

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

**Kongressbericht: 12. Königsberger  
Gefäßdialog, 5. November 2016, Bad  
Schönau**

Minar E

*Zeitschrift für Gefäßmedizin 2016;*

*13 (4), 10-14*

Homepage:

[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Phlebologie und  
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

## Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

## Das e-Journal

### Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Kongressbericht: 12. Königsberger Gefäßdialog

## 5. November 2016, Bad Schönau

E. Minar

### ■ Einleitung

Am 5. November 2016 fand in Bad Schönau der **12. Königsberger Gefäßdialog** statt. Das Ziel dieser vor mehr als 10 Jahren von der „Plattform Lebensadern – Initiative für gesunde Gefäße“ erstmals durchgeführten Veranstaltung ist es, allen an der Gefäßmedizin Interessierten eine Fortbildung auf hohem Niveau zu ermöglichen. Zwischenzeitlich hat sich dieser Gefäßdialog als eine der wichtigsten Veranstaltungen in Österreich auf dem Gebiet der Gefäßmedizin etabliert. Die Veranstaltung stand – ebenso wie in den vergangenen 8 Jahren – auch heuer wieder unter dem Generalthema **„Kontroversen in der Gefäßmedizin“**. Im Folgenden werden die Stellungnahmen der jeweiligen Pro- und Kontra-Referenten für die insgesamt 4 behandelten Kontroversen angeführt. Es soll dabei betont werden, dass die Aufgabe der Referenten primär in der Zusammenstellung von Argumenten für die unterschiedlichen Standpunkte bestanden hat und nicht unbedingt die persönliche Meinung des Vortragenden in allen Punkten widerspiegelt.

### ■ 1. Kontroverse: LDL-Cholesterin – „The lower – the better?“

**Ja – meine Patienten leben dann länger**  
(Dr. Elisabeth Singer, FA für Innere Medizin und Angiologie, Wien)

Low density lipoprotein (LDL) ist unmittelbar mit der Atheroskleroseentstehung verknüpft. Die LDL-Senkung geht mit einer Verringerung der kardiovaskulären Eventrate einher, führt aber längerfristig auch zu einem Survival-Benefit.

In der Primärprävention liegen mehrere Studien (HOPE-3, JUPITER, CARDS, ASCOT-LLA, MEGA, AFCAPS und WOSCOPS) zur Verbesserung von kardiovaskulären Eventraten vor. Eine Verringerung der Mortalität durch pharmakologische LDL-Senkung in einem mittleren Risikokollektiv konnte im kürzlich publizierten 20-Jahres-Follow-up der WOSCOPS-Studie gezeigt werden. Eine diätetische und pharmakologische LDL-Senkung wird in den europäischen Richtlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit niedrigem und mittlerem CV-Risiko mit einem LDL-Zielwert von < 100 mg/dl empfohlen. In der Sekundärprävention konnte in Hochrisikokollektiven (PAVK, akuter MI/instabile AP) bereits vor Längerem ein Überlebensvorteil für Patienten unter pharmakologischer LDL-Senkung auf Werte um 100 mg/dl gezeigt werden. Hinsichtlich Mortalität zeigen die kürzlich publizierte FAT-Studie sowie das 18-Jahre-Follow-up der SMART-Studie statistisch signifikante Verbesserungen der Mortalität bei noch weiterer LDL-Senkung auf Zielbereiche um die 70 mg/dl. In diesem Sinne empfehlen die europäischen Richtlinien zur kardiovaskulären Krankheitsprävention eine Senkung der LDL-Spiegel auf Zielwerte < 70 mg/dl, um Ereignisraten und Mortalität zu vermindern.

