoagulation trotz Zeichen einer portalen Hypertonie [1, 21].

Therapie der PFT bei Zirrhose

Ob Patienten mit Leberzirrhose und PFT eine Antikoagulation erhalten sollen, ist im klinischen Alltag häufig nicht immer einfach zu entscheiden.

Unklar ist zunächst, welchen Einfluss eine PFT bei Zirrhose auf das Gesamtüberleben hat und ob eine Therapieeinleitung in dieser Indikation einen Nutzen bringt. In einer prospektiven Studie konnte der Einsatz einer prophylaktischen NMH-Gabe bei Zirrhose das Risiko einer hepatischen Dekompensation vermindern sowie das Gesamtüberleben verbessern [22]. Im Unterschied dazu zeigte eine multizentrische Studie keinen Zusammenhang zwischen einer PFT und einem erhöhten Risiko einer hepatischen Dekompensation [23].

Wichtig zu wissen ist, dass bei PFT mit Zirrhose spontane Rekanalisationen häufig auftreten. In den Studien schwanken die Angaben der spontanen Rekanalisationsraten zwischen 40 und 70 % [24, 25]. Es gibt jedoch keinen klinischen Parameter, welcher die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Rekanalisation vorhersagt [25]. Weder das Alter der PFT, der Schweregrad der Leberzirrhose, die Lokalisation der PFT noch der Grad des Gefäßverschlusses (partiell oder vollständig) sind mit einer höheren Rate an spontanen Rekanalisationen verbunden [26].

Aufgrund der hohen spontanen Rekanalisationsraten lehnen die Leitlinien einen generellen Einsatz einer Antikoagulation bei PFT mit Zirrhose ab [1, 18]. Vielmehr wird die Entscheidung den behandelten Ärzten überlassen, indem stets eine in-

dividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte. Laut der bisher veröffentlichten Literatur scheint eine Antikoagulation bei Patienten mit Zirrhose nach erfolgter Blutungsprophylaxe sicher zu sein. Eine Meta-Analyse von Loffredo et al. zeigt, dass der Einsatz traditioneller Antikoagulanzen bei PFT mit Zirrhose im Vergleich zu unbehandelten Patienten nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist [27]. Weiters wurde in einer anderen Studie der Schweregrad und die Mortalität von oberen GI-Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne Antikoagulation verglichen (Indikation der Antikoagulation war bei ca. 25 % eine PFT) [27]. Die Antikoagulation erhöhte in dieser Studie weder den Schweregrad der Blutung noch das Mortalitätsrisiko [28]. Zudem scheint eine Antikoagulation bei PFT und Zirrhose effektiv zu sein. In Studien konnten durch die Therapieeinleitung Rekanalisationsraten von 72 % im Vergleich zu 42 % bei unbehandelten Patienten erreicht werden [29]. Zudem scheint eine Therapieeinleitung innerhalb von 6 Monate nach Diagnosestellung mit höheren Rekanalisationsraten assoziiert zu sein [29].

Neben den schwammigen Empfehlungen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung gibt es jedoch auch Situationen, in denen eine Antikoagulation trotz Zirrhose generell empfohlen wird. Diese Ausnahmen sind Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste oder potentielle LTX-Kandidaten. Grund für diese Empfehlung ist, dass eine PFT zwar nicht die Mortalität auf der Warteliste beeinflusst, allerdings die Rate an postoperativen Komplikationen nach der Lebertransplantation signifikant erhöht [30, 31]. Folglich empfehlen die aktuellen EASL-Leitlinien bei Patienten auf der LTX-Warteliste die Einleitung einer Antikoagulation [1]. Diese sollte bis nach der Transplantation fortgeführt werden [1]. Neben LTX-Kandidaten sollten auch Patienten mit Thrombusausbreitung in die V. mesenterica superior, mit permanent erhöhtem Thromboserisiko oder einem Thrombusprogress eine Antikoagulation erhalten [1, 18].

Die Art sowie Dosierung der Antikoagulation werden in den Leitlinien nicht festgelegt. Grund hierfür sind fehlende große, prospektive Studien. Bei Erstdiagnose wird häufig eine gewichtsadaptierte NMH-Therapie ähnlich wie bei Nicht-Zirrhose begonnen [1, 18]. Die durch die Zirrhose bedingte reduzierte Synthese von Antithrombin III (Zielprotein von Heparin) zusammen mit einer oft eingeschränkten Nierenfunktion im Rahmen des hepatorenalen Syndroms stellt diese Dosierung jedoch in Frage. Auch eine nach Anti-Xa-Spiegel adaptierte NMH-Gabe erscheint bei Zirrhose nicht zielführend, da die eingeschränkte Lebersynthese eine verminderte Anti-Xa-Produktion zur Folge hat [7–10].

Nach initialer Therapie mit NMH erfolgt häufig eine Umstellung auf einen Vitamin-K-Antagonisten (OAK). Hierbei wird derselbe Ziel-INR angestrebt (zwischen 2 und 3) wie bei PFT ohne Zirrhose und die durch die Zirrhose bedingte INR-Verlängerung nicht berücksichtigt [1, 2, 7–10]. Weiters erschwert die therapiebedingte Veränderung des MELD-Scores den Einsatz der Vitamin-K-Antagonisten bei Zirrhose [1].

Derzeit gibt es keine Empfehlungen zum Einsatz von NOAKs bei Patienten mit Leberzirrhose und PFT [1, 18]. Bisher wurden kleinere Fallserien veröffentlicht, welche kein erhöhtes Blutungsrisiko zeigen [32–36]. In einer rezenten randomisierten

Studie war niedrig dosiertes Rivaroxaban bei Patienten mit PFT und Zirrhose sogar effektiver als eine traditionelle OAK-Therapie [37]. Im klinischen Alltag besteht derzeit ein zurückhalten-des Verhalten gegenüber dem Einsatz von NOAKs bei Zirrhose – nicht nur wegen des Blutungsrisikos, sondern auch wegen des Risikos eines DILIs (drug induced liver injury). Rivaroxaban kann bei Patienten mit Leberzirrhose hepatotoxisch sein [38]. Dieses Risiko ist vor allem bei gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron, Statinen und Acetaminophen erhöht [39]. Allerdings trifft dies nicht auf alle Wirkstoffe der NOAKs zu, da diese eine unterschiedliche Metabolisierung sowie Pharmakokinetik aufweisen. Nach Einnahme von Rivaroxaban hatten Patienten mit Child-B-Zirrhose signifikant höhere Wirkspiegel als Patienten ohne Zirrhose. Nach Apixaban-Einnahme hingegen hatten Child-B-Zirrhotiker ähnliche Wirkspiegel wie Patienten ohne Zirrhose. Nach Einnahme von Dabigatran sowie Edoxaban konnten bei Child-B-Zirrhose sogar niedrigere Wirkspiegel gemessen werden [40]. Folglich scheinen einige NOAKs bei Leberzirrhose sicherer zu sein als andere [41]. Zusammenfassend müssen zukünftige Studien die Sicherheit sowie Effektivität der NOAK-Therapie bei Leberzirrhose mit PFT noch zeigen.

Wichtig ist, dass vor Einleitung der Antikoagulation stets eine Blutungsprophylaxe erfolgen sollte [1, 18]. Falls keine Antikoagulation eingeleitet wird, sollte eine weitere Bildgebung nach 3 Monaten erfolgen. Im Fall einer Progression des Thrombus sollte eine Antikoagulation eingeleitet werden [1, 18].

Maligne PFT

Eine Sonderform der PFT ist der thrombotische Verschluss der V. portae im Rahmen einer malignen Grunderkrankung. Die PFT kann hierbei entweder durch direkten Tumoreinbruch in die Pfortader oder durch Hämostaseveränderungen im Rahmen der malignen Erkrankung entstehen [1]. Ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist häufig die Ursache einer PFT bei Leberzirrhose und sollte im Rahmen der Abklärung stets ausgeschlossen werden. Derzeit wird kein genereller Einsatz einer antikoagulatorischen Therapie bei maligner PFT empfohlen. Ausnahmen sind Patienten mit symptomatischer PFT oder eine Progression des Thrombus [1, 18].

■ Budd-Chiari-Syndrom

Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) ist eine venöse Abflussstörung der Leber. Die Obstruktion kann auf Ebene der hepatischen Venolen bis zur Einmündung der V. cava inferior in den rechten Vorhof lokalisiert sein. In weiterer Folge entsteht eine sinusoidale Stase sowie eine Ischämie mit hepatozellulärer Nekrose. Bei längerer bestehender Obstruktion entwickelt sich im Verlauf meist das Vollbild einer Zirrhose mit all ihren Komplikationen. Es wird ein primäres und sekundäres BCS unterschieden, wobei die Thrombose beim sekundären BCS durch Kompression von außen oder durch Infiltration eines Tumors entsteht [1, 3].

