

WISSEN AKTUELL

8. Aarauer Gefässtage

Aktuelle Erkenntnisse von der Diagnose zur Therapie

Am 6./7. April fanden zum 8. Mal die Aarauer Gefässtage unter der Leitung von Dr. med. Ernst Gröchenig, Kantonsspital Aarau, statt. Dabei standen Venenthrombose, der Gefässpatient als Risikopatient, Update der Phlebologie, arterielle Verschlusskrankheit und allgemeine Gefässmedizin im Vordergrund. Der folgende Bericht gibt eine Übersicht über ausgewählte Themen.

ACCP 2016 – Guidelines zur Behandlung der Venenthrombose

Es handelt sich dabei um die 10. Ausgabe der Guidelines zur Therapie der VTE. Die Guidelines empfehlen DOACs als Antikoagulation der Wahl bei VTE, ausser bei Krebspatienten, bei denen LMWH während der ersten 3 Monate empfohlen wird, wie Dr. med. Marc Heizmann, Aarau erläuterte.



Dr. med. Marc Heizmann

Die Standarddauer der Antikoagulation soll 3 Monate dauern. Das Blutungsrisiko entscheidet über die Fortsetzung einer Langzeitantikoagulation von mehr als 3 Monaten. Die Dosis des DOACs hängt vom Thromboembolierisiko ab.

Bei Apixaban und Rivaroxaban ist eine Dosisreduktion möglich, die sich nach den Einschlusskriterien der Studien richten muss. Kompressionsstrümpfe zur Prophylaxe des posttrombotischen Krankheitszeichens sind passé.

DOACs

Die zugelassenen Indikationen für DOACs 2017 sind Prophylaxe in der Orthopädie: Apixaban Rivaroxaban, Prophylaxe in der Medizin/Allgemeine Chirurgie: keines, VTE-Therapie Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban. Vorhofflimmern ebenfalls alle vier und bei der mechanischen Herzklappe ist keines der DOACs zugelassen, so Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wuillemin, Luzern.

Während die orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten eine verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren hat, wirken die DOACs direkt, durch Hemmung aktivierter Faktoren. Die DOACs haben sich bei der Behandlung der VTE als gleich wirksam erwiesen wie die Vitamin K-Antagonisten, jedoch mit geringerem Blutungsrisiko. In den ACCP-Guidelines werden bei Patienten mit VTE oder Lungen-

embolie, aber ohne Karzinom, die vier DOACs zur Langzeittherapie (die ersten 3 Monate) gegenüber der Behandlung mit einem Vitamin K-Antagonist empfohlen (Grad 2B). DOACs sind auch bei Thrombophilie anwendbar, wie der Referent erläuterte. Die DOACs zeigen einen sofortigen Wirkungseintritt und einen raschen Stopp nach dem Absetzen. Bei geplanten Eingriffen richtet sich der Einnahmestopp nach dem Blutungsrisiko. Bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko (Dentalhygiene, paradontale Eingriffe, Kronen und Brücken etc.) 12–24h nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban. Ein Einnahmestopp von maximal 48h kann bei über 75-Jährigen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erwogen werden. Bei Operation mit hohem Blutungsrisiko sollte die letzte Dosis 3 Tage vor der Operation eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Therapie bei niedrigem Blutungsrisiko ungefähr nach 24h, bei hohem Blutungsrisiko 2–3 Tage nach der Operation. Peri-interventionell soll so einfach vorgegangen werden wie möglich. Die Empfehlung des Referenten bei einem 61-jährigen Mann mit rezidivierender LE, Xarelto 20mg und einer geplanten Fussoperation war Stopp der Xarelto-Einnahme 7 Tage vor Operation, NMH 5000 E/Tag s/c ab Tag -6 bis Operation, peri-interventionelle Prophylaxe nicht vergessen.



Prof. Dr. Dr. Walter Wuillemin

Ungewöhnliche Thromboselokalisationen

Zu den ungewöhnlichen Thromboselokalisationen gehören die Sinusvenenthrombose, die Pfortaderthrombose/Mesenterialvenenthrombose und die tiefe Venenthrombose der oberen Extremität (UEDVT), erläuterte



Dr. med. Arne Kiebach

Dr. med. Arne Kiebach, Aarau. Die Sinusvenenthrombose kann sich durch Kopfschmerzen, Stauungspapille, epileptische Anfälle, Vigilanzstörung oder Psychose äussern.