**Nein – meine Patienten wollen keine bittere Pille**  
(Univ.-Prof. Dr. Mirko Hirschl, Leiter der Angiologischen Ambulanz, Hanusch-Krankenhaus Wien)

Zwei Hauptargumente kann man gegen die Forderung, einen möglichst niedrigen LDL-Zielwert zu erreichen, anführen:

1. Abseits zweifelsfrei übertriebener Argumente aus Werken wie die „Cholesterinlüge“ muss doch festgestellt werden, dass der Zusammenhang zwischen Lipidtherapie und Senkung der kardiovaskulären Mortalität (dem einzig wirklich harten Endpunkt) viel unsicherer ist als zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen – diese sind aber in Studien oft sehr heterogen definiert – und einer Statintherapie. In zahlreichen, darunter auch den prominentesten Lipidstudien konnte kein Benefit bezüglich LDL-Senkung und Verringerung der Mortalität gefunden werden. Ein rezenter Review im *British Medical Journal* zeigt sogar, dass bei Menschen > 60 Jahren ein umgekehrter Zusammenhang zwischen LDL-Senkung und Verringerung der Mortalität besteht.

Weiters muss man das hohe Restrisiko, das auch nach einer Statintherapie bleibt, berücksichtigen. Auch hier gibt es eine rezente Analyse die zeigt, dass der Effekt der Statintherapie auf die Senkung der Gesamtmortalität in der westlichen Welt zwischen 2–15 % ausmacht. Der weit größere Effekt wird durch Änderung des Lebensstils erreicht. Medikamentöse und nicht-medikamentöse lipidsenkende Maßnahmen erreichen eine Risikoreduktion von 10–40 % des Gesamtrisikos – dementsprechend hoch bleibt das Restrisiko. Zusammenfassend kann man sagen, dass man keine dubiosen halbwissenschaftlichen Quellen braucht, um die Bedeutung von LDL als zentralen Zielpunkt zu relativieren.

2. Sogar in den Richtlinien der Fachgesellschaften ist „the lower – the better“ umstritten. Vergleicht man die ESC-Guidelines 2016 und die ACC/AHA-Guidelines 2013 ergeben sich bedeutende Unterschiede. Beiden Fachgesellschaften kann man eine positive Haltung zur medikamentösen Lipidsenkung ganz sicher nicht absprechen. Während die ESC-Guidelines „the lower – the better“ forcieren, argumentieren die amerikanischen Guidelines, dass es hierfür keine Evidenz gibt. Es wird bezweifelt, dass die lineare Korrelation zwischen Risiko und LDL-Konzentration ebenso auf die Korrelation zwischen Benefit der Therapie und LDL-Konzentration zutrifft. Es wird schlichtweg bezweifelt, dass eine maximale Therapie einen maximalen Effekt für ein Maximum der Patienten bedeutet. Als Alternative zu „the lower – the better“ wird eine benefitbasierte, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie („benefit-based tailored treatment“) angeboten. Nach diesem Prinzip wird die relative Risikoreduktion der Intervention mit der Einschätzung des Ausgangsrisikos des Patienten ohne Therapie errechnet. Dies ergibt eine personalisierte absolute Risikoreduktion.

Dieses Prinzip konnte in Studien bei arterieller Hypertonie eine deutliche Einsparung von Medikamenten und eine deutliche Senkung von Endpunkten zeigen. Dass dieses Prinzip auch in klinischen Studien nachvollziehbar ist, zeigt das Chillas-Trial. Hier wurde bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine moderate vs. einer doppelten Statindosis verglichen. Trotz signifikant niedrigeren LDL-Werten bei der hohen Statindosis fand sich kein Effekt in den Endpunkten.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine Kohortenstudie aus Israel. Über 30.000 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden über 1,6 Jahre beobachtet. Es zeigte sich, dass eine moderate LDL-Reduktion auf 70–100 mg/dl sogar bezüglich der Endpunkte besser war als eine LDL-Konzentration von < 70 mg/dl.

Zusammenfassend muss „the lower – the better“ kritisch betrachtet werden – hier ist ganz sicherlich ein Interesse der Pharmaindustrie vorhanden, nämlich ein Maximum an Patienten mit einer maximalen Dosis zu behandeln. „The lower – the better“ ist das Gegenteil einer personalisierten Medizin. Meine Patienten bekommen zwar bittere Pillen, von diesen aber nur die individuell notwendige Menge.

