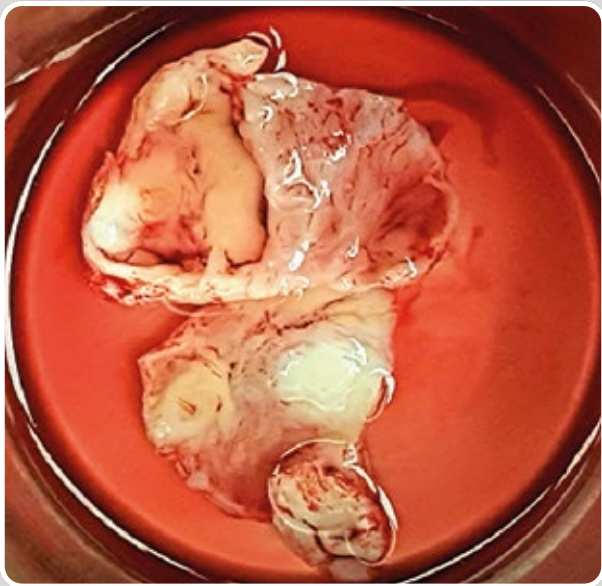


Gefäßmedizin

Zeitschrift für

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



**Das Poplitealarterienaneurysma:
natürlicher Verlauf und Therapie.
Stellenwert der endovaskulären Behand-
lungsstrategie**

F.-P. Pfabe

**Comparative characteristics of the cardio-
vascular parameters in 7–11-year-old boys
residing in northern and southern Kazakhs-
tan**

G. S. Tasbulatova, A. U. Umbetov, B.
S. Sadykova, B. Z. Uzakova,
M. T. Abdrakhmanova

**Praktische Umsetzung der Richtlinien zur
LDL-C-Senkung 2020**

Erstautoren: K. Huber, H. Drexel
Koautoren: H. Alber et al.

RUBRIKEN

News-Screen

Kongressbericht

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)

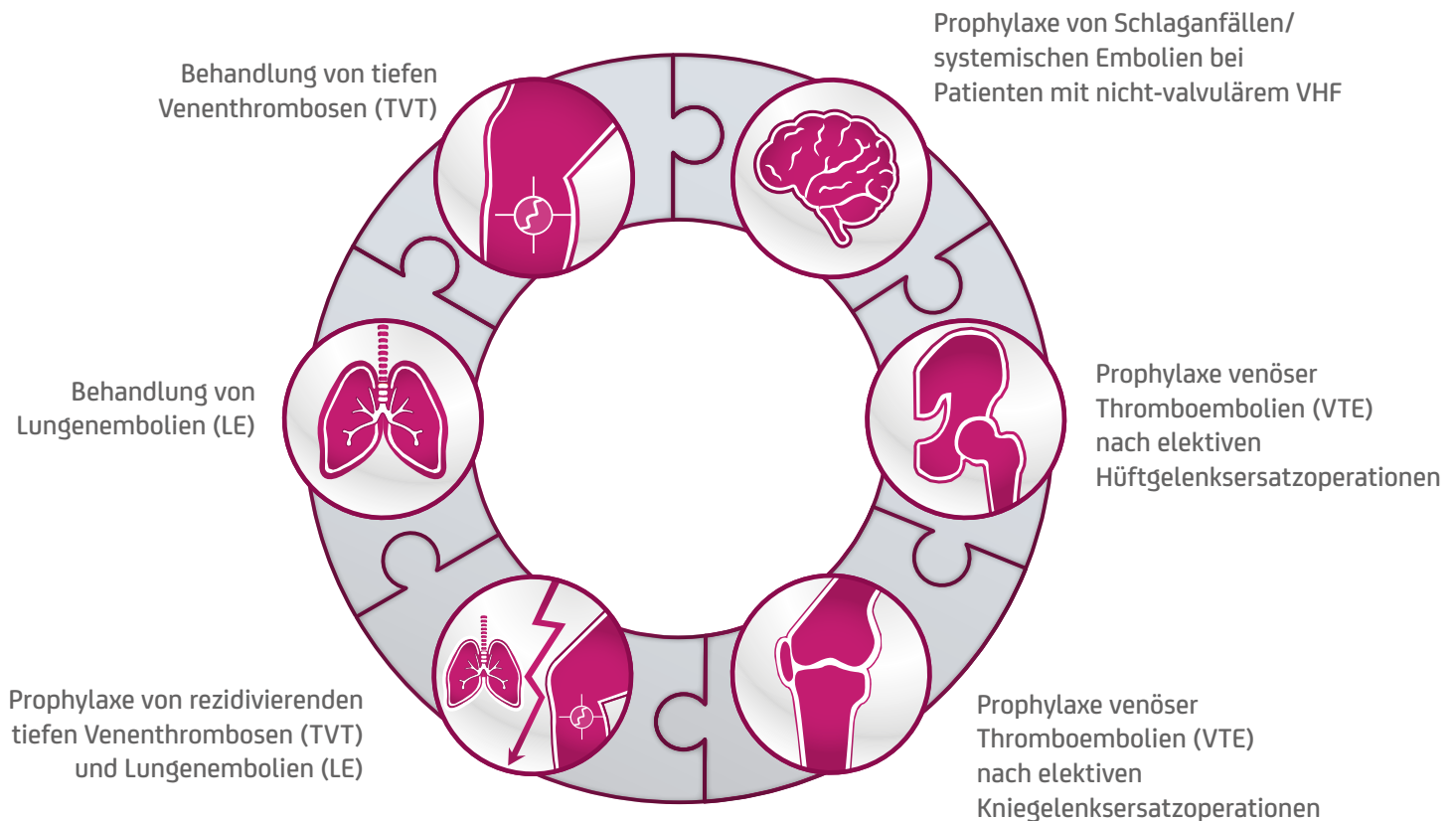


www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

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.

432AT2002757-01, 05/2020; PP-ELI-AUT-0550/05.2020

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

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 28

Eliquis®
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 5 Das Poplitealararterienaneurysma: natürlicher Verlauf und Therapie. Stellenwert der endovaskulären Behandlungsstrategie**
F.-P. Pfabe
- 13 Comparative characteristics of the cardiovascular parameters in 7–11-year-old boys residing in northern and southern Kazakhstan**
G. S. Tasbulatova, A. U. Umbetov, B. S. Sadykova, B. Z. Uzakova, M. T. Abdrakhmanova
- 16 Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2020**
Erstautoren: K. Huber, H. Drexel, Koautoren: H. Alber, J. Auer, G. Delle Karth, C. Ebenbichler, P. Fasching, S. Globits, R. Hödl, F. Hoppichler, W. Lang, B. Ludvik, B. Metzler, A. Podcizek-Schweighofer, F. X. Roithinger, C. H. Saely, G. H. Scherthaner, G. Silbernagel, P. Siostrzonek, W. S. Speidl, T. Stulnig, H. Toplak, A. Vonbank, T. Wascher, F. Weidinger, R. Zweiker für das österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-C-Senkung

Rubriken

- 23 News-Screen**
Kongressbericht
- 26 Vorhofflimmern und Schlaganfall – eine kardiologisch-neurologische Herausforderung**
I. Hoch
- 29 Hinweise für Autoren**

Titelbild: Resezierter Aneurysmasack eines rechtsseitigen PAA ohne Nachweis thrombotischer Materialien. Aus F.-P. Pfabe, Das Poplitealararterienaneurysma: natürlicher Verlauf und Therapie. Stellenwert der endovaskulären Behandlungsstrategie, S. 8, Abb. 8.

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 persön-
lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
geforderte 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,

Die diesmalige Ausgabe unserer Zeitschrift beschäftigt sich wieder mit unterschiedlichen Aspekten der Gefäßmedizin.

Im ersten Teil unserer Zeitschrift finden Sie einen Übersichtsartikel über das Poplitealaneurysma. Diese Erkrankung stellt viele Angiologen vor Herausforderungen. **Dr. med. Frank-Peter Pfabe** vom Asklepios Klinikum Uckermark führt hier auch den Stellenwert der endovaskulären Therapie detailliert aus und stellt ihm den Stellenwert der chirurgischen Sanierung gegenüber.

Der zweite Artikel dieser Ausgabe ist eine wissenschaftliche Arbeit zu kardiovaskulären Parametern bei 7–11-jährigen Jungen in Kasachstan (**Gulim S. Tasbulatova, et al**).

Der letzte Artikel setzt sich mit der praktischen Umsetzung der LDL-Richtlinien in Österreich auseinander und hat ein prominentes österreichisches Autorenteam, angeführt von **Prof. Dr. Kurt Huber** vom Wilhelminenspital in Wien.

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

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen
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

Das Poplitealarterienaneurysma: natürlicher Verlauf und Therapie. Stellenwert der endovaskulären Behandlungsstrategie

F.-P. Pfabe

Zusammenfassung: Das Poplitealarterienaneurysma ist das häufigste Aneurysma der Extremitätenarterien. Klinisch steht die Symptomatik einer PAVK im Vordergrund, Embolisation und Thrombosierung sind die schwerwiegendsten Komplikationen, die zum Extremitätenverlust führen können.

Die Indikation zur Therapie besteht bei symptomatischen Aneurysmen und bei einer Aneurysmagröße > 2,0 cm. Aneurysmen mit thrombotischem Saum sollten unabhängig von der Größe behandelt werden. Therapeutischer Goldstandard ist das offene chirurgische Vorgehen (Interponat, Bypass) unter Verwendung venösen Materials. Die Qualität des kruralen Abstroms bestimmt maßgeblich die Offenheit. Alternativ kommt unter bestimmten Voraussetzungen eine endovaskuläre Therapie in Betracht. Diese Option ist derzeit jedoch nicht standardisiert, da valide Daten zum endovaskulären Vorgehen fehlen. Neben gecoverten Stents kommen „Flow-Diverter“ in Einzelfällen

bei geeigneter Anatomie zur Anwendung. Stentthrombose, Migration und Stentfraktur erfordern bei gecoverten Stents häufig Reinterventionen. Dagegen zeigen erste Ergebnisse des „Flow-Diverter“ bei kleineren und sacciformen Aneurysmen vielversprechende Ergebnisse.

Schlüsselwörter: Poplitealarterienaneurysma, Komplikationen, offen chirurgische Therapie, endovaskuläre Therapie, „Flow-Diverter“.