Pathogenese des Budd-Chiari-Syndroms

Ähnlich der PFT können meist mehrere auslösende Ursachen gefunden werden. Eine myeloproliferative Erkrankung kann bei bis zu 50 % der Patienten nachgewiesen werden, wobei die Polycythaemia vera am häufigsten ist. Im asiatischen Raum findet sich häufig eine membranöse Obliteration (sogenannte „webs“)

in der VCI oder den Lebervenen als auslösende Ursache (membranous obstruction of the inferior vena cava – MOVC). In ca. 25 % bleibt die Ursache jedoch unklar [1, 3]

Klinik und Diagnostik des BCS

Die Klinik des BCS reicht von asymptomatischen Fällen bis zum Bild eines akuten Leberversagens. Dies hängt unter anderem von der Entwicklungsgeschwindigkeit der Obstruktion ab. Häufig klagen die Patienten über unspezifische abdominelle Schmerzen und ein allgemeines Krankheitsgefühl. Typische Befunde sind auch ein geringgradiger Aszites, eine Hepatomegalie, ein Ikterus, periphere Ödeme sowie Fieber. Bei länger bestehendem Verschluss kann sich in weiterer Folge eine Leberzirrhose entwickeln [1, 3].

Im Labor sind die Leberwerte häufig unspezifisch erhöht. In der Aszitespunktion zeigt sich ein Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG) $> 1,1$ häufig mit einem erhöhten Eiweißgehalt ($> 2,5$ g/dl). In der Abdomen-Sonographie ist ein fehlender Blutfluss in den Lebervenen oder ein Nachweis von Kollateralen der Lebervenen charakteristisch. Weitere typische Befunde in der Bildgebung sind ein vergrößerter *Lobus caudatus* mit dilatierten Caudatusvenen, eine Splenomegalie, eine wandverdickte Gallenblase sowie eine nodulär veränderte Leber im Sinne einer nodulär regenerativen Hyperplasie [1, 3].

Zur Diagnosesicherung ist meist die Durchführung einer weiteren Bildgebung notwendig. Vereinzelt können diese Untersuchungen jedoch inkonklusiv bleiben, so dass bei weiter bestehendem Verdacht auf ein BCS eine Venographie durchgeführt werden sollte, insbesondere bei Verdacht auf eine MOVC. Bei fehlendem Nachweis einer venösen Obstruktion der großen Lebervenen kann gegebenenfalls eine Leberbiopsie eine Obstruktion der kleinen intrahepatischen Venen nachweisen [1, 3, 18].

Therapie des BCS

Der Therapiealgorithmus des BCS sollte nach einem Stufenschema erfolgen: Antikoagulation, Angioplastie/Stentimplantation/Thrombolyse, TIPS und LTX [1, 3, 18].

Alle Patienten mit BCS sollten eine Dauer-Antikoagulation erhalten. Zunächst sollte eine NMH-Therapie in therapeutischer Dosis für 5–7 Tage eingeleitet werden. Anschließend kann auf eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten gewechselt werden. Hier sollte die Ziel-INR zwischen 2 und 3 liegen. Eine Blutungsprophylaxe bei Vorliegen von GÖV sollte gemäß Leitlinien mit Betablocker und/oder Ligatur erfolgen. Weiters sollte die Ursache der BCS therapiert werden [1, 18].

Bei kurzen sowie gut zugänglichen ostialen Stenosen kann die Durchführung einer Angioplastie mit oder ohne Stentimplantation erfolgen [18]. Die Behandlungserfahrung eines BCS mit Thrombolyse ist limitiert. Sie scheint jedoch bei frischer und inkompletter Thrombosierung eine Therapiealternative zu sein. Bei fehlendem Therapieansprechen sollte der nächste Therapieschritt eine TIPS-Implantation sein. Ausnahme sind hier Patienten mit einem hohen BCS-TIPS-Prognose-Score (≥ 7). Betroffene haben trotz TIPS-Implantation eine schlechte Prognose und sollten daher sofort für eine Lebertransplantation evaluiert werden [18]. Bei Versagen einer TIPS-Implantation sollte ebenfalls eine LTX erfolgen [1, 18].

Wichtig ist es, Betroffene engmaschig zu kontrollieren, um eine Verschlechterung der Leberfunktion zu erkennen. Parameter, die auf ein Therapieansprechen deuten, sind: Rückgang des Aszites, Zunahme des FV, Abnahme des direkten Bilirubins, Fehlen einer GI-Blutung bedingt durch den portalen Hypertonus und Fehlen einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) [1].

Für das Langzeitmanagement dieser Patienten ist wichtig zu wissen, dass im Verlauf Regeneratknoten entstehen, welche ein HCC vortäuschen können. Die kumulative Inzidenz eines HCC bei BCS beträgt ca. 4 % [1]. Im klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen einem benignen Knoten und einem HCC häufig schwierig, weshalb zur Differenzierung häufig eine Leberbiopsie durchgeführt werden muss [1].

Insgesamt hat sich die Prognose des BCS stark verbessert und liegt derzeit bei einem 5-Jahres-Überleben von 90 % [43].

■ Mesenterialvenenthrombose (MVT)

Ist die V. mesenterica superior (SMV) Ausgangspunkt der Thrombose, so spricht man von einer Mesenterialvenenthrombose. Meist sind mehrere Venensysteme betroffen, so kann die Thrombose auch die Pfortader, die V. lienalis (SV) und die V. mesenterica inferior (IMV) mitbetreffen [43]. Ursächlich gelten die gleichen Risikofaktoren wie bei den anderen Formen der Bauchvenenthrombose.

Die MVT kann nach der Dauer und dem Beginn der Symptome in eine akute Form (< 4 Wochen, meist in einem Zeitraum von 6–14 Tagen) und in eine chronische Form (≥ 4 Wochen) unterteilt werden [43].

Klinik und Diagnostik der MVT

Die akute Präsentation hängt stark von den beteiligten Gefäßen ab und unterscheidet sich vom akuten arteriellen Gefäßverschluss durch seinen verzögerten Symptombeginn. Meist kommt es zu unspezifischen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, gastrointestinale Blutung oder Diarrhoe. Bei Beteiligung der SMV treten in bis zu 92 % deutliche Symptome auf, die auch in 33–45 % zu einem Gangrän des Dünndarms führen kann [43]. Die Entwicklung von Fieber oder peritonitischer Abwehrspannung sind Zeichen einer hämorrhagischen Infarzierung. Sollte zusätzlich eine Hypotonie mit systolischen Werten < 90 mmHg und Aszites auftreten, ist dies mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet. Auch das Vorliegen einer Laktatazidose spricht für eine fortgeschrittene Erkrankung mit einer Letalität von bis zu 75 % [48].

Bei unerklärlichen starken und/oder länger anhaltenden Bauchschmerzen sollte an die MVT gedacht werden und eine CT-Angiographie mit einer Schichtdicke von 1 mm in 3 Phasen veranlasst werden. Es wird zwischen typischen vaskulären Zeichen (fehlende Kontrastierung des Gefäßes, verstärkte Darstellung in der arteriellen Phase im Gegensatz zur portalvenösen Phase) und nicht-vaskuläre Phänomene (Verdickung der Darmwand, Dilatation des Darms, Imbibierung des mesente-

riellen Fettgewebes, Pneumatosis intestinalis und Gasbläschen in der Pfortader) unterschieden. Die Spezifität liegt bei etwa 90–94 % und die Sensitivität bei 96 % [49, 50].

Das Hauptziel der Behandlung ist eine Rekanalisation bzw. das Verhindern weiterer Thrombosen, vor allem um sekundäre Komplikationen wie die Infarzierung und Nekrose des Darms, die Entwicklung eines portalen Hypertonus oder die Entwicklung eines Rezidivs zu vermeiden.

Therapie der MVT

Die Firstline-Therapie für MVT ohne Peritonitis ist neben der supportiven Therapie mit Schmerzmedikation, Flüssigkeits- und Elektrolysubstitution sowie Nahrungskarenz die Antikoagulation mit Heparin. Unfraktioniertes Heparin könnte durch die Reversibilität bei potentieller Notwendigkeit einer Operation vorteilhaft sein [43]. Eine antibiotische Therapie sollte nur bei Perforation, bakterieller Translokation mit Sepsis oder septischer Thrombophlebitis eingeleitet werden [51].