## ■ 2. Kontroverse: Kompressionstherapie nach Beinvenenthrombose?

### Ja – ein unverzichtbarer Standard (Univ.-Prof. Dr. Matthias Hoke, Medizinische Universität Wien, Abteilung Angiologie)

Seit Jahrzehnten galt die Kompressionstherapie mittels elastischer Kompressionsstrümpfe als Standard zur Verhinderung des postthrombotischen Syndroms (PTS) nach stattgehabter tiefer Beinvenenthrombose (TBVT). Die neuen ACCP-Guidelines von 2016 empfehlen dies zum ersten Mal nicht mehr (Empfehlungsgrad 2B) [1]. Allerdings bezieht sich diese Empfehlung nicht auf die Kompressionsbehandlung akuter Symptome bei TBVT, wie z. B. Schmerzen, die durch die Beinschwellung hervorgerufen werden. Daher ist der Kompressionsstrumpf in der initialen Therapie der TBVT nach wie vor Mittel der Wahl. Des Weiteren ist die Kompressionstherapie bei anderen Erkrankungen (welche unter Umständen auch begleitend mit einer TBVT auftreten können) – wie chronisch venöser Insuffizienz, Lymph- bzw. Mischödem – ebenso klar indiziert.

Die Frage, ob ein PTS durch das Tragen eines Kompressionsstrumpfs über den Zeitraum von 2 Jahren verhindert bzw. vermindert werden kann, wurde durch die SOX-Studie mit nein beantwortet [2]. Allerdings weist selbst diese, wenn auch große Studie, methodologische Schwächen auf. Das Durchschnittsalter (Alter = Risikofaktor für PTS) lag hier bei 55 Jahren, damit deutlich geringer als bei früheren randomisierten Studien zur PTS-Prävention. Auch war der Beobachtungszeitraum von 2 Jahren eher kurz. Daher sind weitere Studien nötig, um zu einer klaren Aussage zu kommen. Hier läuft im Moment die IDEAL-DVT-Studie, bei welcher speziell angepasste Kompressionsstrümpfe getestet werden [3].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kompressionstherapie bei vielen Venen- und lymphatischen Erkran-

kungen weiterhin unabdingbar ist und bei akuter TVBT durchwegs die Symptome lindert. Ob und inwiefern Kompressionsstrümpfe das Auftreten eines PTS beeinflussen, muss noch anhand weiterer randomisierter, verblindeter Studien geklärt werden.

### Literatur:

1. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
2. Kahn SR, Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880–8.
3. Ten Cate-Hoek AJ, et al. The IDEAL DVT study, individualised duration elastic compression therapy against long-term duration of therapy for the prevention of post-thrombotic syndrome: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014; 4: e005265.

### Nein – siehe die neuen ACCP-Guidelines (OA Dr. Markus Haumer, Interne Abteilung, Landesklinikum Baden – Mödling)

Das American College of Chest Physicians (ACCP) veröffentlicht alle 4 Jahre Leitlinien zur antithrombotischen Therapie und aktualisierte 2016 die Empfehlungen zur Behandlung der venösen Thromboembolie [1]. Dabei wurde die Empfehlung zur Kompressionstherapie nach symptomatischer Beinvenenthrombose mit elastischen Kompressionsstrümpfen (EKS) zur Vermeidung des postthrombotischen Syndroms (PTS) neuerlich abgeschwächt. Noch 2008 war die Empfehlung zur frühestmöglichen Verwendung von EKS mit einem Knöcheldruck von 30–40 mmHg bzw. einer Kompressionsklasse II–III für eine Dauer von zumindest 2 Jahren eindeutig (Empfehlungsgrad 1B, d. h. „starke Empfehlung“; Nachweis eines klaren Benefits in randomisierten kontrollierten Studien mit methodischen Einschränkungen). Die in einer Meta-Analyse von 4 Studien mit 437 Patienten ermittelte „number needed to treat“ (NNT) betrug 4 [2]!