Abstract: Popliteal arterial aneurysm – natural course and therapy. Importance of the endovascular treatment strategy. Popliteal artery aneurysm is the most common aneurysm of the extremity arteries. Clinically the symptoms of PAD dominate, embolization and thrombosis are the most serious complications that can lead to limb loss.

Indications for treatment include symptomatic aneurysms and aneurysm size > 2.0 cm.

Aneurysms with thrombotic material should be treated regardless of size. Therapeutic gold standard is the open-surgical procedure (interponate, bypass) using venous material. The quality of the run off of the infragenual arteries decisively determines the openness. Alternatively, endovascular therapy may be considered under certain conditions. These option is currently not standardized because there is a lack of valid endovascular data. In addition to covered stents, „flow diverters“ are sometimes used with appropriate anatomy. Stent thrombosis, migration and stent fracture often require reintervention in the case of covered stents. In contrast, initial results of the „flow diverter“ show promising results in smaller and sacciform aneurysms. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (2): 5–12.

Key words: Popliteal artery aneurysm, complications, open-surgical therapy, endovascular therapy, „flow-diverter“.

■ Einleitung

Hinsichtlich der Behandlung der Aneurysmen der Extremitätenarterien gibt es erhebliche regionale Unterschiede, was den Stellenwert endovaskulärer Verfahren betrifft. So sind endovaskuläre Verfahren sowohl elektiv als auch im Stadium der Ruptur heute die Therapie der Wahl des isolierten Iliakalaneurysmas. Insbesondere für Hochrisikopatienten haben sich dadurch die therapeutischen Möglichkeiten deutlich verbessert. Voraussetzung ist jedoch eine geeignete Anatomie, insbesondere die Existenz einer Landungszone. Verglichen mit den komplexen anatomischen Gegebenheiten des iliakalen Gefäßabschnittes ist die Anatomie im Bereich der A. poplitea dagegen überschaubarer, wobei die repetitive, mechanische Beanspruchung aufgrund des gelenküberschreitenden Verlaufs ein Charakteristikum dieses Gefäßsegments darstellt und entscheidenden Einfluss auf die Therapiestrategie hat.

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den natürlichen Verlauf und die therapeutischen Optionen beim Poplitealarterienaneurysma (PAA). Die Ergebnisse der endovaskulären und der offen chirurgischen Behandlungsstrategie werden anhand vorliegender Studienergebnisse miteinander verglichen.

■ Epidemiologie, natürlicher Verlauf und Klinik des PAA

Per definitionem liegt ein Aneurysma der A. poplitea ab einem Durchmesser vor, der den originären Durchmesser um das 1,5-Fache übertrifft: Ab einem umschriebenen Durchmesser von 1,2 cm spricht man von einem PAA.

Risikofaktoren für die Entstehung eines PAA sind männliches Geschlecht, Nikotinabusus, Hypertonie und Alter > 65 Jahre. Bei einem Teil der Patienten muss von einer familiären Prädisposition ausgegangen werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollten eine Vaskulitis, ein Morbus Behçet, eine infektiöse Genese oder ein Entrapment-Syndrom ausgeschlossen werden [1–3].

Posttraumatische Ereignisse bedingen in der Regel kein Aneurysma verum und sind somit nicht Gegenstand dieser Abhandlung.

Die gelenküberschreitende, komplexe, mechanische Beanspruchung der A. poplitea (repetitive Extension und Flexion) scheint generell die Entstehung des PAA zu begünstigen. Meist arteriosklerotischer Natur, werden Aneurysmen überwiegend im proximalen und mittleren Abschnitt der A. poplitea beobachtet.

Die aneurysmatische Degeneration der Arterienwand ist je nach Genese des PAA durch entzündliche Infiltrate, eine arteriosklerotische Degeneration, eine Dysregulation der Autoimmunantwort gegen Wandstrukturen und mechanische Schädigungsmechanismen (Wandstress, Vibration, Turbulenzen) charakterisiert.

Eingelangt und angenommen am 12. Dezember 2019

Aus der Klinik für Gefäßmedizin, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH

Korrespondenzadresse: Dr. med. Frank-Peter Pfabe, Klinik für Gefäßmedizin, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH, D-16303 Schwedt, Am Klinikum 1; E-Mail: f.pfabe@asklepios.com

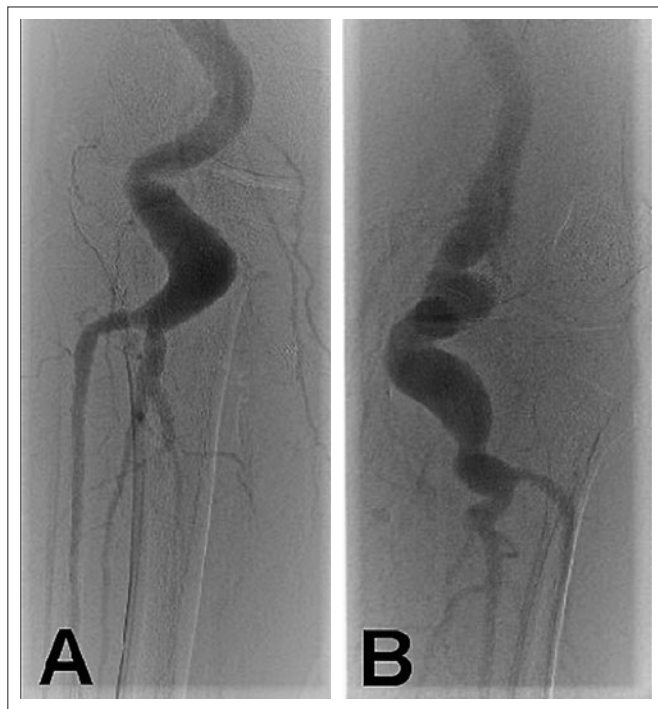


Abbildung 1: Angiographische Darstellung eines bilateralen PAA bei Arteriomegalie unter Einbeziehung des P-III-Segments bei stark elongiertem Gefäßverlauf. (A): PAA rechts; (B): PAA links.

Genetische Faktoren wie bei der dilatativen Arteriopathie spielen ebenfalls eine Rolle [1–3].

Das Aneurysma der A. poplitea ist mit einer Inzidenz von 0,5 % der Gesamtbevölkerung und 1 % der 65–80-Jährigen das häufigste Aneurysma der Extremitätenarterien. In mehr als 90 % der Fälle sind Männer betroffen. 50 % der PAA treten bilateral auf (Abb. 1).

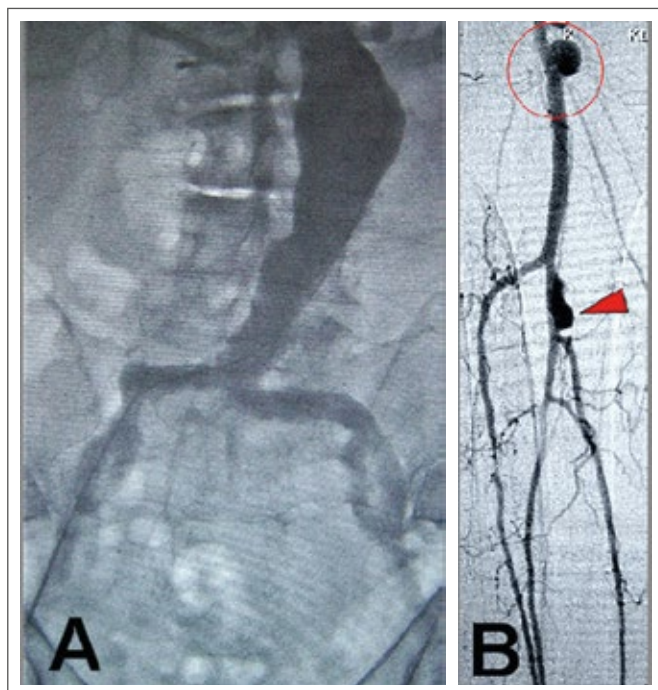


Abbildung 2: Simultanes Auftreten verschiedener Aneurysmen bei einem männlichen Patienten. (A): Angiographische Darstellung eines infrarenalen Bauchaortenaneurysmas (Luminographie); (B): Angiographie der US-Region rechts mit Nachweis eines PAA (roter Kreis) und eines Aneurysmas des Truncus tibiofibularis (roter Pfeil).

Das simultane Auftreten weiterer Aneurysmen wird insbesondere im aorto-iliakalen und femoralen Abschnitt beobachtet. Ein Aortenaneurysma wird bei 30–40 % der Patienten mit einem PAA diagnostiziert (Abb. 2) [4, 5].

Patienten mit einer Arteriomegalie (dilatative Arteriopathie) weisen häufig multiple Aneurysmen im Bereich der Gliedmaßenarterien auf, insbesondere im Bereich der A. poplitea. Der Nachweis eines PAA verpflichtet somit zum Screening anderer Gefäßregionen und der kontralateralen A. poplitea.

Der natürliche Verlauf des PAA ist variabel und individuell, so dass eine Vorhersage diesbezüglich nur eingeschränkt möglich ist, zumal valide Daten spärlich verfügbar sind. Neben Aneurysmagröße und Wachstumsgeschwindigkeit sind die Aneurysmamorphologie und die Existenz eines thrombotischen Saums Faktoren, die den klinischen Verlauf entscheidend beeinflussen.

Mit zunehmender Größe nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit des PAA zu. Während ein PAA mit einer Größe < 2,0 cm jährlich um 1,5 mm wächst, beträgt die Wachstumsrate bei einer Größe von 2,0–3,0 cm etwa 3 mm jährlich. Größere PAA können bis zu 3,7 mm pro Jahr wachsen [1, 2, 6, 7]. Etwa 60–70 % aller PAA sind bei der Diagnosestellung symptomatisch, lediglich 30–40 % werden rein zufällig diagnostiziert.

Häufigste und schwerwiegendste Komplikation eines PAA ist die akute oder chronische extremitätenbedrohende Ischämie durch Embolisierung oder Thrombosierung der popliteo-kru-ralen Strombahn (Abb. 3).