Diese Therapie ist bei den meisten Patienten ausreichend, jedoch kommt es bei bis zu 5 % zu einer Verschlechterung. Dies kann sich durch persistierende oder zunehmende Schmerzen nach Einleitung einer Antikoagulation oder die Entwicklung einer Peritonitis äußern. Oft ist die klinische Präsentation nicht eindeutig und sollte durch eine regelmäßige laborchemische (CRP, Leukozytose und Laktat) und radiologische Untersuchung ergänzt werden. Sollte sich der Hinweis auf eine Darmischämie ergeben, erfolgt die möglichst sparsame Resektion des irreversibel geschädigten Darms, um mögliche Folgen wie Kurzdarmsyndrom zu verhindern. Dafür können auch mehrmalige Eingriffe notwendig sein [43].

Bei Patienten mit hoher intraoperativer Mortalität kann auch an eine endovaskuläre Therapie mittels TIPS und mechanischer Aspirationsthrömbektomie, direkte Thrombolyse, perkutane transhepatische Thrombektomie/Thrombolyse oder Thrombolyse über die A. mesenterica superior gedacht werden. Die Daten für diese Interventionen beruhen jedoch auf kleinen Fallserien bzw. Fallberichten und sie sollten nur in Zentren durchgeführt werden [43]. Die Anlage eines TIPS kann eine sofortige Symptomverbesserung erzielen und ist mit einer Rekanalisierungsrate von bis zu 83 % vergesellschaftet [52]. Jedoch zeigte sich auch eine mögliche Komplikationsrate von bis zu 22 % und eine Mortalität von bis zu 11 % bei diesen Patienten [53].

Die Einleitung einer oralen Antikoagulation kann 2–3 Wochen nach der akuten Phase durchgeführt werden. Bezüglich einer Präferenz für VKA oder NOAKs kann keine klare Aussage getroffen werden, da hierfür spezifische Studien fehlen. Die Antikoagulation sollte für mindestens 3–6 Monate durchgeführt werden, anschließend kann bei reversiblen Ursachen wie Infektionen oder entzündlicher Genese ein Absetzen diskutiert werden. Bei unbeeinflussbaren Faktoren wie Thrombophilien, Rezidiven oder bei Risiko der Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms sollte eine Dauertherapie in Betracht gezogen werden [43].

Relevanz für die Praxis

- Neben der Diagnosestellung sollte im klinischen Alltag nicht auf die Ursachensuche der Bauchvenenthrombose vergessen werden. Neben Thrombophilien sind myeloproliferative Erkrankungen, wie die *Polycythaemia vera*, sehr häufig die Auslöser einer Bauchvenenthrombose.
- Im Falle einer Pfortaderthrombose (PFT) sollte stets zwischen der akuten und der chronischen PFT sowie der PFT ohne bzw. mit Zirrhose unterschieden werden. Zur weiteren Differenzierung können eine genaue Anamnese, Vorbefunde sowie bildgebende Verfahren hilfreich sein.
- Bei einer neu aufgetretenen PFT in einer zirrhotischen Leber sollte stets ein HCC ausgeschlossen werden.
- Alle Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom sollten eine Dauer-Antikoagulation erhalten. Bei Vorliegen von gastroösophagealen Varizen sollte nicht auf eine primäre bzw. sekundäre Blutungsprophylaxe vergessen werden.
- Bei unklaren Bauchschmerzen oder gastrointestinalen Blutungen sollte auch an eine Mesenterialvenenthrombose als Differentialdiagnose gedacht werden.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol 2016; 64: 179–202.
2. Intagliata NM, et al. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without Cirrhosis. Gastroenterology 2019; 156: 1582–99.
3. Hernández-Gea V, et al. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. J Hepatol 2019; 71: 175–99.
4. Plessier A, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. Hepatology 2010; 51: 210–8.
5. Faccia M, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. World J Gastroenterol 2019; 25: 4437–51.
6. Valla DC, et al. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. J Hepatol 2000; 32: 865–71.
7. Tripodi A, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. Gastroenterology 2009; 137: 2105–11.
8. Gatt A, et al. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. J Thromb Haemost 2010; 8: 1994–2000.
9. Lisman T, et al. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. J Hepatol 2010; 52: 355–61.
10. Saner FH, et al. Gerinnungsstörung bei Zirrhose. Gastroenterologie Up2date 2021; 17: 25–37.
11. O'Leary JG, et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in cirrhosis. Gastroenterology 2019; 157: 34–43.
12. Zocco MA, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol 2009; 51: 682–9.
13. Carnevale R, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. J Hepatol 2017; 67: 950–56.
14. Stine JG, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. Liver Transpl 2015; 21: 1016–21.
15. Erkan O, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 339–43.
16. De Gaetano AM, et al. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 1995; 165: 1151–5.
17. Noronha Ferreira C, et al. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. Hepatology 2016; 63: 1640–50.
18. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63: 743–52.
19. Nery F, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants use in acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis. Gastroenterology Res 2017; 10: 141–3.
20. Janczak DT, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. Mayo Clin Proc 2018; 93: 40–7.
21. Riva N, et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost 2015; 13: 1019–27.
22. Villa E, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2012; 143: 1253–60.
23. Nery F, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. Hepatology 2015; 61: 660–7.
24. Luca A, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Radiology 2012; 265: 124–32.
25. Maruyama H, et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. Am J Gastroenterol 2013; 108: 568–74.
26. Chen H, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28: 82–9.
27. Loffredo L, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017; 153: 480–7.
28. Cerini F, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis: A retrospective multicenter study. Hepatology 2015; 62: 575–83.
29. Delgado MG, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 776–83.
30. Gao PJ, et al. Liver transplantation in adults with portal vein thrombosis: Data from the China Liver Transplant Registry. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 327–32.
31. Englesbe MJ, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. Liver Transpl 2010; 16: 999–1005.
32. Intagliata NM, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. Dig Dis Sci 2016; 61: 1721–7.
33. Intagliata NM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants for liver transplantation in cirrhosis: a step forward. Liver Transpl 2017; 23: 396–7.
34. Hum J, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. Eur J Haematol 2017; 98: 393–7.
35. De Gottardi A, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. Liver Int 2017; 37: 694–9.
36. Nagaoki Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2018; 48: 51–8.
37. Hanafy AS, et al. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. Vascu Pharmacol 2019; 113: 86–91.
38. Liakoni E, et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with Rivaroxaban. JAMA Intern Med 2014; 174: 1683–6.
39. Baig M, et al. Acute liver failure after initiation of Rivaroxaban: A case report and review of the literature. N Am J Med Sci 2015; 7: 407–10.
40. Graff J, et al. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 243–54.
41. Weinberg EM, et al. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in cirrhosis and cirrhosis-associated portal vein thrombosis. Semin Liver Dis 2019; 39: 195–208.
42. Cazals-Hatem D, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. Hepatology 2003; 37: 510–9.
43. Björk M, et al. Editor's Choice – Management of the diseases of mesenteric arteries and veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017; 53: 460–510.
44. DeLeve LD, et al. American Association for the study liver diseases. Vascular disorders of the liver. Hepatology 2009; 49: 1729–64.
45. De Stefano V, et al. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. Best Practice Research Clin Haematol 2012; 25: 253–64.
46. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. Dig Liver Dis 2010; 42: 163–70.
47. Acosta S, et al. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg 2008; 95: 1245–51.
48. Hamoud B, et al. Mesenteric venous thrombosis. J Clin Exp Haematol 2014; 4: 257–63.
49. Rajesh S. Imaging diagnosis of splanchnic venous thrombosis. Gastroenterol Res Pract 2015; 2015: 101029.
50. Acosta S, et al. Findings in multi-detector row CT with portal phase enhancement in patients with mesenteric venous thrombosis. Emerg Radiol 2009; 16: 477–82.
51. Condat B, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterology 2001; 120: 490–7.
52. Dentali F, et al. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multicentre, retrospective cohort study. Thromb Haemost 2009; 102: 501–4.
53. Ganger DR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems. Am J Gastroenterol 1999; 94: 603–8.

Das diabetische Fußsyndrom aus der Sicht der Angiologie

C. Höbaus, G.-H. Schernthaner

Kurzfassung: Patientinnen und Patienten mit Diabetes haben ein ca. 15 % Lebenszeitrisko, ein diabetisches Fußsyndrom (DFS) zu entwickeln. Das DFS entsteht durch eine Kombination aus Neuropathie, Osteo-Arthropathie, Ulzerationen, Infektionen und Angiopathie. Die Angiopathie liegt typischerweise im Unterschenkelbereich vor und ist oft durch eine gleichzeitig vorhandene Neuropathie maskiert (reduzierte Schmerzwahrnehmung). Dies führt zu einem fünffach erhöhten Amputationsrisiko. Es sollte daher ein konsequentes Screening bei Patientinnen und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) oder Diabetes nach der jeweils anderen Komorbidität erfolgen. Es ist eine multimodale Pharmakotherapie zur Behandlung des Diabetes und der PAVK zur Reduktion von zukünftigen Ereignissen erforderlich. Beim Auf-

treten von Ulzerationen primär neuropathischer Komponenten soll eine konsequente Druckentlastung erfolgen. Bei ischämischer Genese steht jedoch die rasche Revaskularisation zum Fußserhalt im Vordergrund.