Im Jahr 2012 wurde der Empfehlungsgrad auf Basis einer weiteren randomisierten Studie eingeschränkt (Grad 2B; „schwache Empfehlung“; unklarer Benefit). In der Untersuchung von Aschwanden et al. konnte nämlich innerhalb von 3 Jahren kein Vorteil einer Verlängerung der Kompressionsbehandlung über die ersten 6 Behandlungsmonate nach Diagnosestellung hinaus gezeigt werden [3]. Schließlich wurde 2016 vorgeschlagen, EKS zur Vermeidung eines PTS nicht routinemäßig anzuwenden (Empfehlungsgrad 2B). Ausschlaggebend dafür war die kanadische/US-amerikanische randomisiert-multizentrisch und doppelblind-kontrolliert angelegte SOX-Studie [4]. In dieser Untersuchung wurden insgesamt 810 Patienten 2 Wochen nach Diagnose einer erstmaligen symptomatischen proximalen Beinvenenthrombose mit EKS der Kompressionsklasse III oder einem Placebo-Strumpf (Knöcheldruck < 5 mmHg) versorgt. Überraschenderweise konnte dabei in Hinblick auf die Entwicklung eines PTS überhaupt kein Vorteil durch die Anwendung der EKS nachgewiesen werden. Die kumulative Inzidenz eines PTS innerhalb von 2 Jahren war in beiden Gruppen gleich hoch (PTS gem. Ginsberg-Kriterien 14,2 vs. 12,7 %, HR: 1,13, 95%-CI: 0,73–1,76; p=0,58 bzw. PTS gem. Villalta-Skala 52,6 vs. 52,3 %, HR: 1,00, 95%-CI: 0,81–1,24; p = 0,96). Somit wäre die NNT unendlich hoch! Darüber hinaus konnte in den ersten Wochen der Kompressionstherapie auch keine Reduktion der Schmerzen nachgewiesen werden [5]. Erwartungsgemäß wurden Methodik und Durchführung dieser Studie kritisch bewertet [6, 7].

Die Bedenken der deutschen Gesellschaft für Angiologie gegen die SOX-Studie sind so groß, dass sie beschlossen hat, ihre bisherige Empfehlung zu einer Kompressionstherapie nach Venenthrombose gegen die Evidenz der bisher größten Studie zur Primärprävention des PTS weiterhin aufrechtzuerhalten [8].

Bemängelt wird vorrangig die Verordnung der Studienstrümpfe erst 2–3 Wochen nach Diagnosestellung sowie eine vermutet mangelhafte Beratung und Schulung der Studienteilnehmer in Bezug auf die Anwendung der Strümpfe und die daraus resultierende geringe Therapietreue. Die Strümpfe wurden bestenfalls nur von der Hälfte der Patienten zumindest 3 Tage pro Woche getragen! Eine bessere Therapiekonkordanz ist wohl wünschenswert, aber im klinischen Alltag nur mit erheblichem Aufwand zu erreichen [9]. Weder war eine Kompressionsbehandlung unmittelbar nach Diagnosestellung ein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme, noch ist der Nutzen einer konsequenten Kompressionsbehandlung sofort nach Diagnosestellung eindeutig belegt [10]. Schließlich wird selbst der Diagnosezeitpunkt einer Beinvenenthrombose häufig verschleppt. Zweifellos kann das bestmögliche Behandlungsergebnis im Einzelfall nur durch eine frühzeitige individuelle Betreuung, welche weit über das in einer pragmatisch durchgeführten klinischen Studie geübte Maß hinaus geht, erzielt werden. Durch den evidenzbasierten Vorschlag, EKS nicht routinemäßig anzuwenden, wird der mögliche Nutzen einer Kompressionsbehandlung auch in den gültigen ACCP-Leitlinien nicht in Abrede gestellt.

#### Literatur:

1. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
2. Kakkos SK, et al. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006; 96: 441–5.
3. Aschwanden M, et al. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 47: 1015–21.
4. Kahn SR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880–8.
5. Kahn SR, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1137–41.
6. Schwahn-Schreiber C, et al. Das Tragen von Kompressionsstrümpfen nach tiefer Beinvenenthrombose ist weiterhin sinnvoll. Analyse einer Publikation in *The Lancet*, Dezember 2013. *Phlebologie* 2014; 43: 137–9.
7. Partsch H. Compression – from thrombosis to postthrombotic syndrome. *Phlebologie* 2014; 3: 227–31.
8. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) (Hrsg). Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie. AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html> (Zuletzt gesehen: 14.11.2016).
9. Moffatt C, et al. Venous leg ulcers: patient concordance with compression therapy and its impact on healing and prevention of recurrence. *Int Wound J* 2009; 6: 386–93.
10. Roumen-Klappe EM, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 400–5.