Die Klinik reicht von der Claudicatio intermittens bis zur Gewebläsion mit potenzieller Gefahr einer Amputation der be-

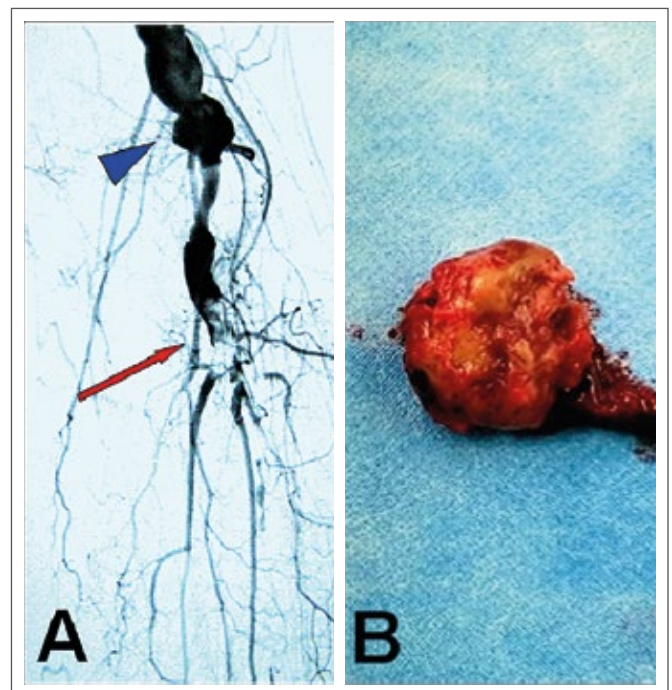


Abbildung 3: (A): Angiographische Darstellung einer partiellen Verlegung der kru-ralen Strombahn durch Embolisierung (Thrombus = roter Pfeil) bei einem Aneurysma der A. poplitea (blauer Pfeil); (B): Verschluss eines PAA durch eine komplette Thrombosierung des Aneurysmasacks, Operationspräparat des entfernten Thrombus.



Abbildung 4: PAA von 34 mm Durchmesser im Gefäßultraschall (B-Mode). Freies Lumen (roter Pfeil) umgeben von einem wandständigen, zirkulären Thrombussaum.

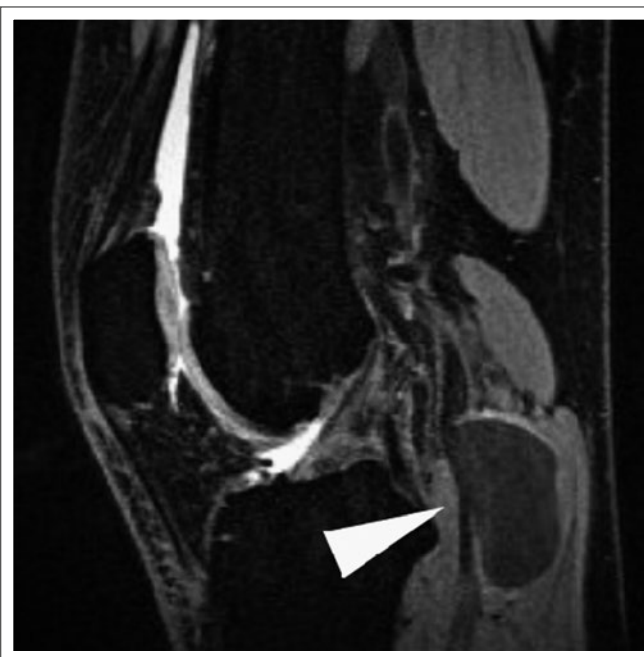


Abbildung 5: MRT des Kniegelenks bei einer Patientin mit tastbarer Resistenz und unklaren Schmerzen in der Fossa poplitea rechts. Demaskierung eines sacciformen PAA mit einem Querdurchmesser von 42 mm ohne Nachweis thrombotischer Veränderungen.

troffenen Extremität. Mikroembolien können durch ein „Blue toe“- oder „Trash foot“-Syndrom demaskiert werden [3].

Die Schwere der Ischämie wird durch den Grad der Verlegung des kruralen Abstroms (inkomplett oder komplett), der Präexistenz einer klinisch relevanten AVK und der Fähigkeit zur Rekrutierung einer kompetenten Kollateralzirkulation bestimmt. Je langstreckiger das Verschlusssegment, desto eingeschränkter die Kompensationsmöglichkeiten. Prädisponierend für thrombotische Veränderungen sind eine Aneurysmagröße > 2,0 cm und eine sacciforme Morphologie des Aneurysmas [8].

Neben Thrombosierung und peripherer Embolisierung stellt die Ruptur des PAA eine weitere, potenziell extremitätenbedrohende Komplikation dar [2, 9]. Mit zunehmender Größe des PAA steigt die Rupturgefahr, die im Vergleich zu aortoiliakalen Aneurysmen ein eher seltenes Ereignis darstellt und in ca. 2,5 % der Fälle beobachtet wird. Sacciforme PAA rupturieren im Vergleich zu fusiformen tendenziell eher.

Größenassoziiert können PAA klinisch zu lokalen Symptomen führen. Neben der bereits erwähnten Ischämie führen eine tastbare, pulsatile Schwellung im Bereich der Fossa poplitea oder unspezifische Schmerzempfindungen zur Verdachtsdiagnose. Ein Phlebödem im Unterschenkelbereich bei Kompression der Begleitvene kann ebenso diagnoseführend sein wie neurologische Symptome, hervorgerufen durch eine Kompression des N. sciatus, des N. peroneus oder des N. tibialis [3, 10, 11, 12].

Auch wenn Expansion und Ruptur das variable, klinische Bild entscheidend beeinflussen, hat die Thrombuslast einen größeren Einfluss auf den natürlichen Verlauf und die Komplikationsrate des PAA [13].

Die Abklärung der Verdachtsdiagnose PAA erfolgt bildgebend, wobei neben Größe und Morphologie des Aneurysmas, die Existenz eines Thrombus und die Beschreibung des kruralen „run off“ von Bedeutung sind.

Mit dem Gefäßultraschall kann das PAA hinreichend beschrieben und die Indikation zur Therapie gestellt werden (Abb. 4). Die Qualität des kruralen Abstroms kann mittels ABI-Messung und standardisierter Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke beurteilt werden.

Bei speziellen Fragestellungen können mittels CT- und MR-Angiographie die Wandqualität des PAA und umgebende Strukturen beurteilt und in Frage kommende Differenzialdiagnosen abgeklärt werden. Dazu zählen die Baker-Zyste, die zystische Mediadegeneration, entzündliche oder maligne Raumforderungen sowie Hämatome (Abb. 5). Ebenso ist ein Screening anderer Gefäßregionen schnell und sicher möglich. Für die Therapieplanung ist eine Schnittbilddiagnostik (MR-, CT-Angiographie) unerlässlich.

Eine invasive angiographische Diagnostik ist dann zu fordern, wenn bei akuter Ischämie eine interventionelle Rekanalisation favorisiert wird oder elektiv eine endovaskuläre Aneurysma-ausschaltung primär geplant ist.

Sie ermöglicht eine detaillierte Beschreibung der kruralen Versorgung und der Qualität der Kollateralzirkulation bei Ischämie. Zur primären Diagnostik eignet sich die Angiographie (Luminographie) nicht, da Aussagen zur tatsächlichen Größe des Aneurysmas und zur Existenz eines Thrombussaums nicht gemacht werden können (Abb. 6).

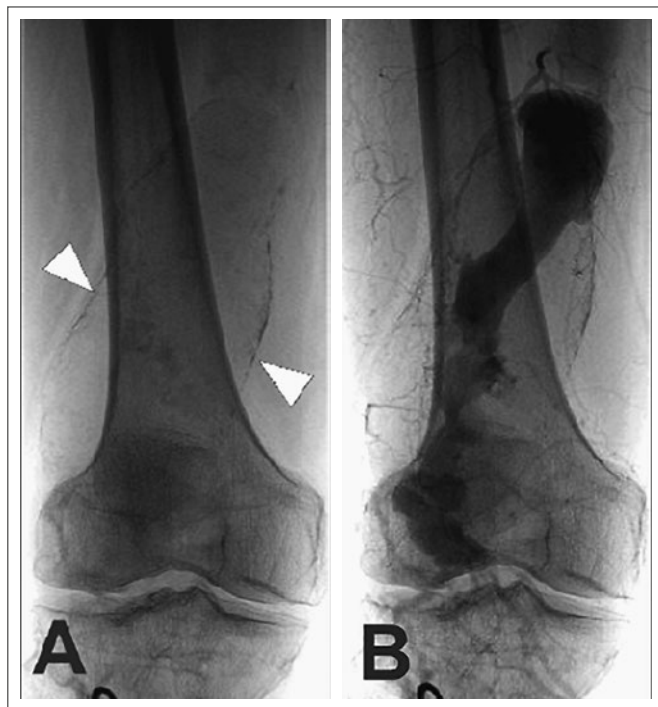


Abbildung 6: Angiographische Darstellung eines PAA bei Arteriomegalie. (A): Nativaufnahme mit Konturierung des Aneurysmasacks (Querdurchmesser 63 mm) bei kalzifizierter, degenerativ veränderter Arterienwand (weiße Pfeile); (B): Diskrepanz zwischen durchströmtem Lumen und wahrer Größe des Aneurysmasacks als Hinweis für eine partielle Thrombosierung des Aneurysmasacks.

Therapie des PAA – Indikationsstellung und Behandlungsverfahren

Das Therapieziel ist die nachhaltige Ausschaltung des PAA aus der systemischen Zirkulation, die Vermeidung einer peripheren Komplikation und der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der peripheren Perfusion der betroffenen Extremität.

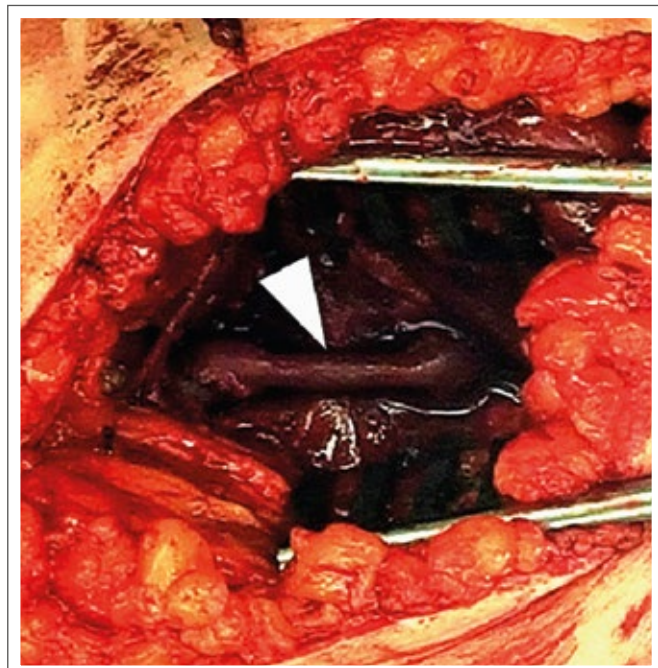


Abbildung 7: Operationssitus, posteriorer Zugang. Veneninterponat (weißer Pfeil) mit End-zu-End-Anastomosierung nach kompletter Resektion des PAA.