Schlüsselwörter: Diabetisches Fußsyndrom, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Ulzeration, Amputation, Revaskularisation

Abstract: Diabetic foot syndrome from an angiological point of view. Patients with diabetes suffer a 15% lifetime risk to develop a diabetic foot syndrome (DFS). The DFS is caused by a combination of neuropathy, arthropathy, ulceration, infection and angiopathy. Vascular lesions are primarily located in the lower leg and

associated symptoms are often disguised by concomitant neuropathy (reduced pain sensation). This situation results in a fivefold elevated amputation risk. Patients with peripheral artery disease (PAD) and diabetes should thus be consequently screened for the presence of the other comorbidity. The implementation of a multimodal pharmacotherapy for diabetes and PAD reduces future events. The occurrence of an ulceration should lead to relief of pressure in patients with primarily neuropathic DFS. Ulceration due to ischemia must be urgently revascularized to avert the risk of subsequent amputation. **Z Gefäßmed 2021; 18 (3): 12–5.**

Key words: diabetic foot syndrome, peripheral artery disease, ulceration, amputation, revascularisation

■ Einleitung

Hinter dem Terminus „diabetisches Fußsyndrom (DFS)“ versteckt sich die Kombination aus mehreren Diabetes-Komplikationen. Einerseits führt eine periphere Neuropathie zu einer verminderten Wahrnehmung von Druckfehlbelastungen und oft reduzierter Schmerzwahrnehmung als Warnsignal. Eine Kombination mit einer Osteo-Arthropathie und somit einer reduzierten Gelenkbeweglichkeit oder Fuß-Deformität erhöht den plantaren Druck weiter und begünstigt Ulzerationen. In Kombination mit der Neuropathie kann es leicht zu lokalen Traumen kommen. Einmal entstanden, besteht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus eine gestörte Wundheilung, die vor allem durch eine Minderperfusion (Angiopathie) zu deutlich verzögerter oder fehlender Wundheilung führt. Sekundär entstehende fungale (Onychomykose, Tinea) oder bakterielle Infektionen können zu einer raschen Bedrohung des Fußes führen.

Einige dieser Patienten sind durch eine Adipositas oder Einschränkung der Sehleistung in den Möglichkeiten der Selbstkontrolle eingeschränkt. Dies führt zu leichteren Verletzungen beim Nägel schneiden oder begünstigt Druckulzerationen durch falsches Schuhwerk. Es besteht somit zusammenfassend eine Kombination aus Neuropathie, Osteo-Arthropathie, Ulzerationen, Infektionen und Angiopathie, die gemeinsam ein ca. 15 % Lebenszeitrisko für einen Patienten mit Diabetes mellitus bilden, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln (Abb. 1).

Eingelangt am 11. Mai 2021, angenommen am 17. Mai 2021
Aus der Abteilung Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner, Abteilung Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: gerit.schernthaner@meduniwien.ac.at

■ Diabetes und PAVK

Eine wichtige makrovaskuläre Komplikation des Diabetes ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). Die PAVK tritt bei Patienten mit Diabetes ca. vierfach häufiger [1–6] und in jüngerem Lebensalter auf [7]. Charakteristisch zeigen sich bei Patienten mit Diabetes eher multisegmentale Stenosen/Verschlüsse, die vor allem die Unterschenkelgefäße betreffen (BTK, „below-the-knee“-Läsionen) [7–10]. In Kombination mit einer Neuropathie fehlt bei dieser Patientengruppe trotz einer chronischen kritischen Minderdurchblutung (CLTI, „chronic limb-threatening ischemia“) oft die Schmerzsymptomatik als Warnzeichen. Dies führt dazu, dass die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe erst bei einer Wunde/Gangrän erfolgt. Durch diese Konstellation kommt es zu einer fünffach erhöhten Amputationsrate bei Kombination von PAVK und DFS [10]. Die PAVK ist auch der häufigste Amputationsgrund bei Patienten mit Diabetes [11]. Leider führt die Kombination von CLTI und Diabetes zu einer deutlich gesteigerten Mortalität [12]. Es muss daher bei dieser Patientengruppe bei Auftreten von Ulzerationen eine rasche Revaskularisation erfolgen.

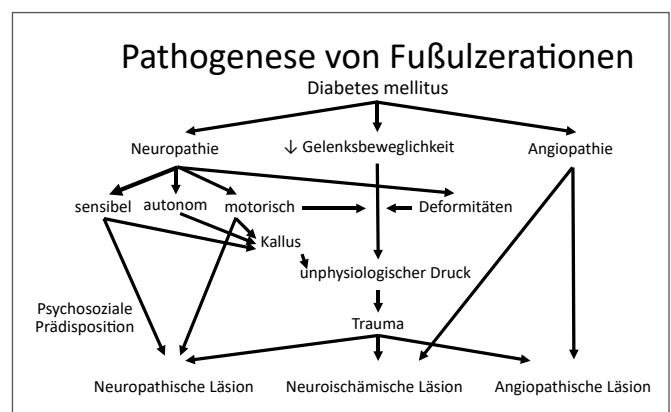


Abbildung 1: Pathogenese von Fußulzerationen. © G.-H. Schernthaner

■ Ziele aus der Vergangenheit behalten ihre Bedeutung

In der St. Vincent-Deklaration aus dem Jahre 1989 [13] und der Oppenheimer-Erklärungen I und II der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (1993 und 2017) [14] wurde eine Reduktion der Amputationsrate durch eine frühzeitige Diagnostik und multidisziplinäre Behandlung von Patienten mit DFS in geeigneten Zentren empfohlen. Diese Zentren sollen eine Diagnostik von akuten Fußproblemen innerhalb von 24 h gewährleisten. Die deutsche Erklärung beinhaltet auch den Begriff „Amputationsnotbremse“. Gemeint ist, dass vor einer Amputation eine vollständige Gefäßdiagnostik mit Gefäßdarstellung bis zu den Fußarterien gewährleistet sein muss, um immer die Möglichkeit einer Revaskularisation (interventionell oder chirurgisch) vor einer Amputation zu evaluieren. Es wird in diesem Zusammenhang auch auf die Notwendigkeit einer interdisziplinären Patientenversorgung mit Konsultation eines diabetologisch erfahrenen Arztes sowie eines angiologisch/gefäßchirurgisch tätigen Arztes vor Amputation betont. Zusätzlich soll für Patienten die Möglichkeit einer qualifizierten Zweitmeinung vor einer Amputation bestehen [14]. Die Umsetzung dieses Paradigmas spiegelt sich zum Glück in einer sinkenden Major- und Minor-Amputationsrate über die letzte Dekade in Deutschland wider [15]. Leider verdeutlicht eine andere deutsche Kohorte nochmals die Bedeutung, da es in dieser Analyse bei 37 % der amputierten Patienten verabsäumt wurde, in den beiden Jahren vor der Amputation eine Angiographie oder Revaskularisation durchzuführen [16] (siehe Abbildung in: <https://academic.oup.com/view-large/figure/86338978/ehv00601.tiff>; Nicht ausreichende Abklärung/Revaskularisation vor Amputation).

■ Diagnostische Strategien

Bei einem Patienten mit PAVK oder Diabetes mellitus sollte immer ein Screening nach der jeweils anderen Komorbidität erfolgen. Einerseits zeigt sich bei PAVK-Patienten ohne kritische Ischämie durch Screening in 19 % ein neu entdeckter und somit unbehandelter Diabetes [17], andererseits sollten Diabetes-Patienten regelmäßig auf PAVK untersucht werden. Standardisiert wird zur Diagnose der PAVK ein Druckunterschied zwischen Knöchel und Armarterien $< 0,9$ herangezogen (ABI, ankle-brachial index) [18]. Bei Patienten mit Diabetes besteht eine hohe Rate eingeschränkter oder sogar nicht komprimierbarer Gefäße durch eine Media-Sklerose und somit falsch hohe („normale“) ABI-Werte. Es muss daher ergänzend eine Zehendruckmessung zum Ausschluss der PAVK stattfinden (TBI, toe brachial index) [19]. Weiterführende Untersuchungen inklusive farbkodierte Duplexsonographie, Computertomographie-Angiographie oder Magnetresonanztomographie sind für eine Revaskularisationsplanung sinnvoll, sollten aber nicht primär zum PAVK-Ausschluss verwendet werden.