### ■ 3. Kontroverse: Antithrombotische Sekundärprophylaxe des Patienten mit PAVK

**Aspirin ist aktueller denn je (Prim. Dr. Johannes Schuh, Ärztl. Leiter im Gesundheitsresort Königsberg, Ärztl. Direktor im Lebens.Med Zentrum Bad Erlach)**

Thrombozyten spielen eine entscheidende Rolle in der arteriosklerotischen Thrombusbildung. Ein wichtiger Mediator der Thrombozytenaktivierung ist Thromboxan-A<sub>2</sub>. Aspirin (ASS)

kann die COX- (Cyclooxygenase-) vermittelte Thromboxanbildung aus Arachidonsäure irreversibel hemmen. Die Wirksamkeit von ASS zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse ist seit vielen Jahren bekannt.

Der Effekt ist abhängig vom Ausgangsrisiko der Betroffenen und besonders ausgeprägt in der Sekundärprophylaxe. Hier kann eine Risikoreduktion von ca. 25 % erreicht werden. Das entspricht einer NNT („number needed to treat“) von 60–70 Patienten, um ein neuerliches CV-Ereignis zu verhindern.

In entsprechenden Guidelines (S3-Leitlinie) wird ASS in der Sekundärprophylaxe für Patienten mit PAVK empfohlen.

Die Rolle von Aspirin in der Primärprophylaxe ist umstritten bzw. auf bestimmte Patientengruppen beschränkt. Ein positiver Effekt zeigt sich bei längerer Einnahme von ASS vor allem in der Patientengruppe, deren kardiovaskuläre 10-Jahres-Ereigniswahrscheinlichkeit > 10 % liegt.

In einem Positionspapier der ESC Working Group on Thrombosis wird ein praktisches, stufenweises Vorgehen vorgeschlagen, um jene Patienten zu identifizieren, die von der Primärprophylaxe profitieren.

Darüber hinaus scheint Aspirin eine bedeutsame Rolle in der Prävention verschiedener Krebserkrankungen zu spielen. Besonders ermutigende Daten gibt es für das kolorektale Karzinom. Auch hier lässt sich der positive Effekt der Behandlung erst nach mehrjähriger Einnahme des Medikamentes nachweisen. In einem Entwurf der USPSTF (US Prevention Service Task Force 2015) wird eine Empfehlung zur Aspirineinnahme bei Patienten mit erhöhtem CV-Risiko (> 10 %) in der Altersgruppe von 50–60 Jahren gegeben. Laufende Studien werden in den nächsten Jahren zu diesem Thema mehr Klarheit bringen.

In der Sekundärprophylaxe nach unprovoked Venenthrombose zeigt Aspirin einen Vorteil gegenüber Placebo, sodass es eine Alternative zu LMWH oder einer Antikoagulation in der Langzeittherapie darstellen kann.

#### Konklusion:

Die Erfolgsgeschichte des Aspirins dauert an. In Zukunft könnten sich die Indikationen neben der Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen noch erweitern und ganz neue Einsatzgebiete wie z. B. die Onkologie dazukommen. Bei einer Dauertherapie mit Aspirin muss der Nutzen aber stets gegenüber dem erhöhten Blutungsrisiko abgewogen werden, sodass immer eine individualisierte Therapieentscheidung zu treffen ist.

#### Ich bevorzuge Clopidogrel wegen der besseren Wirksamkeit

**(Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Abt. Angiologie, Medizinische Universität Graz)**

Prinzipiell muss man gleich zu Beginn dieser Thematik anführen, dass es einen großen Mangel an Übereinstimmung darüber gibt, welche Art der Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit peripherer Verschlusskrankung (PAVK) adäquat ist. Die PAVK betrifft 10–20 % der westlichen Bevölkerung,



die Symptome reichen von Claudicatio intermittens bis zur kritischen Extremitätenischämie und Patienten mit PAVK haben ein 6-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod. Zusätzlich zur Risikofaktoren-Minimierung werden diese Patienten angewiesen, Thrombozytenfunktionshemmer einzunehmen, um kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall zu minimieren. Aber welcher Thrombozytenfunktionshemmer soll verwendet werden, und wenn dann wie? Als Monotherapie oder als duale Therapie?