Während die Indikation zur Behandlung des PAA leitlinienbasiert eindeutig definiert ist, wird das therapeutische Vorgehen zum Teil kontrovers diskutiert. Allgemeiner Konsens besteht darin, dass aneurysmaassoziierte Komplikationen eine absolute Indikation zur sofortigen Aneurysmaausschaltung darstellen, unabhängig von der Größe des PAA.

Wird ein PAA im asymptomatischen Stadium diagnostiziert, bestimmen Größe, Thromben, Wachstumstendenz sowie die Aneurysmamorphologie den Therapiezeitpunkt. Generell wird eine Aneurysmaausschaltung ab einem Durchmesser von > 2 cm empfohlen, da ab dieser Größe mit einer zunehmenden Ruptur- und Komplikationsrate gerechnet werden muss [14–16]. Bei kleineren Aneurysmen sollte dann großzügig behandelt werden, wenn das PAA thrombotische Auflagerungen aufweist [10, 15, 17].

Die Therapie des PAA kann sowohl offen chirurgisch als auch endovaskulär erfolgen. Bei jungen, aktiven Patienten sollte, unabhängig von den anatomischen Gegebenheiten, primär eine offene Behandlungsstrategie angestrebt werden.

Bei kompliziertem klinischen Verlauf mit Thrombosierung oder peripherer Embolisierung können zusätzlich eine Thrombektomie, eine Thrombusaspiration oder eine lokale Thrombolyse angewandt werden. Angemerkt werden muss in diesem Zusammenhang, dass durch eine lokale Thrombolyse altes, nicht lysierbares Thrombusmaterial nach distal embolisieren und zu einer Verschlechterung des kralen Abstroms führen kann [18].

Ein konservativer Therapieansatz existiert für das PAA nicht. Für eine protektive Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung konnte ein klinischer Benefit bisher nicht nachgewiesen werden.

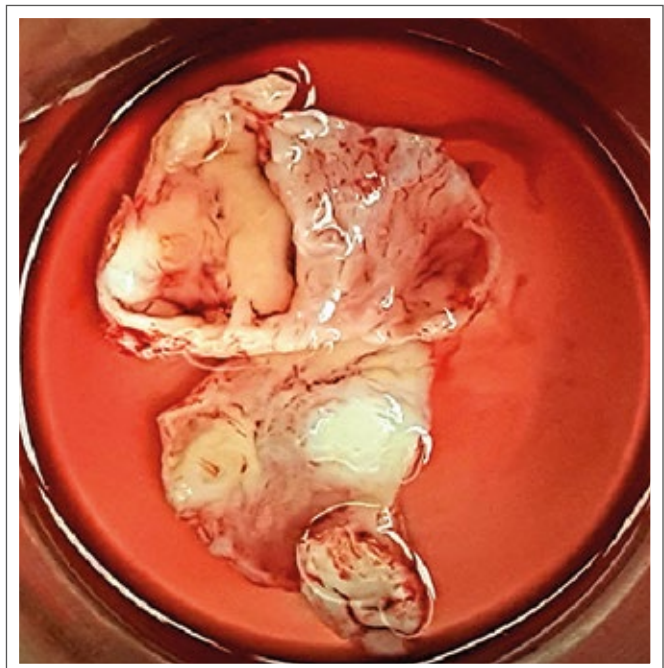


Abbildung 8: Resezierter Aneurysmasack eines rechtsseitigen PAA ohne Nachweis thrombotischer Materialien.

■ Offen chirurgische Therapie

Allgemein gilt, dass traditionell offen chirurgische Verfahren beim PAA die Therapie der Wahl sind. Neben dem Interponat und der extraanatomischen Bypassanlage kann eine Aneurysmaresektion oder eine Endoaneurysmorrhaphie durchgeführt werden.

Primär sollte autologes Venenmaterial verwendet werden, da im Vergleich zum Kunststoff-Bypass die Offenheitsrate besser ist. Diese wird entscheidend von der Qualität des kruralen Abstroms mit beeinflusst.

Generell ist das offen chirurgische Vorgehen über einen medialen oder posterioren Zugang möglich. Über einen medialen Zugang werden eine proximale und distale Ligatur des Aneurysmas mit Bypassrekonstruktion (Vene, alloplastische Prothese) mit End-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomosierung durchgeführt (Abb. 7) [19, 20, 21].

Nach posteriorem Zugang erfolgen die Endoaneurysmorrhaphie mit Eröffnung des Aneurysmasacks, der Verschluss genikulärer Seitenäste und eine In-situ-Rekonstruktion der Strombahn durch ein Interponat und gegebenenfalls eine partielle oder komplette Resektion des Aneurysmasacks (Abb. 8) [19–21]. Bei Aneurysmen, die nicht über den Adduktorenkanal hinausreichen, sollte der posteriore Zugang angestrebt werden.

Funktionseinschränkungen durch Wechselwirkung mit benachbarten Strukturen (Nerven, Venen) erfordern eine Dekompression durch Resektion des Aneurysmasacks, da ein „Shrinkage“ nach Ligatur nicht zwangsläufig eintritt, sodass bei Belassen des Aneurysmasacks eine Persistenz der Symptome möglich ist [3].

Die offen chirurgische Therapie wird favorisiert, wenn eine infektiöse Genese vorliegt. Ein mykotisches Aneurysma erfordert eine Rekonstruktion mit autologem Gefäßersatzmaterial. Abhängig vom Lokalbefund sollte ein perivaskuläres Debridement durchgeführt werden. Endovaskuläre Verfahren kommen bei infektiöser Genese lediglich bei inoperablen Patienten als Alternative in Betracht. In jedem Fall muss begleitend eine kalkulierte Antibiotikatherapie durchgeführt werden [22].

Bei Vorliegen eines Kompressionssyndroms, das bei jüngeren Patienten stets auszuschließen ist, muss zusätzlich eine Resektion der entsprechenden anatomischen Struktur erfolgen [10, 23–25].

Des Weiteren kann eine retrograde Sekundärperfusion über genikuläre Äste und Kollateralen auftreten, wobei dies von der Längsausdehnung des Aneurysmas entscheidend mit beeinflusst wird (Abb. 9) [21, 26, 27].

■ Endovaskuläre Therapie

Alternativ zum offen chirurgischen Vorgehen stehen endovaskuläre Methode zur Verfügung. Dabei kommen gecoverte Stents oder spezielle Bare-metal-Stents („Flow Diverter“, „Dual-Layer“-Prinzip) zur Anwendung.

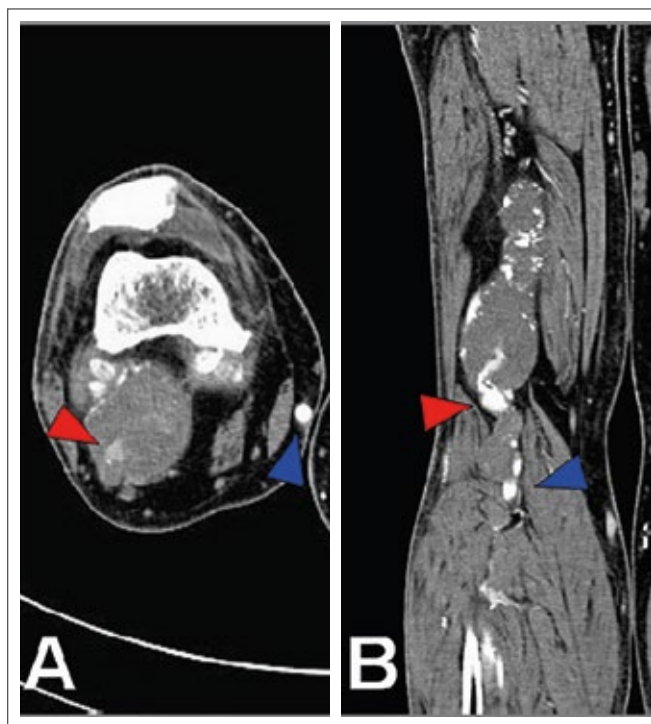


Abbildung 9: CT-Angiographie. Nachweis einer sekundären Re-zirkulation nach Ausschaltung eines PAA durch Bypassanlage. (A): Sagittalebene, Nidus = roter Pfeil, Bypass = blauer Pfeil; (B): Koronare Schnittebene, Nidus = roter Pfeil, Bypass = blauer Pfeil.

Die Realisierung ist an anatomisch-morphologische Gegebenheiten gebunden. Neben der Existenz einer Landungszone von mindestens 15–20 mm Länge proximal und distal, sollte der Kalibersprung des Gefäßes bei gecoverten Stents 3–4 mm (inkongruente Landungszone) nicht überschreiten und mindestens ein offenes, krurales Gefäß vorhanden sein. Ein Oversizing des gecoverten Stents um 20 % ist anzustreben [4, 18, 28, 29].

Im Gegensatz zum offen chirurgischen Vorgehen beeinflusst die komplexe mechanische Belastung der Stents in diesem Bereich (Torquierung, Kompression, Extension) das endovaskuläre Therapieergebnis und die Komplikationsrate entscheidend.

Häufigste Verlaufskomplikation nach Implantation gecoverter Stents ist die Stentthrombose, die meist als Frühkomplikation in den ersten 30 Tagen postprozedural auftritt. Weitere Komplikationen ummantelter Stents, die zu Reinterventionen zwingen, sind das Kinking, die Stentfraktur, die Migration und ein Endoleak Typ I oder II [18, 28, 30].

Implantatassoziierte Probleme, die die Stentoffenheit beeinträchtigen, sind das Infolding (inkomplette Entfaltung bei Überdimensionierung des Grafts), der Graftkollaps und das Crimping. Das Spektrum der aufgeführten, potentiellen Komplikationen nach Implantation gecoverter Stents beruht auf deren geringer Flexibilität und Radialkraft. Auftretende Komplikationen (Kinking, Stentfraktur) und ein eingeschränkter kruraler „run off“ sind mit einem erhöhten Thrombosierungsrisiko verbunden [28].