Die Therapie ist eine Antikoagulation in therapeutischer Dosis mit UFH oder NMH. Bei der septischen Sinusvenenthrombose erfolgt eine Herdsanierung und werden Antibiotika gegeben. Die Pfortaderthrombose/Mesenterialvenenthrombose ist oft asymptomatisch (Cave!): Oft liegen unspezifische abdominelle

Beschwerden durch Stauung und konsekutive Organvergrößerung vor, gegebenenfalls liegt ein Ascites vor oder eine Blutung bei Ösophagusvarizen oder Rectumvarizen. Die Therapie besteht in einer Antikoagulation in therapeutischer Dosis, eine Ausnahme davon ist die Varizenblutung. Zudem sollen auslösende Erkrankungen (u.a. Pankreatitis, Pankreas-Tumor) behandelt werden.

Die UEDVT betrifft etwa 10% aller DVT-Patienten. Sie ist meist sekundär, primär idiopathisch oder durch ein Paget v. Schroetter-Syndrom, meist durch ein venöses Thoracic-outlet-Syndrom bedingt. Der Anstieg geschieht durch vermehrte Nutzung zentraler Venenkatheter, Schrittmacher und Defibrillatoren. Die UEVDT-Patienten haben häufiger maligne Tumoren und sind jünger und schlanker als DVT-Patienten mit tiefen Venenthrombosen der unteren Extremitäten. Patienten mit provozierte UEDVT zeigen keine signifikanten Unterschiede zu solchen mit LEDVT bezüglich Tod, Rezidiv, und schweren Blutungen. Die Klinik äussert sich durch Armschwellung/-ödem, Armschmerzen, Kollaterale, Armschwäche und gegebenenfalls eingeschränkte Motorik oder Sensibilität. Die Diagnostik umfasst die klinischen Symptome, eventuell D-Dimere (?), die Sonographie, gegebenenfalls eine Phlebographie, CT-Phlebographie, Thrombophiliediagnostik, falls sie therapeutische Konsequenzen hat, und gegebenenfalls eine Tumorsuche. Die Therapie besteht in einer Antikoagulation in therapeutischer Dosis für 3 Monate, bei liegendem, zentralem Venenkatheter gegebenenfalls länger. Wenn klinisch vertretbar, den zentralen Venenkatheter entfernen, Kompressionstherapie fraglich, evt. pharmakomechanische lokale Lyse innerhalb von 14 Tagen bei ausgeprägten Symptomen. Bei VTOs und postthrombotischem Syndrom oder Rezidiv ist eine chirurgische Dekompression, gegebenenfalls plus PTA, indiziert.

In den ACCP-Guidelines sind 30 Statements von 54 Empfehlungen, 20 davon waren stark und keine basierte auf qualitativ hoher Evidenz.

Prävention bei Anlage zentraler Venenkatheter bei Patienten ohne maligne Erkrankung: keine Thromboseprophylaxe, bei maligner Erkrankung ist die Thromboseprophylaxe umstritten, eher nicht. Ein Port ist gegenüber grosslumigen Kathetern vorzuziehen.

Update Lipidsenker

LDL-Cholesterin hat sich neben dem Alter, der Hypertonie und dem Rauchen als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren erwiesen, betonte **Prof. Dr. Dr. h. c. Walter Riesen**, Diessenhofen. Die Senkung des LDL-Cholesterins mit Hilfe von Statinen zeigt eine direkte Beziehung zwischen der LDL-Cholesterinsenkung und der Senkung der koronaren Ereignisrate. IMPROVE-IT, eine Studie, die Simvastatin mit Simvastatin plus Ezetimibe verglich, hat ergeben, dass auch Nicht-Statine das kardiovaskuläre Risiko senken und hat bestätigt, dass, je tiefer die Senkung des LDL-Cholesterins, desto geringer die koronare Ereignisrate ist. Trotz der wirksamen Kombinationstherapie Statin plus Ezetimibe gibt es Hochrisikopatienten, die die von den Guidelines empfohlenen Zielwerte für LDL-Cholesterin nicht erreichen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), deren Risiko 3x höher ist als bei Personen mit gleichem LDL-Cholesterinwert aber ohne FH. Wegen der lebenslangen Belastung mit LDL-Cholesterin



Prof. Dr. Dr. h. c.
Walter Riesen

bei FH gilt nicht nur «je tiefer desto besser», sondern auch «je früher desto besser».