■ Multimodale Therapie

Diabetes mellitus

In den aktuellen Richtlinien der Europäischen Diabetes Gesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft zur Behandlung des Diabetes [20] sollen Patienten

mit atherosklerotischen Grunderkrankungen bevorzugt mit einem SGLT-2- (Sodium-glucose Cotransporter-2-) Inhibitor oder GLP-1- (Glucagon-like peptide 1-) Rezeptor-Agonisten behandelt werden. Die Entscheidung der Bevorzugung von Substanzen aus der SGLT-2I- oder GLP-1RA-Gruppe beruht auf einer Reduktion von makrovaskulären Komplikationen inklusive Gefäßereignissen unter dieser Therapie. Hinsichtlich der PAVK zeigte sich in einer Studie mit Canagliflozin eine Vermehrung von Amputationen [21]. Dieser Effekt war jedoch im Weiteren nicht relevant [22] und wurde bei anderen SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin [23], Empagliflozin [24]) nicht gefunden, sodass auch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2020 die Warnung vor Amputationen unter Canagliflozin herabstufte. Eine rezente Meta-Analyse unterstrich den positiven Effekt von SGLT-Inhibitoren deutlich. Alle drei für ein DFS relevanten Endpunkte – jegliche Amputation, Beinamputation und PAVK-assoziierte Ereignisse – waren unter diesen vermindert [25] (siehe Abbildung in: <https://academic.oup.com/view-large/figure/247076123/ehaa956f2.tif>; Mehrwert der SGLT2I).

Das Ziel in der Diabetesbehandlung sollte ein $HbA_{1c} < 7$ rel. % sein, um auch die Progression von mikrovaskulären Ereignissen (Retinopathie, Nephropathie) zu verhindern. Neben der medikamentösen Behandlung sollten auch ein aktiver Lebensstil und eine Anpassung der Ernährungsgewohnheiten im Vordergrund stehen.

PAVK

Diese Empfehlungen gelten selbstverständlich auch für PAVK-Patienten und speziell das supervidierte Gehtraining sollte bei Patienten ohne CLTI gefördert werden. Bei Patienten mit Nikotinabusus soll ein Rauchstopp bei jeder Konsultation besprochen werden. Weiters erhalten Patienten mit PAVK eine medikamentöse Therapie mit einem Plättchenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure 100 mg oder Clopidogrel 75 mg täglich). Eine weitere Therapieoption besteht aus Acetylsalicylsäure 100 mg täglich und Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich gemäß der COMPASS-Studie [26]. In dieser Studie kam es zu einer 46-%-Verminderung von zukünftigen Ereignissen (major adverse limb events [MALE] inklusive Amputationen) und einem 28 % verbesserten Überleben [26].

Eine arterielle Hypertonie soll bevorzugt mit Angiotensin-Converting-Enzym- (ACE-) Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) behandelt werden. Dies führt bei Patienten mit diabetischer Nephropathie auch zu einer Reduktion der Albuminurie. Hinsichtlich des Lipidmanagements sind PAVK-Patienten in die Hochrisikogruppe mit einem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin- (LDL-C-) Zielwert < 55 mg/dl zur Reduktion von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen einzustufen [27]. Bei rezidivierenden Ereignissen innerhalb von zwei Jahren kann das Ziel auf < 40 mg/dl gesenkt werden. Es empfiehlt sich daher, direkt mit einem potenten Statin zu beginnen (z. B. Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 20 mg), um die Zielwerte zu erreichen. Bei einem Teil der Patienten wird dies jedoch nur durch die additive Therapie mit einem PCSK-9- (Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9-) Inhibitor zu erreichen sein. Zur Zielwertüberprüfung muss daher nach 6–8 Wochen eine Erfolgskontrolle einer begonnenen oder gesteigerten Lipidtherapie erfolgen.

Bereits vor 20 Jahren wurde dieses Konzept der multimodalen Pharmakotherapie in der diabetischen Fußklinik in Edinburgh umgesetzt und konnte die 5-Jahres-Mortalität von 48 % (1995–1999) auf 26,8 % (2001–2003) senken [28]. Die Verschreibung von Plättchenaggregationshemmern, Statinen, ACE-Inhibitor/ARB sollte daher mittlerweile etablierter Therapiestandard sein.

Ulzerationen

Beim DFS muss therapeutisch zwischen einer neuropathischen, neuro-ischämischen oder ischämischen Genese unterschieden werden. Bei rein neuropathischen Ulzerationen steht das lokale Débridement von Hornhautschwielen und die konsequente Druckentlastung im Vordergrund. Hier ist noch immer die komplette Ruhigstellung am erfolgreichsten („total contact cast“). Bei neuroischämischer oder ischämischer Komponente muss eine Minderdurchblutung durch rasche Revaskularisation behoben werden, um eine Wundheilung zu ermöglichen. Wundinfektionen beim DFS sollen möglichst rasch erkannt und therapiert werden.

Revaskularisation

Patienten mit Claudicatio-Symptomatik (Fontaine-Stadium II) sollen mit Gehtraining und medikamentöser Therapie behandelt werden. Eine interventionelle oder chirurgische Revaskularisation einer Stenose/eines Verschlusses zur Verbesserung der Gehleistung und Lebensqualität ist eine Therapiemöglichkeit nach entsprechender Aufklärung. Es muss jedoch auch bedacht werden, dass es zu Restenose/Reverschluss im weiteren Verlauf und in sehr geringem Ausmaß auch zu peri-operativen/-interventionellen Komplikationen (Hämatom, Blutung, Pseudoaneurysma, Nervenläsion, Embolie) kommen kann. Im Bereich der kritischen Ischämie (Fontaine-Stadium III und IV) muss eine rasche Revaskularisation erfolgen, um den Extremitätenerhalt zu gewährleisten.

Vermeidung von Ulzerationen

Die Prophylaxe des DFS beginnt damit, Patienten mit einem Risiko für DFS zu identifizieren und diese und ihr Umfeld in einfachen Basismaßnahmen der Fußinspektion zu schulen und zu sensibilisieren [29]. Es muss daher bei Patienten mit Diabetes zumindest ein jährliches Screening für Neuropathie (LOPS, „loss of protective sensation“) und PAVK erfolgen, um eine Früherkennung zu ermöglichen. Zusätzlich muss bei allen Patienten unbedingt auf das Tragen von adäquaten Schuhen geachtet werden. Das Risiko für Ulzeration steigt natürlich mit dem Zusammentreffen von Neuropathie und PAVK, weshalb hier die ärztlichen Kontrollintervalle verkürzt werden sollten.

Das höchste Risiko für erneute Ulzeration haben Patienten mit einem bereits abgeheilten Ulkus, einer Amputation oder terminaler Nierenerkrankung. In einer deutschen und tschechischen Kohorte wurde das Risiko, über 15 Jahre nochmals ein Ulkus zu entwickeln, mit 70 % angegeben [30].

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995; 38: 86–96.
2. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 1591–7.
3. Janka HU, Standl E, Mehnert H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the doppler ultrasonic technique. *Diabetes Care* 1980; 3: 207–13.
4. MacGregor AS, Price JF, Hau CM, et al. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 453–8.
5. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44–9.
6. Tapp RJ, Balkau B, Shaw JE, et al. Association of glucose metabolism, smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease: the DESIR study. *Atherosclerosis* 2007; 190: 84–9.
7. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, et al. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care* 2003; 26: 1241–5.
8. Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 59–63.
9. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252: 225–32.
10. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433–7.
11. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH et al. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes care* 1999; 22: 1029–1035.
12. Leibson CL, Ransom JE, Olson W, et al. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care* 2004; 27: 2843–9.
13. [Anonymous]. Diabetes care and Research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diabetologia* 1990; 10 (Suppl.): 143–4.
14. Die Oppenheimer Erklärung II. Eine Initiative der AG Diabetischer Fuß der DDG. Konsensusstatement 2017. https://ag-fuss-ddg.de/fileadmin/user_upload/01_Die_DDG/05_Arbeitsgemeinschaften/AG_Diabetischer_Fuss/Oppenheimer_Erklärung_V4_Zusammenfassung_31052017.pdf (zuletzt gesehen: 24.07.2021)
15. Claessen H, Narres M, Haastert B, et al. Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008–2012 - an analysis of more than 30 million inhabitants. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 475–88.
16. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015; 36: 932–8.
17. Hobaus C, Herz CT, Obendorf F, et al. Center-based patient care enhances survival of elderly patients suffering from peripheral arterial disease. *Ann Med* 2017; 49: 291–8.
18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl 1): S1–75.
19. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *VASA* 2019; 48: 1–79.
20. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.

21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.

22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306.

23. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation* 2020; 142: 734–47.

24. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, et al. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: e4–e5.

25. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1728–38.

26. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2306–15.

27. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.