Für den Einsatz im Poplitealsegment ist die Viabahn®-Prothese (Gore Medical Inc., Flagstaff/AZ, USA) als gecoverter Stent (ePTFE) zertifiziert und mit einem Durchmesser von 5–13 mm

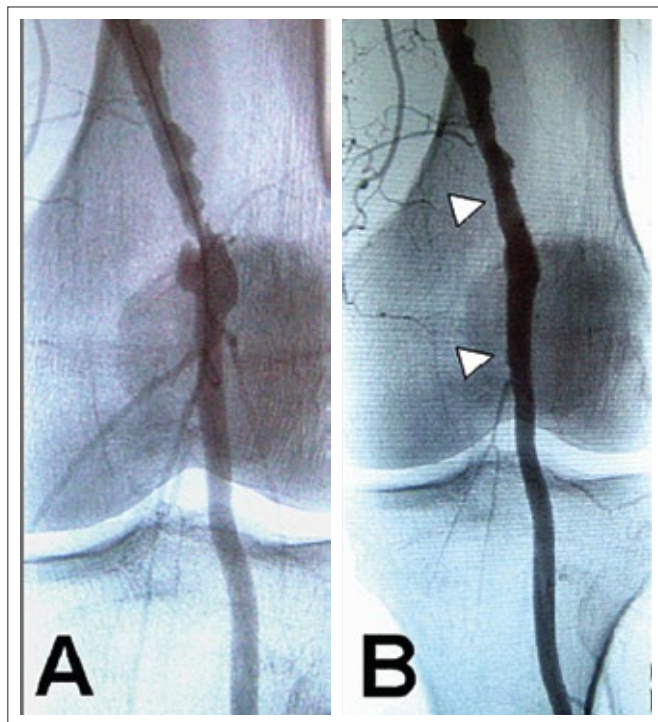


Abbildung 10: Endovaskuläre Therapie eines linksseitigen PAA mit gecovertem Stent. (A): Angiographische Darstellung des partiell thrombosierte Aneurysmas der linken A. poplitea; (B): Angiographie nach Ausschaltung des PAA mittels Viabahn®-Stent 10/50 mm (Stentlänge = weiße Pfeile).

in verschiedenen Stentlängen bis 250 mm verfügbar (Abb. 10). Die Viabahn®-Prothese sollte maximal 1 mm überdimensioniert werden, um eine Kompression mit Riffelung der Stent-textur (Infolding) zu vermeiden, da diese mit einer erhöhten Thrombosierungsgefahr einhergeht [4, 18].

Alternativ zu gecoverten Stents kommen spezielle Bare-metal-Stents, wie der Supera®-Stent (ABBOTT, Abbott Park/Ill, USA), in der Behandlung des PAA zur Anwendung. Dabei handelt es sich um einen gewobenen Nitinol-Stent mit hoher Strukturdicke, dessen Design funktionell einem Scherengitter gleicht. Durch longitudinale Stauchung wird die Maschen-dichte erhöht. Dabei bleiben die hohe Flexibilität und Radial-kraft ebenso erhalten, wie die Fähigkeit, sich den anatomischen Gegebenheiten anzupassen. Eine Fraktur des Supera®-Stents wurde bisher nicht beobachtet. Wie bei gecoverten Stents besteht potenziell die Möglichkeit einer Rezirkulation (Endoleak Typ II) über genikuläre Äste [4, 18, 31]. Bei einem Therapie-versagen und Konversion zum offenen chirurgischen Vorgehen ist eine Entfernung des Stents unkompliziert möglich, da durch Streckung der Stent kollabiert [18].

Im Vergleich zu gecoverten Stents ist der Supera®-Stent jedoch bei einer Ruptur des PAA keine Therapieoption, stellt aber eine Behandlungsmöglichkeit bei inoperablen Patienten mit einem septischen PAA dar. Der maximal verfügbare Durchmesser des Supera®-Stents von lediglich 8 mm schränkt die Anwendung bei dilatativ veränderter Landungszone jedoch ein [18].

Die Implantation wird beim PAA in Form eines teleskopartig geschachtelten „Dual-Layer“-Prinzips realisiert. Dadurch werden wandständige Thromben stabilisiert, ohne dass die speziellen Anforderungen des regionalen Bewegungssegments

vernachlässigt werden [4, 18, 31]. Die Laminarisierung des Blutflusses im gestenteten Gefäßabschnitt führt abluminal, insbesondere bei kleineren und sacciformen Aneurysmen, zu einem Druckabfall im Aneurysmasack mit nachfolgender Thrombosierung [18, 32, 33].

In der Literatur wird von einer Thrombosierung des Aneurysmasacks in bis zu 96,7 % der Fälle und einer Volumenreduktion des Aneurysmas bei 82,7 % der Patienten berichtet. Eine Ruptur nach Therapie mit einem „Flow-Diverter“ wurde bisher nicht beschrieben [4, 18, 32, 34]. Fallzahlen und Single-Center-Studien zum „Flow Diverter“ sind derzeit begrenzt, sodass aktuell keine validen Daten vorliegen, die einen Vergleich mit offenen chirurgischen Techniken erlauben.

Heute sind endovaskuläre Verfahren als alternative Behandlungsoption für Hochrisiko-Patienten und bei nicht verfügbarem Venenmaterial akzeptiert, wenn die anatomischen Voraussetzungen gegeben sind. Aufgrund einer fehlenden Standardisierung der Therapie bleibt die Anwendung minimal-invasiver Behandlungsverfahren vorerst noch eine klinische Einzelfallentscheidung.

Die Wahl des therapeutischen Vorgehens beim Poplitealaneurysma wird aktuell durch das Risikoprofil des Patienten, die technische Machbarkeit, die anatomischen Gegebenheiten, die Größe des Aneurysmas, die Qualität des kralen Abstroms und das Vorhandensein von Venenmaterial entscheidend beeinflusst.

■ Vergleich offen chirurgischer versus endovaskulärer Verfahren beim PAA

Im Bereich der A. poplitea ist der Einsatz endovaskulärer Behandlungsverfahren nicht standardisiert und wird kontrovers diskutiert. Goldstandard in der Behandlung ist weiterhin das offene chirurgische Vorgehen. Die Studienlage zur offenen chirurgischen Vorgehensweise erlaubt, evidenzbasierte Therapieempfehlungen zu formulieren.

Anhand der Ergebnisse des Swedish Vascular Registry (Swed-vasc) konnte nachgewiesen werden, dass keine Unterschiede in den Offenheitsraten bei Verwendung von Venenmaterial bezüglich des Zugangs (posterior vs. medial) besteht, während beim Prothesen-Bypass die Ergebnisse bei posteriorem Zugang besser waren. Das Amputationsrisiko war beim Kunststoff-Bypass doppelt so hoch im Vergleich zum Venenbypass [35].

Weiterhin beweist die Datenlage, dass im primär asymptomatischen Stadium die primäre Offenheitsrate des Veneninterponats nach 1 Jahr und nach 5 Jahren besser war als im symptomatischen Stadium bei eingeschränktem „run off“ [35]. Im Vergleich zum prothetischen Bypass sind die Ergebnisse des Veneninterponats unabhängig vom klinischen Stadium besser. Generell ist die Qualität des „run-off“ ein unabhängiger Risikofaktor und beeinflusst unabhängig vom verwendeten Bypassmaterial die Offenheitsrate im Früh- und Langzeitverlauf [36].

Wenige Studien, geringe Fallzahlen, unterschiedliche Stent-graft-Modelle, verfahrensspezifische Limitierungen und ein Selektionsbias erlauben aktuell keine evidenzbasierten Emp-

fehlungen zum standardisierten Einsatz endovaskulärer Verfahren in der Therapie des PAA. Die primäre Offenheitsrate bei endovaskulärer Ausschaltung eines PAA liegt studienabhängig (unterschiedliche Stentmodelle) zwischen 47 % und 93 %, die sekundäre Offenheitsrate zwischen 75 % und 100 % [29, 37].

In verschiedenen Publikationen wurden für die Viabahn®-Prothese eine frühe postoperative Thromboserate von 4–10 % und eine Stentfrakturrate von 4 % beobachtet, die mit einer Verschlussrate von 17 % im längerfristigen Follow-up vergesellschaftet war. Eine Migration wurde in 7–12 % der Fälle beschrieben, wobei migrierte Stents oftmals kollabieren, was zu einem Stentgraft-Verschluss führt [18, 28, 29, 33, 37, 38].

2017 wurden die Ergebnisse einer Meta-Analyse (14 Studien) von Leake et al. veröffentlicht. Anhand der Daten von 4880 versorgten Patienten (3915 offen, 1210 endovaskulär) konnte gezeigt werden, dass die primäre Offenheitsrate bei operierten Patienten nach 1 und 3 Jahren besser war und weniger thrombotische Komplikationen oder Rezidiveingriffe auftraten als bei endovaskulär versorgten Patienten. Unterschiede hinsichtlich der sekundären Offenheit fanden sich dagegen nicht [39]. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Stumm et al., die 2015 anhand einer Meta-Analyse die Ergebnisse von 236 endovaskulär versorgten Patienten mit denen von 416 offen behandelten Patienten mit einem PAA verglichen [40].

Eine erste Zwischenauswertung des seit 2015 laufenden POPART-Registers (338 Patienten offen, 44 Patienten primär endovaskulär) deutet darauf hin, dass bei selektierten Patienten (asymptomatisch, mindestens zwei offene krurale Gefäße) das endovaskuläre Vorgehen eine Alternative zur offen chirurgischen Verfahrensweise beim PAA ist, wobei die Art des verwendeten Stentgrafts oder der Prothese im Register nicht erfasst wurde. Mit Spannung werden die mittel- und langfristigen Ergebnisse des POPART-Registers erwartet, die einen Vergleich endovaskulär versus offen chirurgisch zulassen [31].