Ein neues Konzept in der Lipidsenkung ist die Inhibition von PCSK9. PCSK9 verhindert die Rezirkulation der LDL-Rezeptoren und senkt damit ihre Anzahl, was zu einer Erhöhung der LDL-Konzentration im Plasma führt. Die Beobachtung, dass eine Loss-of-Function-Mutation im PCSK9-Gen mit sehr tiefen LDL-Cholesterinwerten einhergeht, hat zur Entwicklung von Medikamenten die PCSK9 inhibieren geführt. Zwei Medikamente, die auf der Inhibition von PCSK9 durch Antikörper beruhen, sind in der Schweiz zugelassen: Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®). Diese Medikamente haben on Top einer maximal verträglichen Statintherapie eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von über 60% gezeigt. Outcome-Studien sind am Laufen, und im Falle von Evolocumab liegen mit den Resultaten der FOURIER-Studie (27 500 Patienten) bereits erste Ergebnisse vor. In FOURIER wurde das relative Risiko für den primären Endpunkt, ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder koronare Revaskularisierung nach 12 Monaten signifikant um 15% gesenkt und das Risiko für den sekundären Endpunkt, ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall um 20%. Die Number Needed To Treat (NNT) rechnete sich auf 74 in zwei Jahren. Nach einer Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr erhöhte sich die Senkungsrage auf 19% bzw. 25%.

Die PCSK9-Inhibitoren haben sich als äusserst wirksame, sichere und verträgliche Medikamente erwiesen. Das Auftreten von kognitiven Störungen, das in früheren Studien beobachtet wurde, hat sich in der FOURIER-Studie nicht bestätigt. Weitere Ansätze zur Inhibition von PCSK9 sind in Entwicklung. Dazu gehören die RNA-Inhibition, ein Antisense-Oligonukleotid, Adnectin-PCSK9 oder die Vakzinierung gegen PCSK9.

Die Inhibition der PCSK9 eröffnet neue vielversprechende Aspekte auf dem Gebiet der lipidsenkenden Therapie.

Keep walking – stop smoking: Sport, Bewegung und Lebensstiländerung als Basistherapie

So stark wie die Bewegung zu Fuss bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) eingeschränkt ist, so wichtig ist die Bewegung zu Fuss in der Therapie. Unter allen Massnahmen des Lebensstils ist neben dem absolut vorrangigen Rauchstopp das körperliche Training die bedeutendste zur Erhaltung von Lebensqualität und als Pfeiler der Gesamtgesundheit des Patienten mit pAVK, betonte **Prof. Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss**, Basel.

Die schmerzfreie und absolute Gehstrecke wird durch Gehtraining um 100–150% gesteigert. Damit ist Gehtraining der Angioplastie (PTA) in etwa gleichwertig. Durch Pharmakotherapie erzielte Effekte liegen weit dahinter (Cilostazol) oder sind fraglich (Pentoxifyllin). Gehtraining ist bei gehfähigen Patienten mit pAVK auch wesentlich effektiver als Ratschow-Übungen (Fusshebung mit Flexions-/ Extensionsübungen des Fusses).

Zwei unterschiedliche Formen des Gehtrainings werden praktiziert. Erstens, Intervalltraining mit einer Intensität, die zum Claudicatio-schmerz führt, danach Gehpause für wenige Minuten bis zum Abklingen des Schmerzes und mehrfache Wiederholung dieses Vorgehens. Oder zweitens, Gehen mit einer Dauergeschwindigkeit ca. 10–20% unterhalb der Claudicatio-schwelle mit vergleichbarem Erfolg. Vermutlich werden durch das Intervalltraining die adap-



Prof. Dr. Arno
Schmidt-Trucksäss

tiven Prozesse etwas stärker angeregt. Dagegen spricht für die Dauertherapie ein Schutz der belasteten Muskulatur vor einer möglichen Endothelschädigung, vermutlich auch eine höhere Patienten-Compliance.

Nach den aktuellen S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Angiologie mit Stand vom 30. September 2015

werden folgende Empfehlungen für das Gehtraining bei Claudicatio intermittens gegeben:

- ▶ Tägliches Geer Patienten mit Claudicatio intermittens (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1).
- ▶ Ein Gefäßstraining bei Patienten mit Claudicatio intermittens soll mindestens 3x wöchentlich in Übungseinheiten von 30-60 Minu-

ten über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfolgen (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1).

- ▶ Strukturiertes Gehtraining unter Aufsicht und unter regelmäßiger Anleitung soll allen PAVK-Patienten mit Claudicatio intermittens als Bestandteil der Basisbehandlung angeboten werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1)
- ▶ Strukturierte Trainingsprogramme unter regelmäßiger Anleitung sind wirksamer als unstrukturiertes Gefäßstraining (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1).

Die unzureichende Compliance beim Gehtraining ist ein bisher ungelöstes Problem. Alle Angiologen, Ärzte für Innere Medizin und Hausärzte sind aufgerufen, das Gehtraining ihren Patienten mit Claudicatio intermittens nachhaltig anzuraten, so der Referent.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: 8. Symposium Aarauer Gefäßtage in Aarau, 6.–7. April 2017