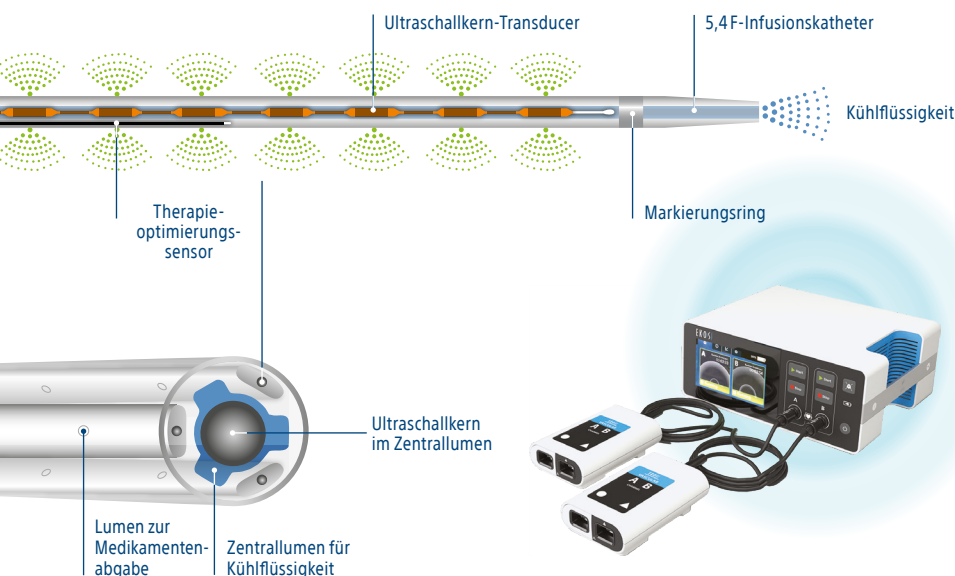
28. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, et al. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995–2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2008; 31: 2143–7.

29. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1): 7–15.

30. Ogurtsova K, Morbach S, Haastert B, et al. Cumulative long-term recurrence of diabetic foot ulcers in two cohorts from centres in Germany and the Czech Republic. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172: 108621.

Die schnelle, sichere Lösung bei Lungenembolie

Boston Scientific
Advancing science for life™



2014 | ULTIMA

Bestätigt, dass EKOS der alleinigen Anwendung von Antikoagulation bezüglich der Reduktion des RV/LV Verhältnisses überlegen ist, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen; n=59; Prospektiv; RCT: Stufe 1.

2015 | SEATTLE

Bestätigt, dass EKOS eine Verbesserung der RV-Funktion, der pulmonalen Hypertension und der Thrombus-Belastung zur Folge hatte, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen; n=150; Prospektiv.

2018 | OPTALYSE

Bereitstellung niedrigerer Dosen und Infusionszeiten für die Behandlung von akuter LE ohne Erhöhung des Blutungsrisikos; n=101; Prospektiv, langfristig & QOL.

2019 | KNOCKOUT

Patientenregister um die Protokolle der Ultraschall akzelerierten Thrombolysen (UAT) zu verstehen und Auswirkungen auf die lytische Therapie aufzuzeigen; n=1500; Retrospektiv & Prospektiv.

2020 | OPTALYSE – follow up nach 1 Jahr

tPA-Therapien mit niedrigerer Dosis führten zu einer anhaltenden Wiederherstellung des RV/LV-Verhältnisses und zu Verbesserungen des Funktionsstatus und des QOL.

■ Ankle-Brachial index for risk stratification in patients with symptomatic peripheral artery disease with and without prior lower extremity revascularization: Observations from the EUCLID trial

Hiatt WR, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e009871.

Abstract

Background: A reduced ankle-brachial index (ABI) is a measure of atherosclerosis and is associated with ischemic risk in the general population. Whether this relationship is maintained in peripheral artery disease after lower extremity revascularization (LER), which can modify ABI, is unknown.

Methods: The EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease) enrolled 13 885 patients with symptomatic peripheral artery disease; 57% with prior LER, and 43% with ABI ≤ 0.80 . The primary major adverse cardiovascular events (MACE) outcome was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke. Major adverse limb events (MALE) included acute limb ischemia and major amputation. An adjusted Cox proportional hazards model demonstrated a nonlinear relationship

between ABI and outcomes. A restricted cubic spline model with 4 knots was developed to identify the best fitting model to describe the relationship between ABI and MACE and MALE risk.

Results: Baseline ABI (mean $\pm$ SD) was 0.77 ± 0.21 in participants with prior LER and 0.63 ± 0.14 in those without prior LER ($P < 0.0001$). There was no statistical interaction between prior LER and ABI, meaning the shapes of the cubic spline models were similar between groups. In those with prior LER, for every 0.10 unit lower ABI below an ABI of 1.00, the hazard ratio for MACE was 1.08 (95% CI, 1.04–1.12; $P < 0.0001$), below an ABI of 0.80 the hazard ratio for MALE was 1.32 (95% CI, 1.21–1.43; $P < 0.0001$). In patients without prior LER, every 0.10 unit lower ABI below an ABI of 0.70 was associated with increased risk for MACE

(hazard ratio, 1.14 [95% CI, 1.06–1.23]; $P=0.0004$) and MALE (hazard ratio, 1.27 [95% CI, 1.08–1.49]; $P=0.003$).

Conclusions: Patients with established peripheral artery disease, particularly those with prior LER, have an increased risk of MACE and MALE. The ABI remains a strong predictor of MACE and MALE ischemic events with an inverse relationship below an ABI threshold for patients with and without prior LER.

■ Praxisrelevanz

Eine ABI-Messung nach vorangegangener Revaskularisation gibt nicht nur Auskunft über den Erfolg des Eingriffes, sondern ist auch ein Marker in Hinblick auf das weitere Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Extremitäten-Komplikationen.

Kommentar

In dieser Analyse aus Daten der EUCLID-Studie bestätigt sich die bekannte Wertigkeit der ABI-Messung als Prognosemarker für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Extremitäten-Komplikationen. Diese Beziehung besteht auch bei einer

Messung nach erfolgter Revaskularisation der betroffenen Extremität.

■ Longitudinal assessment of safety of femoropopliteal endovascular treatment with paclitaxel-coated devices among medicare beneficiaries: The SAFE-PAD study

Secemsky EA, et al. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1071–80.

Abstract

Importance: Paclitaxel-coated peripheral devices have been associated with increased mortality, yet this harm signal has not been replicated outside of meta-analyses of small trials.

Objective: To provide a longitudinal assessment of the safety of femoropopliteal endovascular treatment with peripheral drug-coated devices (DCDs) among Medicare beneficiaries.

Design, setting, and participants: SAFE-PAD (Safety Assessment of

Femoropopliteal Endovascular Treatment With Paclitaxel-Coated Devices) was a retrospective cohort study designed with the US Food and Drug Administration to evaluate the noninferiority of mortality between DCDs and non-drug-coated devices (NDCDs) for femoropopliteal revascularization performed in 2978 inpatient and outpatient facilities in the US from April 1, 2015, through December 31, 2018. Evaluation of the primary outcome was assessed

through May 31, 2020. Participants were Medicare fee-for-service beneficiaries 66 years and older with 1 or more years of enrollment prior to femoropopliteal revascularization. Prespecified subgroups included low-risk cohorts, procedure location, disease severity, and device type. Inverse probability weighting was used to account for imbalances of observed characteristics. Sensitivity analyses were used to evaluate the potential influence of unmeasured confounding.

Exposures: Treatment with DCDs vs NDCDs as determined by claims codes during the index procedure.

Main outcomes and measures: The primary outcome was all-cause mortality. Secondary outcomes included repeated hospitalization, repeated lower extremity revascularization, and lower extremity amputation. Falsification end points were acute myocardial infarction, congestive heart failure, and pneumonia.

Results: Of 168 553 patients, 70 584 (41.9%) were treated with a DCD. The mean (SD) age was 77.0 (7.6) years, 75 744 (44.9%) were female, 136 916 of 167 197 (81.9%) were White individuals, 85 880 of 168 553 (51.0%) had diabetes, 82 554 of 168 553 (49.0%) used tobacco, 78 665 of 168 553 (45.7%) had critical limb ischemia (CLI), and 13 296 of 168 553 (7.9%) had a prior amputation. Median follow-up was 2.72 years (interquartile range, 0.87–3.77;

longest, 5.16 years). After weighting, the cumulative incidence of all-cause mortality was 53.8% with DCDs and 55.1% with NDCDs (hazard ratio [HR], 0.95; 95% CI, 0.94–0.97; noninferiority $P < 0.001$). Cox regression and instrumental variable analyses were consistent with the primary findings. No harm associated with DCDs was observed among subgroups, including those treated with stents (HR, 0.97; 95% CI, 0.95–1.00) or balloons (HR, 0.94; 95% CI, 0.92–0.96), with or without CLI (CLI: HR, 0.95; 95% CI, 0.93–0.97; non-CLI: HR, 0.97; 95% CI, 0.95–0.99), and those within the lowest quartile of total comorbidities (HR, 0.95; 95% CI, 0.92–0.99).