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur:

- Jung G, Gkremoutis A, Gray D, et al. Poplitealaneurysma. Pathogenese, Klinik und Therapie einer seltenen Entität. *Gefäßchirurgie* 2017; 22: 369–81.
- Widmer MK, Schmidli J, Carrel T. Poplitealaneurysma. *Gefäßchirurgie* 2006; 11: 299–311.
- Zimmermann A, Wendorff, Roenneberg C, et al. Das Poplitealaneurysma – chirurgische und endovaskuläre Therapie. *Zentralbl Chir* 2010; 135: 363–8.
- Tessarek J, Götz H. Neue Aspekte der endovaskulären Behandlung des Poplitealaneurysmas: Erste Ergebnisse einer Pilotstudie. *Zentralbl Chir* 2015; 140: 535–41.
- Carpenter JP, Barker CF, Roberts B, et al. Popliteal artery aneurysm: current management and outcome. *J Vasc Surg* 1994; 19: 65–72.
- Pittathankai AA, Dattani R, Magee TR, et al. Expansion rates of asymptomatic popliteal artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 382–4.
- Maggee R, Quigley F, McCann M, et al. Growth and risk factors for expansion of dilated popliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 606–11.
- Vermilion BD, Kimmins SA, Pace WG, et al. A review of one hundred forty-seven popliteal aneurysms with longterm follow-up. *Surgery* 1981; 90: 1009.
- Sie RB, Dawson I, van Bahlen JM, et al. Ruptured popliteal artery aneurysm. An insidious complication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 432–8.
- Ritter RG. Klinik und Therapie der Aneurysmen der Gliedmaßenarterien. *Z Gefäßmed* 2008; 5: 6–9.
- Pulli R, Dorigo W, Troisi N, et al. Surgical management of popliteal artery

Fazit für die Praxis

- Das PAA ist das häufigste Aneurysma der Extremitätenarterien und tritt oft bilateral sowie simultan mit Aneurysmen anderer Gefäßregionen auf, sodass beim Nachweis eines PAA ein Screening der Aorta und der Extremitätenarterien erfolgen muss.
- Tritt ein PAA bei jüngeren Patienten auf, sollten ein Entrapment-Syndrom oder andere, seltene Ursachen (Vaskulitis, Morbus Behçet) differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.
- 60–70 % aller PAA werden im Verlauf symptomatisch. Schwerwiegendste Komplikation ist die extremitätenbedrohende Ischämie durch eine Embolisation oder Thrombosierung. Eine Ruptur des PAA wird dagegen seltener beobachtet.
- Bildgebend sind der Gefäßultraschall und die Schnittbild-diagnostik (CT-, MR-Angiographie) diagnoseführend und zur Therapieplanung unerlässlich.
- Die Indikation zur Behandlung des PAA ist durch Leitlinien klar definiert, die Behandlung dagegen nicht standardisiert.
- Eine Indikation zur Behandlung besteht bei PAA ab einer Größe von 2,0 cm und beim Auftreten von Komplikationen. „Small aneurysms“ mit einem thrombotischen Wandsaum sollten großzügig einer Behandlung zugeführt werden.
- Goldstandard ist das offen chirurgische Vorgehen mittels Interponat oder Bypass. Die Verwendung autologen Venenmaterials zeigt die besten Therapieergebnisse. Die Qualität des kruralen „run off“ beeinflusst dabei unabhängig das Früh- und Langzeitergebnis.
- Alternativ kommen endovaskuläre Verfahren (gecoverte Stents, „Flow Diverter“) in Einzelfallentscheidungen zum Einsatz. Voraussetzung ist die Anatomie der Gefäße, die Existenz einer Landungszone und die Größe des Aneurysmas. Das Fehlen valider Studien lässt derzeit keinen Vergleich zum offen chirurgischen Vorgehen zu.
- Häufigste Komplikationen endovaskulärer Therapien sind Stentthrombosen, Migration und Stentfraktur, die insbesondere bei gecoverten Stents beobachtet werden. Möglicherweise sind „Flow-Diverter“ eine Alternative zum gecoverten Stent.

aneurysms: Which factors affect outcomes? *J Vasc Surg* 2006; 43: 481–7.

12. Hamish M, Lockwood A, Cosgrove C, et al. Management of popliteal artery aneurysms. *ANZ J Surg* 2006; 76: 912–5.

13. Wolf YG, Kobzantsev Z, Zelmanovich L. Size of normal and aneurysmal popliteal arteries: A duplex ultra-sound study. *J Vasc Surg* 2006; 43: 488–92.

14. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, et al. Small popliteal artery aneurysms: are they clinically significant? *J Vasc Surg* 2003; 37: 755–60.

15. Varga ZA, Locke-Edmunds JC, Baird RN. A multicenter study of popliteal aneurysms. *Joint Vascular Research Group. J Vasc Surg* 1994; 20: 171–7.

16. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, et al. Small popliteal artery aneurysms: are they clinically significant? *J Vasc Surg* 2003; 37: 55.

17. Lowell RC, Gloviczki P, Hallett JW, et al. Popliteal artery aneurysms: the risk of nonoperative management. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 14–23.

18. Tessarek J. Poplitealaneurysma-assoziierte Probleme. *Gefäßchirurgie* 2016; 21: 75–82.

19. Gothbi R, Deilmann K. Poplitealaneurysma. Konventionelle und endovaskuläre Therapie. *Gefäßchirurgie* 2012; 17: 681–91.

20. Jung G, Gkremoutis A, Gray D, et al. Poplitealaneurysma. Pathogenese, Klinik und Therapie einer seltenen Entität. *Gefäßchirurgie* 2017; 22: 369–81.

21. Nauendorf M. Gibt es das Endoleak Typ II nach Ausschaltung des Poplitealarterienaneurysmas? Analyse von 42 Patienten im Spiegel der aktuellen Literatur. *Zentralbl Chir* 2011; 136: 444–50.

22. Klein F, Drews J, Bürger K, et al. Mykotische Aneurysmen. Eine retrospektive Analyse. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 982–8.

23. López Garcia D, Arranz MA, Tagarro S, et al. Bilateral popliteal aneurysm as a result of vascular type IV entrapment in a young patient: a report of an exceptional case. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1047–50.

24. Vrijenhoek JE, Mackaay AJ, Cornelissen SA, et al. Long-term outcome of popliteal artery aneurysms after ligation and bypass. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 604–6.

25. Mahmood A, Salaman R, Sintler M, et al. Surgery of popliteal artery aneurysms: a 12 year experience. *J Vasc Surg* 2003; 37: 586–93.

26. Ebaugh JI, Morasch MD, Matsomura JS, et al. Fate of excluded popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2003; 37: 954–9.

27. Jones WT, Hagino RT, Chiou AC, et al. Graft patency is not the only clinical predictor of success after exclusion and by-

pass of popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2003; 37: 392–8.

28. Tielliu MD, Zeebregts CJ, Vourliotakis G, et al. Stent fractures in the Hemobahn/ Viabahn stent graft after endovascular popliteal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1413–8.

29. Antonello M, Frigatti P, Battocchio P, et al. Open repair versus endovascular treatment for asymptomatic popliteal artery aneurysm: results of a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005; 42: 185–93.

30. Rückert RI, Hanack U, Arones-Gomez S, et al. Aneurysma der Bauchorta und der Beckenarterien. Paradigmenwechsel –

operative Therapie, wenn möglich endovaskulär? *Chirurg* 2014; 85: 782–90.

31. Jung G, Schmitz-Rixen T, Grundmann RT. POPART – ein Register zur Versorgung Poplitealarterienaneurysmas. Erste Ergebnisse. *Gefäßchirurgie* 2018; 23: 254–60.

32. Thakar T, Chaudhuri A. Early experience with the multilayer aneurysm repair stent in the endovascular treatment of trans/infragenicular popliteal artery aneurysms: a mixed bag. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 381–8.

33. Fontanelle M, Frigatti P, Battocchio P, et al. Endovascular treatment of asymptomatic popliteal artery aneurysms: 8-year concurrent comparison with open repair. *J Cardiovasc Surg* 2007; 48: 267–74.

34. Sfyroeras GS, Dalainas I, Giannakopoulos TG, et al. Flow-diverting stents for the treatment of arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 2012; 5: 839–46.

35. Cervin A, Tjörnström J, Ravn H, et al. Treatment of popliteal aneurysm by open and endovascular surgery: a contemporary study of 592 procedures in Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 342–50.

36. Kropmann RH, Schrijver AM, Kelder JC, et al. Clinical outcome of acute leg ischaemia due to thrombosed popliteal artery aneurysm: systematic review of 895 cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 452–7.

37. Curi MA, Gerahgty PJ, Merino OA, et al. Mid-term outcomes of endovascular

popliteal artery aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007; 45: 505–10.

38. Tielliu IFJ Jr, Verhoeven EL, Zeebregts CJ, et al. Endovascular treatment of popliteal aneurysms: is the technique a valid alternative to open surgery? *J Cardiovasc Surg* 2007; 48: 275–9.

39. Leake AE, Segal MA, Chaer RA, et al. Metaanalysis of open and endovascular repair of popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2017; 65: 246–56.

40. Stumm M von, Teufelsbauer H, Reichenspurner H, et al. Two decades of endovascular repair of popliteal artery aneurysm metaanalysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 351–9.

Comparative characteristics of the cardiovascular parameters in 7–11-year-old boys residing in northern and southern Kazakhstan

G. S. Tasbulatova¹, A. U. Umbetov², B. S. Sadykova², B. Z. Uzakova², M. T. Abdrakhmanova²

Kurzfassung: Vergleichendes Charakteristikum der Indikatoren des kardiovaskulären Systems von Jungen im Alter von 7–11 Jahren aus Nord- und Südkasachstan. Ein Indikator der menschlichen Gesundheit ist der Zustand des Herz-Kreislauf-Systems in Ruhe und nach Belastung. Zu diesem Zweck wurden Indikatoren für Herzfrequenz (HR), systolischen arteriellen Blutdruck (SAB) und diastolischen arteriellen Blutdruck (DAB) bei Jungen im Alter von 7–11 Jahren in den nördlichen (Pavlodar) und südlichen (Kyzylorda) Regionen Kasachstans untersucht. Basierend auf diesen Daten wurden die Berechnungen des Pulsdrucks (PP), des Doppelprodukts (DP), das die Effizienz des Herz-Kreislauf-Systems widerspiegelt, des Blutschlagvolumens (BSV) und des Blutminutenvolumens (BMV), des Indikators für die Durchblutungseffizienz (DBE) sowie des vegetativen Kérdö-Indexes (VKI), der das vegetative Gleichgewicht widerspiegelt, durchgeführt.

Die gemessenen Daten zeigen, dass die Funktionsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems von Jungen im Alter von 7–11 Jahren, die in Kyzylorda leben, sowohl in Ruhe als auch nach normaler körperlicher Aktivität höher ist als die von Schülern in Pavlodar. Die festgestellten Unterschiede können in Bildungseinrichtungen und Genesungseinrichtungen genutzt werden, um als wissenschaftliche Grundlage für die Entwicklung medizinischer und pädagogischer Programme zur Stärkung der Gesundheit der Kinder zu dienen.