Wir wissen, dass eine singuläre plättchenhemmende Therapie zu einer 25%igen Risikoreduktion bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, wieder ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, führt, jedoch waren in diesen Untersuchungen Patienten mit expliziter PAVK nicht eingeschlossen. Und die duale Therapie ist sowieso nur empirisch, geschweige denn gibt es genaue Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen wie die Handhabung nach peripheren Gefäßeingriffen.

Was ist der Grund dafür? Zuerst die äußerst flau Datenlage.

Worauf stützt sich die Evidenz von ASS in der Therapie von PAVK-Patienten überhaupt? Im Jahr 2002 wurden die Ergebnisse der „Antithrombotic Trialists' Collaboration“ publiziert, die in der Subgruppe der PAVK-Patienten einen Vorteil für die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch aktive Therapie mit ASS im Vergleich zu keiner Therapie ergab.

#### Wie ist nun ASS in Guidelines abgebildet?

In den gültigen ESC-Guidelines wird lediglich von „Antiplatelet-Therapie“ als Grad-IC-Empfehlung gesprochen. Hier wird erstmals auch ausführlich auf die einzige randomisierte Studie, die 2 verschiedene Plättchenhemmer vergleicht, hingewiesen, nämlich die CAPRIE-Studie, in der Patienten mit PAVK durch Clopidogrel eine signifikante Risikoreduktion erreichen konnten, vor allem aber die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus profitierte.

Was ist nun 2016 die Datenlage und warum sage ich, dass Clopidogrel besser ist? Ich stütze mich hierbei auf eine rezente Meta-Analyse, die 49 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 34.518 Patienten mit 88.358 „person-years of follow-up“ mit Placebo als Referenztherapie analysiert hat.

Dabei kamen folgende Schlüsselergebnisse zustande:

- Aspirin, Cilostazol, Vorapaxar und Picotamid waren ineffektiv in der Reduktion von MACE-Ereignissen.
- Eine signifikante Reduktion von MACE konnte erzielt werden mit:
  - Ticagrelor plus Aspirin
  - Clopidogrel
  - Ticlopidin
  - Clopidogrel und Aspirin

Dies aber um den Preis einer relevanten Erhöhung von signifikanten Blutungen, außer durch die Monotherapie mit Clopidogrel. Die Autoren schließen, dass die Monotherapie mit Clopidogrel das beste Nutzen-Risiko-Profil hat. Dem schließe ich mich aus derzeitiger Datenlage und Sicht an.

## ■ 4. Kontroverse: Thrombophiliediagnostik nach venöser Thromboembolie

### Ja – das hat ja Konsequenzen

(Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Em. Vorstand der Ersten Inneren Abteilung, KH Wiener Neustadt)

Die wichtigsten und am meisten von Laboratorien angeforderten venösen Thromboembolieparameter sind: natürliche Gerinnungshemmer (Antithrombin, Protein C und Protein S); genetische Mutationen: Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor-II- (Prothrombin-) Mutation, heterozygot oder homozygot (auch doppelt heterozygot); hohe Gerinnungsfaktoren: Faktor VIII; Fibrinogen; Hyperhomocysteinämie; Antikörper gegen Phospholipide; Kombination mehrerer Thrombophilieparameter.

Rationale für Thrombophilie-Screening: Es gibt verschiedene Situationen und Fragestellungen, für die Thrombophilieparameter angefordert werden: Abschätzen des venösen Thromboembolie- (VTE-) Rezidivrisikos. Es ist dies insofern eine besonders wichtige Fragestellung, weil man Hinweise erwarten möchte, wie lange eine Antikoagulation wünschenswert ist. Eine weitere Indikation für die Bestimmung venöser Thromboembolieparameter ist das Abschätzen des „primären“ VTE-Risikos in bestimmten Situationen wie bei einer Hormontherapie/Ovulationshemmer, Gravidität, positive Familienanamnese, präoperativ, maligne Erkrankungen, Chemotherapie.