Conclusions and Relevance: In this initial report from the SAFE-PAD cohort study, DCDs were found to be noninferior to NDCDs in respect to mortality through a median follow-up of 2.72

years. This finding remained robust in sensitivity analyses and was consistent across prespecified subgroups.

Praxisrelevanz

In den für diese Studie verwendeten Medicare-Kohortendaten mit über 168.000 eingeschlossenen Patienten zeigte sich kein Hinweis einer erhöhten Langzeit-Mortalität nach Verwendung von Paclitaxel freisetzenden Ballonen oder Stents im Vergleich zu unbeschichteten Devices bei femoropoplitealen endovaskulären Eingriffen. Aufgrund der zahlreichen Analysen aus verschiedensten Datenquellen, die die Sicherheit von Paclitaxel bei femoropoplitealen Interventionen unterstreichen, fordern immer mehr Experten, dass entsprechende Warnungen der Gesundheitsbehörden modifiziert werden.

■ Prognostic value of radiotracer-based perfusion imaging in critical limb ischemia patients undergoing lower extremity revascularization

Chou TH, et al. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1614–24.

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the prognostic value of single-photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT) imaging of angiosome foot perfusion for predicting amputation outcomes in patients with critical limb ischemia (CLI) and diabetes mellitus (DM).

Background: Radiotracer imaging can assess microvascular foot perfusion and identify regional perfusion abnormalities in patients with critical limb ischemia CLI and DM, but the relationship between perfusion response to revascularization and subsequent clinical outcomes has not been evaluated.

Methods: Patients with CLI, DM, and nonhealing foot ulcers ($n = 25$) were prospectively enrolled for SPECT/CT perfusion imaging of the feet before and after revascularization. CT images were used to segment angiosomes (i.e., 3-dimensional vascular territories) of

the foot. Relative changes in radiotracer uptake after revascularization were evaluated within the ulcerated angiosome. Incidence of amputation was assessed at 3 and 12 months after revascularization.

Results: SPECT/CT detected a significantly lower microvascular perfusion response for patients who underwent amputation compared with those who remained amputation free at 3 ($p = 0.01$) and 12 ($p = 0.01$) months after revascularization. The cutoff percent change in perfusion for predicting amputation at 3 months was 7.55%, and 11.56% at 12 months. The area under the curve based on the amputation outcome was 0.799 at 3 months and 0.833 at 12 months. The probability of amputation-free survival was significantly higher at 3 ($p = 0.002$) and 12 months ($p = 0.03$) for high-perfusion responders than low-perfusion responders to revascularization.

Conclusions: SPECT/CT imaging detects regional perfusion responses to lower extremity revascularization and provides prognostic value in patients with CLI. (Radiotracer-Based Perfusion Imaging of Patients With Peripheral Arterial Disease; NCT03622359)

Praxisrelevanz

Zur Diagnosestellung der chronisch-kritischen Extremitätenischämie stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, jedoch ist ihre Rolle zur Vorhersage des Amputationsrisikos weniger etabliert. Die hier vorgestellte Perfusionsmessung mittels SPECT/CT könnte eine interessante Option darstellen, wobei dies aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit wahrscheinlich nur in ausgewählten Patienten oder im Rahmen klinischer Studien möglich ist.

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

Home-Office belastet die Venen!

„Die Prävalenz von chronisch venösen Erkrankungen ist hoch“, machte Assoz. Prof. PD Dr. Stanislava Tzaneva, Univ.-Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, einleitend bei einem Servier-Symposium aufmerksam*. „In den westlichen Industrieländern leiden beispielsweise bis zu 73 % der Frauen und 56 % der Männer an Varikose“ [1].

Leider, so Tzaneva, müsse auch bezüglich dieser Erkrankungen eine Brücke zur COVID-19-Situation geschlagen werden. Denn „Corona-Kilos‘ und Home-Office tragen dazu bei, die Wahrscheinlichkeit für Verschlechterung der chronisch venösen Erkrankung zu steigern. Übergewicht, Bewegungsmangel und ausschließlich sitzende Arbeitstätigkeit gelten neben einer genetischen Prädisposition als wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Venenleiden.“ Hinzu käme, berichtete Tzaneva, dass viele Patienten Arzttermine in den letzten Monaten nicht oder nur im äußersten Notfall wahrgenommen hätten, so dass ein Anstieg von Komplikationen zu beobachten sei.

„Das gilt natürlich auch für Patienten mit chronischen Venenerkrankungen.“ Tzaneva erinnerte, zwischen chronisch venösen Erkrankungen im Allgemeinen und der chronisch venösen Insuffizienz als fortschreitende Entität zu unterscheiden. Letztere sei gekennzeichnet durch Schwellungen, Schmerzen und Hautveränderungen wie Verhärtungen und Ekzeme bis hin zum Ulkus an den unteren Extremitäten.

Aktualisierte CEAP-Klassifikation

„Die chronisch venöse Insuffizienz ist daher schon in frühen Stadien behandlungsbedürftig“, betonte Tzaneva. „Denn zum einen wird sie ohne Therapie schlimmer, zum anderen ist sie progredient. Knapp 5 % der Patienten erreichen jedes Jahr ein höheres der sechs CEAP-Stadien.“ [2, 3]. Diese CEAP-Klassifikation zum Staging

der chronischen Veneninsuffizienz wurde rezent erweitert. „Klinisch relevant sind 3 neue Subkategorien: Im Stadium C2 die neue Untergruppe C2r für Rezidiv-Varizen, im Stadium C4 die neue Untergruppe C4c für Corona phlebectatica, sowie im Stadium C6 die neue Untergruppe C6r für aktives Rezidiv-Ulkus“ [3].

Das gesunde Venensystem, so Tzaneva, sei durch die Integrität der Venenklappen und der Venenwand sowie durch die gesunde Hämodynamik des Blutflusses gekennzeichnet. Mit den zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden findet man entweder einen Rückfluss, eine Obstruktion oder eine Kombination von beiden bei den meisten Venenpatienten. Manchmal sind aber eine beeinträchtigte Muskelpumpe oder Gelenksprobleme der Grund für die chronisch venöse Insuffizienz. Die Pathogenese der Veneninsuffizienz nimmt ihren Ursprung zumeist in einer Steigerung des venösen Drucks vor allem durch die Wirkung der Schwerkraft bei entsprechender genetischer Prädisposition. Die Venen weiten sich aus, die Venenwand wird geschädigt, dadurch werden biologisch aktive Substanzen aktiviert und freigesetzt, die zu einer weiteren Destruktion der Venenwand führen und eine Entzündung im Gewebe auslösen. „Es kommt zur Hypoxie, so genannter venöser hypertensiven Mikroangiopathie und lymphatischen Dysfunktion“, fasste Tzaneva die Folgen eines Progresses der chronisch venösen Insuffizienz zusammen.

Therapie der chronischen Veneninsuffizienz

Die Therapie der chronischen Veneninsuffizienz richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. „Grundsätzlich empfehlen wir bei Venenproblemen allgemeine Maßnahmen wie Bewegung, ausgewogene Ernährung, viel trinken und Gewichtskontrolle.“ Ansonsten werde, so Tzaneva, zwischen nicht invasiven und invasiven Therapieoptionen unterschieden. Zu letzteren zählen klassisch chirurgische Eingriffe (z. B. Stripping), endoluminale Verfahren und Sklerotherapie.

Zu den nicht invasiven Therapieoptionen zählen die Kompression, die physikalische Therapie, sowie die venoaktiven Substanzen. „Diese Medikamente sind in allen klinischen Stadien, also C0 bis C6, indiziert, aber besonders in frühen Stadien eine der wenigen Optionen. Sie können auch in Kombination mit anderen Maßnahmen, etwa Kompression, verwendet werden. Venoaktive Medikamente beeinflussen die Mikro- und die Makrozirkulation und wirken antiinflammatorisch“, zitierte Tzaneva aus den aktuellen Leitlinien zum Management von chronischen Venenerkrankungen der unteren Extremitäten [4].