Schlüsselwörter: Körperbelastung, Funktionszustand des Körpers, Reserven.

Abstract. The state of the cardiovascular system at rest and after exercise is one of the health parameters. Heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were studied in 7–11-year-old boys in the northern (Pavlodar) and southern

(Kyzylorda) regions of Kazakhstan. Based on these data the following parameters were calculated: pulse pressure (PP), double product (DP), which reflects the cardiovascular system efficiency, systolic blood volume (SBV) and minute blood volume (MBV), blood circulation efficiency indicator (BCEI); Kerdo vegetative index (KVI), which reflects the autonomic balance. Obtained data indicate that the functional capabilities of the cardiovascular system of 7–11-year-old boys residing in Kyzylorda are higher, both at rest and after standard physical activity, than those of schoolchildren in Pavlodar. The revealed differences can be used in educational and recreational institutions, to serve as a scientific basis in the development of medical and educational programs to improve children's health. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (2): 13–5.

Key words: physical activity, functional state of the body, reserves.

■ Introduction

Age-related features of the functional state of the cardiovascular system of pupils in the learning process are reliable indicators of the body adaptation capacity [1–8].

Heart rate (HR) is one of the informative and accessible indicators of the cardiac function. HR is the result of all regulatory impacts on the circulatory system [9–14]. HR at rest depends on the state of health, age, gender, body weight, physical activity, fitness, the state of the central nervous system, metabolic processes, day time and many other factors [15].

The purpose of this study is to evaluate the cardiovascular parameters in 7–11-year-old schoolchildren residing in Pavlodar and Kyzylorda, the northern and southern regions of the country.

Study objectives

- 1.) To investigate the functional features of the ontogenetic development of children in the ontogenesis residing in northern and southern Kazakhstan.
- 2.) To conduct a comparative analysis of the functional capabilities of children based on gender, age and place of residence (north, south).

This is the first study of the functional capabilities in 7–11-year-old schoolchildren residing in industrial cities.

The results of the study improve the understanding of the impact of environmental factors on the growing and developing body in large industrial cities. Based on the obtained data, the functional capabilities in junior schoolchildren in relation to environmental living conditions were determined.

■ Materials and Methods

The schoolchildren were examined in February 2018. The study involved 100 boys from secondary school No. 22 of Pavlodar and 100 boys from secondary school No. 7 of Kyzylorda aged 7–11 years, 20 boys in each age group, which made it possible to compare the obtained data in age and regional terms. All examinations were carried out in the morning.

The cardiovascular system parameters were measured according to the method of stepergometry as the 2-stage Harvard step test. The step height was 20 cm [16].

Heart rate (HR, bpm) was assessed using a tonometer when measuring blood pressure.

Systolic (SBP mmHg) and diastolic (DBP mmHg) pressure was determined by the Korotkov method on the right shoulder using a CITIZEN cuff tonometer.

The pulse pressure (PP mmHg) was calculated according to the formula $PP = SBP - DBP$. The double product (DP, unit), evaluating the functional heart reserves was calculated by the formula: $DP = (HR \times SBP) : 100$.

Received: October 2, 2019; accepted: October 8, 2019; Pre-Publishing online: December 19, 2019

From the ¹Faculty of Natural Sciences, Eurasian National University and the ²Faculty of Natural Sciences and Informatization, Arkalyk State Pedagogical Institute, Republic of Kazakhstan

Correspondence to: Gulim S. Tasbulatova, Eurasian National University named after L.N. Gumilyov, 010008, 2 Satpayev Str., Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; e-mail: gul-tasb@uoel.uk

Table 1. Cardiovascular system parameters in 7–11-year-old boys residing in Pavlodar (P) and Kyzylorda (K) at rest

Parameters	Residence	Age, years				
		7	8	9	10	11
HR (bpm)	P	95.8 ± 1.0	93.4 ± 0.5*	91.5 ± 0.3*	87.1 ± 0.4	85.6 ± 0.4
	K	94.8 ± 0.4	92.8 ± 0.4*	90.6 ± 0.2*#	86.7 ± 0.6	84.4 ± 0.3#
SBP (mmHg)	P	93.0 ± 1.1	96.0 ± 1.1	98.1 ± 0.9	103.5 ± 1.1*	106.0 ± 1.1
	K	90.5 ± 0.5*	92.5 ± 1.0#	95.5 ± 1.1*	101.5 ± 1.3*	104.5 ± 1.1
DBP (mmHg)	P	58.0 ± 0.9	58.5 ± 0.8	59.5 ± 0.8	60.5 ± 0.5	62.5 ± 1.0
	K	52.5 ± 1.0#	53.5 ± 1.1#	56.0 ± 1.1#	58.0 ± 1.2	59.0 ± 1.2#
PP (mmHg)	P	35.0 ± 1.1	37.5 ± 1.0	38.6 ± 0.8	43.0 ± 1.1*	43.5 ± 1.1
	K	38.5 ± 0.9*	39.0 ± 0.7	39.5 ± 0.5	43.5 ± 1.1*	45.5 ± 1.1
DP (cond.units)	P	89.0 ± 1.0	89.7 ± 1.1	89.7 ± 0.8	103.5 ± 1.1*	106.0 ± 1.1
	K	85.8 ± 0.6*	85.8 ± 1.0#	86.5 ± 1.0#	101.5 ± 1.3*	104.5 ± 1.1
SBV (mL)	P	45.1 ± 1.0	49.3 ± 0.8*	52.4 ± 0.8	60.5 ± 0.5	62.5 ± 1.0
	K	49.9 ± 1.0#	53.5 ± 0.9*#	55.0 ± 0.8#	58.0 ± 1.2	59.0 ± 1.2#
MBV (mL)	P	4.3 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.8 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.1 ± 0.1
	K	4.7 ± 0.1#	4.9 ± 0.1#	5.0 ± 0.1	5.1 ± 0.1	5.3 ± 0.1
KVI (cond.units)	P	0.39 ± 0.01	0.37 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.3 ± 0.01*	0.27 ± 0.01*
	K	0.45 ± 0.01#	0.42 ± 0.01#	0.4 ± 0.01#	0.4 ± 0.01#	0.30 ± 0.01#
BCEI	P	97.1 ± 1.9	102.8 ± 1.4	107.2 ± 1.1	118.8 ± 1.5	123.8 ± 1.2
	K	95.5 ± 0.6	99.7 ± 1.2	105.4 ± 1.3	117.1 ± 1.8	123.8 ± 1.5

*compared to the previous age group ($p < 0.05$); #compared to schoolchildren residing in the northern and southern regions ($p < 0.05$).

Systolic blood volume (SBV) was calculated according to the Starr formula: $SBP = 40 + 0.5 PP - 0.6 DBP + 3.2 B$, where B is age (years).

For an integral assessment of the state of the circulation, the minute blood volume (MBV) was calculated by the formula: $MBV = SBV \times HR$.

Kerdo Vegetative Index, which reflects the balance of autonomic adaptation processes, was calculated by the formula: $KVI = (1 - DBP/HR) \times 100$.

Blood circulation efficiency index (BCEI) was calculated by the formula: $BCEI = (SBP/HR) \times 100$ [16]. This indicator judges the quality of the response of the cardio-respiratory system to load.

The results were assessed using methods of mathematical statistics based on arithmetic means (M) and their errors ($\pm m$). The significance of differences in average values between age groups and cities was considered by the Independent Samples t-Test at a level of $p < 0.05$ [17].

Results and Discussion

A comparative analysis of the studied cardiovascular parameters of schoolchildren (Table 1) showed that the studied parameters (HR, SBP, DBP, DP) of 7–11-year-old boys residing in Pavlodar at rest are higher than those in schoolchildren residing in Kyzylorda, while PP values in schoolchildren from Pavlodar at this age are lower compared with peers in another studied area.

SBV and MBV among 7–9-year-old schoolchildren in Pavlodar are also lower, and they are rising compared to the level of schoolchildren in Kyzylorda by the age of 10–11 years. Based on the described regional differences we can suggest higher

functional reserves of the cardiovascular system in boys of the southern region of the republic.

This is also evidenced by the cardiovascular system reserve (“double product”) which characterizes the systolic heart work. The lower DP at rest, the higher the maximum aerobic capacity and, consequently, the level of the individual somatic health [18].

In general, HR decreases, and SBP, DBP, DP, PP, SBV and MBV increase with age in both groups of schoolchildren. The state of autonomic regulatory mechanisms is a key factor in the organism adaptation to environmental conditions [19].

Based on the analysis of Table 1, it can be concluded that the Kerdo Vegetative Index (KVI) is higher in Kyzylorda schoolchildren compared with Pavlodar peers, which means their predominant sympathetic nervous system tones. This parameter decreases as a result of decreased tone of the sympathetic nervous system with age.

In general, BCEI increases in both groups of schoolchildren with age.

No differences between schoolchildren in both areas were found.

The similar CVS studies of schoolchildren under standard physical activity (Table 2) showed that the studied parameters (HR, SBP, DBP, DP) of 7–11-year-old boys residing in Pavlodar, are higher than those parameters in schoolchildren from Kyzylorda, while schoolchildren from Kyzylorda at this age have higher PP values compared to peers in the northern area.

PP values in 7–11-year-old schoolchildren in both regions increase with age.

Table 2. Cardiovascular system parameters in 7–11-year-old boys residing in Pavlodar and Kyzylorda under standard step-ergometric physical activity.