Venöse Thrombophilieparameter und Risiko für VTE-Rezidiv: Generell muss gesagt werden, dass in den publizierten Studien eine beträchtliche Streubreite auffallend ist. Bei der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation wird ein 1,5-fach höheres Risiko für VTE-Rezidive angegeben. Bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation ein 1,2–2,5-faches VTE-Rezidivrisiko. Bei der heterozygoten Faktor-II-Mutation wird über ein 1,2–1,7-fach höheres Rezidivrisiko berichtet. Bei der „kombinierten“ Faktor-II- + Faktor-V-Mutation (heterozygot) schwanken die Angaben über das VTE-Rezidiv zwischen 1,0 und 4,4.

Bei verminderten Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S) wird über ein 1,8–2,8-fach erhöhtes VTE-Rezidivrisiko berichtet, wobei insbesondere bei einem Antithrombinmangel mit einer erhöhten Rezidivrate gerechnet werden muss.

Bei hohem Faktor VIII (> 230 %) muss (auch hier gibt es widersprüchliche Publikationen) mit einem 1,7–6,0-fachem Rezidivrisiko gerechnet werden. Es sollte hier auf die Problematik der großen Variation der Faktor-VIII-Bestimmungen in den Laboratorien hingewiesen werden. Bei hohem Fibrinogen (> 4,1 g/l) wird über ein 1,7-fach höheres VTE-Rezidivrisiko berichtet. Ein erhöhtes Rezidivrisiko (0,9–2,7-fach) wird auch bei der Hyperhomocysteinämie angegeben. Es sollte hier allerdings erwähnt werden, dass durch die Gabe von Vitaminen zwar der Homocysteinspiegel gesenkt werden kann, die klinischen Ereignisse aber nicht vermindert werden. Schließlich sei noch auf ein 1,4–2,8-fach höheres VTE-Rezidivrisiko bei Antikörpern gegen Phospholipide hingewiesen.

Besonders eindrucksvolle Daten gibt es für das relative Risiko einer (initialen) VTE unter oralen Kontrazeptiva mit Östrogen: bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation wird das Risiko mit 2,4–15 angegeben, bei der heterozygoten Prothrombin-genmutation wird über ein Risiko von 3,6–8,6 berichtet. Bei dem kombinierten Defekt von Faktor V- + Faktor-II-Mutation (heterozygot) finden sich Angaben über ein 3,8–76-faches (!) VTE-Risiko. Beim Protein-C-Mangel wird über ein Risiko für eine initiale Thrombose von 1,7–24 berichtet, beim Protein-S-Mangel wird das Risiko in der Größenordnung von 1,4–17 angegeben. Beim Antithrombinmangel gibt es Berichte über ein relatives Risiko für eine (initiale) VTE unter oralen Kontrazeptiva mit Östrogen bis zu 115-fach (!). Dennoch sollte man klar formulieren, dass es keine Empfehlungen für ein Thrombophiliescreening vor/unter einer Therapie mit oralen Kontrazeptiva mit Östrogen gibt. Man müsste zigtausend Frauen etwa mit einer eventuellen heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation screenen, um eine (auch schwere) VTE in einzelnen Fällen zu verhindern. Die Kosten für ein derartiges Screening werden als extrem hoch angegeben (hunderte Millionen Dollar).

Zusammenfassend sollte ein Thrombophiliescreening in folgenden Situationen nicht durchgeführt werden: „Routine“-Screening; nach einer „provoked“ VTE (z. B. post-operativ, Malignom etc.); während einer „akuten“ VTE; unter einer Antikoagulation; bei Thrombosen in atypischer Lokalisation (obere Extremität, zerebrale Thrombosen, Pfortaderthrombosen, Retinathrombosen).

Dagegen sollte ein Thrombophiliescreening in folgenden Situationen in Betracht gezogen werden: Bei positiver VTE-Familienanamnese, insbesondere bei einer Hormontherapie mit Östrogenen oder aber auch während einer Gravidität. Nach dem 1. (2.) VTE-Rezidiv. Hier sollte generell festgehalten werden, dass, unabhängig von dem Ergebnis eines Thrombophiliescreenings, nach dem 1. (spätestens nach dem 2.) VTE-Rezidiv eine „Dauertherapie“ mit einem Antikoagulans indiziert ist. Eine besondere Situation ist auch der rezidivierende (frühe) Fruchtverlust (APLA).