MPFF als Therapie der Wahl

Fast alle dieser Substanzen seien pflanzlichen Ursprungs, ergänzte Tzaneva. „Allerdings wirkt nur eines dieser Medikamente, nämlich die mikronisierte gereinigte Flavonoidfraktion (MPFF), die unter dem Handelsnamen Daflon® erhältlich ist, nachweislich auf alle Angriffspunkte der chronisch venösen Erkrankung: den venösen Tonus, die Venenwand und Klappen, die Kapillarpermeabilität, die lymphatische Drainage, die Mikrozirkulation und die freien Radikale“ [4, 5]. Neben den hohen Grad-A-Evidenzen und starken Grad-1-Empfehlungen hinsichtlich der Wirksamkeit sei MPFF, laut Guidelins, zudem das einzige Venentherapeutikum, das nachweislich die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern könne, ergänzte die Expertin [4].

Literatur:

1. Beebe-Dimmer JL, et al. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 175–84.
2. Rabe F, et al. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits. *Phlebology* 2012; 1: 114–8.
3. Lurie F, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 342–52.
4. Nicolaides A, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 2018; 37: 181–254.
5. Fachinformation Daflon®, Stand: Jänner 2019.

Fachkurzinformation siehe Seite 19

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH
A-1070 Wien, Mariahilfer Str. 20/7
www.servier.at

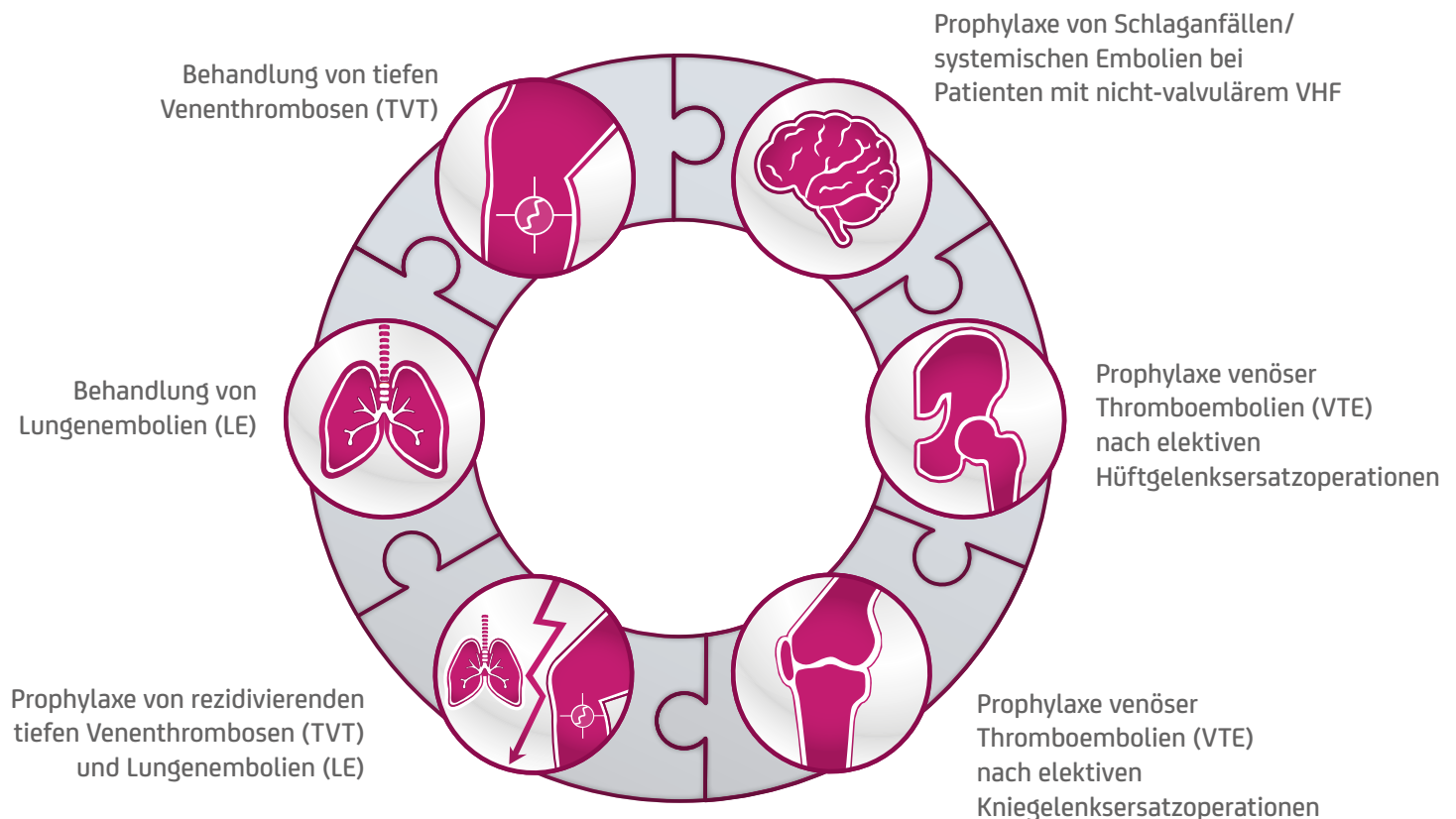
*Quelle: Vortrag Prof. Dr. Stanislava Tzaneva, Update Refresher Allgemein Medizin Servier-Symposium, Juni 2021. Hinweis: Diese Zusammenfassung des Webinar-Vortrags wurde von der Referentin freigegeben.

BEZEICHNUNG: Daflon® 500 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Filmtablette enthält 500 mg gereinigte, mikronisierte Flavonoidfraktion, bestehend aus 450 mg Diosmin und 50 mg Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** Natriumstärkeglykolat, mikrokristalline Zellulose, Gelatine, Magnesiumstearat, Talkum, Glycerin, Natriumlaurylsulfat, Hydroxypropylmethylzellulose, Polyethylenglykol 6000, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172) und rotes Eisenoxid (E 172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Dieses Arzneimittel ist ein Venentherapeutikum zur Behandlung von funktionellen Symptomen bei chronischer Veneninsuffizienz der Beine, insbesondere Schweregefühl, Schmerzen und nächtliche Wadenkrämpfe, Hämorrhoidalbeschwerden (akut bzw. Dauerbeschwerden). **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Veneninsuffizienz: 2 mal täglich 1 Filmtablette (morgens und abends). Alternativ können 1 mal täglich 2 Filmtabletten eingenommen werden (morgens oder abends). Akute Hämorrhoidalbeschwerden: eine vorübergehende Erhöhung auf 2 mal täglich 2 bis 3 Filmtabletten ist möglich. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **WARNHINWEISE*:** Die Anwendung dieses Arzneimittels in der symptomatischen Behandlung akuter hämorrhoidaler Beschwerden schließt die Therapie anderer analer Zustände nicht aus. Sollten die Symptome nicht rasch abklingen, ist eine proktologische Untersuchung anzuraten und die Behandlung zu überprüfen. Treten plötzlich ungewohnt starke Beschwerden vor allem an einem Bein auf, die sich durch Schwellung, Verfärbung der Haut, Spannungs- oder Hitzegefühl sowie Schmerzen bemerkbar machen, sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Es kann sich um Symptome einer Beinvenenthrombose im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Venenschwäche handeln. **WECHSELWIRKUNGEN* FERTILITÄT* SCHWANGERSCHAFT*/STILLZEIT*:** Als Vorsichtsmaßnahme ist es besser, die Anwendung von Daflon zu vermeiden. **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*NEBENWIRKUNGEN*:** Häufig: Durchfall, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen. Gelegentlich: Colitis. Selten: Schwindel, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Ausschlag, Pruritus, Urticaria. Häufigkeit nicht bekannt: abdominale Schmerzen, eingegrenzte Ödeme an Gesicht, Lippe und Augenlid, in Ausnahmefällen Quincke-Ödem. **ÜBERDOSIERUNG* EIGENSCHAFTEN*:** Daflon 500 mg wirkt auf Venen und Mikrozirkulation: Es führt zu einer Verminderung der venösen Kapazität und Dehnbarkeit und bewirkt andererseits eine Verringerung einer pathologisch erhöhten Kapillarpermeabilität sowie eine Erhöhung der Kapillarresistenz. **PACKUNGSGRÖßEN* WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Kapillarstabilisierbare Mittel: Bioflavonoide, ATC-Code: C05CA53 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** Servier Austria GmbH, Mariahilfer Straße 20/7, 1070 Wien, www.servier.at **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezeptfrei. Apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Jänner 2019.**

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 04/2021 **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

ELIQUIS®:

Überzeugt in 6 Indikationen



ELIQUIS®: Gut dokumentiertes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil[#] in allen Indikationen*

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

[#] Blutungsendpunkte der jeweiligen Zulassungsstudie

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

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

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Apixaban aus den vier Phase III Studien waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome.

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

432-AT-2100013, 02/2021; PP-ELI-AUT-0684/02.2021

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 19

Eliquis®
Apixaban



Bristol Myers Squibb™