Unabhängig von einem Thrombophiliescreening ist zu hoffen, dass die so wichtige Frage der Dauer einer Antikoagulation nach einer VTE durch laufende Studien besser beantwortet werden kann. In einer Studie (CHOICE) wird die Wirksamkeit und Sicherheit eines NOAKs in 2 verschiedenen Dosierungen mit einer Aspiringruppe verglichen.

### **Nein – ein verzichtbarer Luxus** (Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Graz)

Bereits seit mittlerweile 8 Jahren (seit den American College of Chest Physicians Guidelines 2008) ist das flächendeckende Abklären einer Thromboseneigung (Thrombophilie) bei Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) ohne therapeutische Konsequenz. Noch in den vorgehenden Guidelines dieser Gesellschaft von 2004 wurde sehr detailliert auf unterschiedliche Thrombophiliekonstellationen und die daraus re-

sultierende Antikoagulationsdauer eingegangen. Derzeit stehen die Umstände für eine VTE (spontan oder in einer typischen VTE-Risikosituation) als Parameter für die Antikoagulationsdauer im Vordergrund. Wenn eine VTE also in einer klaren VTE-Risikosituation (z. B. Gipsbein) entstanden ist, ist auch eine etwaige Thrombophilie nicht Grund genug, eine Antikoagulation fortzusetzen, da das Blutungsrisiko der Antikoagulation größer eingeschätzt wird als das Rezidivrisiko der VTE.

Speziell bei jungen Frauen wird häufig vor Verschreibung einer oralen Kontrazeption bei positiver Familienanamnese für VTE darüber diskutiert, eine familiäre Thromboseneigung abzuklären. Das ist sicherlich möglich, eine unmittelbare therapeutische Konsequenz ergibt sich aber auch bei diesen Angehörigen bei einem genauen Blick auf die Guidelines nicht. So wird in den 2010 publizierten Guidelines der British Society of Haematology bei erstgradigen weiblichen Verwandten von VTE-Patienten eine alternative Verhütungsmethode zur klassischen hormonellen Kontrazeption empfohlen, und zwar komplett unabhängig von einem Thrombophiliescreening. Das heißt, selbst wenn das Thrombophiliescreening negativ ausfällt, sollten diese weiblichen Verwandten eine alternative Verhütungsmethode wählen.

Eine Studie von Coppens et al. hat bereits 2008 aus Daten der MEGA-Studie gezeigt, dass die Durchführung eines Thrombophiliescreenings auch für VTE-Patienten keinen unmittelbaren Benefit hat. In den beiden verglichenen Gruppen (Thrombophiliescreening-Gruppe mit VTE und Nicht-Thrombophiliescreening-Gruppe mit VTE) war das VTE-Rezidivrisiko gleich. Für das Rezidivrisiko und damit für die Dauer der Antikoagulation sind die Umstände, unter denen die VTE entstanden ist, entscheidend: spontan (hohes Rezidivrisiko) versus in Risikosituation (niedriges Rezidivrisiko).

Eine seltene und von den klassischen VTE-Patienten strikt zu trennende Indikation für ein Thrombophiliescreening existiert in der Pädiatrie: Hier wird bei Neugeborenen mit Purpura fulminans eine Abklärung auf Protein-C- und Protein-S-Mangel empfohlen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das klassische Thrombophiliescreening bei VTE-Patienten mangels unmittelbarer therapeutischer Konsequenz ausgedient hat. Sollte man trotz der erhöhten Kosten aus Interesse eine Thromboseneigung bei VTE-Patienten abklären wollen, sollte dieser Wunsch nach Möglichkeit auf jüngere Patienten mit spontanen VTE-Ereignissen beschränkt bleiben.

#### **Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. Erich Minar  
Abteilung Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

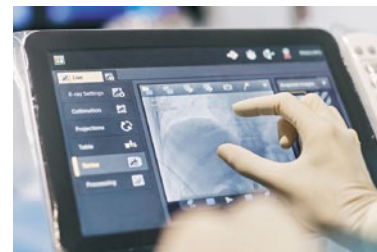
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)