Parameters	Residence	Age, years				
		7	8	9	10	11
HR (bpm)	P	166.0 ± 1.3	165.3 ± 0.4	163.1 ± 0.9	161.1 ± 0.9*	159.0 ± 0.9
	K	152.6 ± 0.9#	152.0 ± 1.0#	150.0 ± 0.8#	149.1 ± 0.6#	148.4 ± 0.6#
SBP (mmHg)	P	120.5 ± 0.5	122.5 ± 1.9	124.8 ± 1.1	126.5 ± 1.3	135.0 ± 1.5*
	K	118.5 ± 0.8#	119.5 ± 0.5	122.5 ± 1.4*	125.0 ± 1.1	131.0 ± 1.2*#
DBP (mmHg)	P	58.5 ± 1.1	59.5 ± 0.9	60.0 ± 1.0	60.5 ± 0.5	64.0 ± 1.1*
	K	53.5 ± 1.1#	54.0 ± 1.1#	56.5 ± 1.5	55.5 ± 1.1	59.5 ± 1.4#
PP (mmHg)	P	62.0 ± 1.2	63.0 ± 1.8	64.8 ± 1.1	66.0 ± 1.3	71.0 ± 1.6*
	K	65.0 ± 1.4	65.5 ± 1.1	66.0 ± 1.7	66.5 ± 1.1	71.5 ± 1.3*
DP (cond.units)	P	200.0 ± 1.8	202.4 ± 3.2	203.5 ± 1.9	203.8 ± 2.6*	214.7 ± 2.9
	K	180.8 ± 1.7#	181.7 ± 1.5#	184.0 ± 2.5#	186.3 ± 2.0#	194.4 ± 1.9#
SBV (mL)	P	58.3 ± 1.2	61.4 ± 1.1	65.2 ± 1.0*	68.7 ± 0.8*	72.3 ± 1.2*
	K	62.8 ± 1.3#	66.0 ± 1.2	67.9 ± 1.6	70.2 ± 1.0	75.3 ± 1.3*
MBV (mL)	P	9.7 ± 0.2	10.1 ± 0.2	10.6 ± 0.2	11.1 ± 0.2	11.5 ± 0.2
	K	9.6 ± 0.2	10.0 ± 0.2	10.2 ± 0.2	10.4 ± 0.1#	11.2 ± 0.2*
KVI (cond.units)	P	0.65 ± 0.01	0.64 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.62 ± 0.01*	0.60 ± 0.01*
	K	0.65 ± 0.01#	0.65 ± 0.01#	0.62 ± 0.01#	0.61 ± 0.01#	0.60 ± 0.01*#
BCEI	P	72.7 ± 0.6	74.1 ± 1.2	76.5 ± 0.7	78.6 ± 0.8	84.9 ± 1.0*
	K	77.7 ± 0.7#	78.7 ± 0.6#	81.6 ± 1.0*#	83.9 ± 0.8#	88.3 ± 0.9*#

*compared to the previous age group ($p < 0.05$); #compared to schoolchildren residing in the northern and southern regions ($p < 0.05$).

SBV in 7–11-year-old schoolchildren in Pavlodar is lower compared with schoolchildren in Kyzylorda. MBV in 7–11-year-old schoolchildren in Pavlodar is higher compared with schoolchildren in Kyzylorda.

Based on the values of the Kerdo Vegetative Index (KVI) we can conclude that this parameter decreases with age in both groups of schoolchildren.

In general, BCEI increases in both groups of schoolchildren with age. The studied BCEI values in Kyzylorda are higher than in schoolchildren from Pavlodar. Kyzylorda schoolchildren had higher BCEI after exercises than Pavlodar peers.

Conclusion

1.) The study of the cardiovascular system of 7–11-year-old boys in Kyzylorda and Pavlodar showed differences in the functional state of the cardiovascular system between peers in the northern and southern climatic zones. Children of the southern region of Kazakhstan (Kyzylorda) are characterized by higher functional capabilities of the cardiovascular system compared to peers living in the northern region of Kazakhstan (Pavlodar).

2.) Schoolchildren in Pavlodar had higher cardiovascular stresses (HR, SBP, DBP, DP) and fewer reserves compared to peers residing in Kyzylorda, which means the strenuous heart work.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References:

- Drattsev EYu, Vikulov AD, Melnikov AA, Alekhin VV. Autonomic heart rate management and regional vascular reactions. *Hum Physiol* 2008; 34: 44–50.
- Burkitbaev ZhK, Raisov SD, Turganbekova AA, et al. HLA Alleles in Kazakhstan and in the global genofund. *Gematologiya i Transfusilogiya* 2015; 60: 52–6.
- Koryahin Va, Blavt O, Bakhmat N, et al. Differentiated correction of attention abilities of students with chronic diseases during physical education. *J Physical Edu Sport* 2019; 19: 293–8.
- Baimbetov AK, Kuzhukeyev M, Bizhanov K, et al. Atrial fibrillation ablation using second-generation cryoballoon. Cryoballoon ablation. *New Armenian Med J* 2018; 12: 64–71.
- Baimbetov AK, Bizhanov KA, Yergeshov KA, et al. Immediate results of pulmonary veins entries cryoablation of patients with atrial fibrillation. *Z Gefäßmed* 2018; 15: 11–6.
- Baimbetov AK, Rzaev FG, Nardaya ShG, et al. New trends in interventional arrhythmology: experience of two centers in cryoablation of atrial fibrillation. *J Arrhythmology* 2018; 92: 5–10.
- Talismanov VS, Popkov SV, Zykova SS, et al. Synthesis and study of the fungicidal activity of substituted 1-[(2-benzyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-imidazoles, 1-[(2-benzyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazoles and 4-[(2-benzyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-4H-1,2,4-triazoles. *J Pharmaceut Sciences Res* 2018; 10: 1780–3.
- Burkitbaev JK, Abdrakhmanova SA, Savchuk TN, et al. The implementation of nat-screening of infections in blood donors of the republic of Kazakhstan. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2017; 3: 154–6.
- Nozdrachev AD, Shcherbatykh YuV. Modern methods for assessing the functional state of the autonomous (autonomic nervous system). *Hum Physiol* 2001; 6: 95.
- Talismanov VS, Popkov SV, Zykova SS, et al. Design, synthesis and antibacterial activity of substituted 1-[(2-aryl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-azoles. *J Pharmaceut Sciences Res* 2017; 10: 328–32.
- Talismanov VS, Popkov SV, Zykova SS, et al. Synthesis and cytotoxic activities of substituted N-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl]-N'-arylureas. *J Pharmaceut Sciences Res* 2018; 10: 152–5.
- Yasnitsky LN, Dumler AA, Poleshuk AN, et al. Artificial neural networks for obtaining new medical knowledge: Diagnostics and prediction of cardiovascular disease progression. *Biol Med* 2015; 7: BM-095-15.
- Dinesh KG, Arumugharaj K, Santhosh KD, et al. Prediction of cardiovascular disease using machine learning algorithms. *Proceedings of the 2018 International Conference on Current Trends towards Converging Technologies, ICCTCT 2018*, Article number: 8550857. 27. November 2018, Coimbatore, India.
- Ferreira De Moraes AC, Cassenote AJF, Leclercq C, et al. Resting heart rate is not a good predictor of a clustered cardiovascular risk score in adolescents: The HELENA study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0127530.
- Amnuel LYu, Orel VR, Travinskaya AG. The effect of vascular load and contractility of the heart on the formation of heart rate in athletes. *Sports medicine and studies of adaptation to physical activity. Scientific readings dedicated to the 80th birthday of prof. V.L. Karpman. RSUFK, Moscow* 2005; 21–5.
- Aizman RI, Aizman NI, Lebedev AV, Rubanovich VB. Methodology for the comprehensive assessment of the health of students in secondary schools. LLC Advertising and Publishing Company Novosibirsk, Novosibirsk, 2008.
- Nasledov AD. Mathematical methods of psychological research. Analysis and interpretation of data. *Rech Publishing House, St. Petersburg*, 2004.
- Apanasenko GL, Popova LA. Medical Valeology. *Feniks, Rostov-on-Don*, 2000.
- Baevsky RM, Kirillov OI, Kletsin SZ. Mathematical analysis of changes in heart rate during stress. *Nauka, Moscow*, 1984.

Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2020

Erstautoren: K. Huber¹, H. Drexler²

Koautoren: H. Alber³, J. Auer⁴, G. Delle Karth⁵, C. Ebenbichler⁶, P. Fasching⁷, S. Globits⁸, R. Hödl⁹, F. Hoppichler¹⁰, W. Lang¹¹, B. Ludvik¹², B. Metzler¹³, A. Podczek-Schweighofer¹⁴, F. X. Roithinger¹⁵, C. H. Saely^{2,16}, G. H. Schernthaner¹⁷, G. Silbernagel¹⁸, P. Siostrzonek¹⁹, W. S. Speidl²⁰, T. Stulnig²¹, H. Toplak²², A. Vonbank^{2,23}, T. Wascher²⁴, F. Weidinger²⁵, R. Zweiker²⁶ für das österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-C-Senkung

Kurzfassung: Die neuen Leitlinien der ESC zum „Management der Dyslipidämien: Lipidmodifikation zur Senkung des kardiovaskulären Risikos“ stehen im Vordergrund dieses „Update“ und sollen die Umsetzung der neuen Vorgaben in der klinischen Praxis erleichtern.

Schlüsselwörter: Dyslipidämie, ESC-Leitlinie, Lipidmodifikation, kardiovaskuläres Risiko

Abstract: Practical realization of ESC-Guidelines to reduce LDL-cholesterol. The new ESC guidelines for „The Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Car-

diovascular Risk“ stand in the foreground of this update and may help to realize these new specifications in clinical practice. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (2): 16–22.

Key words: Dyslipidemia, ESC-guidelines, lipid modification, cardiovascular risk

■ Einleitung

2017 erschien im *Journal für Kardiologie* der Beitrag „Praktische Umsetzungen der Richtlinien zur LDL-C-Senkung“ [1]. Seither wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären PCSK9-Inhibitor-Endpunktstudien ODYSSEY OUTCOMES, SPIRE I und II und FOURIER sowie eine Reihe von Subgruppenanalysen dieser Studien publiziert. Aufgrund dieser neuen Evidenz entschloss sich die European Society of Cardiology (ESC), zusammen mit der European Atherosclerosis Society (EAS), die Dyslipidämie-Guidelines von 2016 bereits 2019 zu erneuern und den üblichen 5-Jahres-Rhythmus zu verkürzen. Diese wurden anlässlich des Kongresses der ESC Anfang September 2019 in Paris präsentiert, wobei die LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Zielwerte aufgrund der überzeugenden Datenlage weitergesenkt wurden [2]. Die Guidelines überarbeiteten insbesondere die Empfehlung für Patienten mit sehr hohem Risiko.

Im vorliegenden Positionspapier sollen nun Neuerungen in der Beurteilung und Behandlung der Hypercholesterinämie im Lichte dieser Erkenntnisse diskutiert werden. Versäumnisse im Management der Hypercholesterinämie, die bereits in der vorangegangenen Publikation angesprochen wurden, bestehen zum Teil weiter, weshalb auch an dieser Stelle auf sie hingewiesen wird und mögliche Lösungsansätze präsentiert werden.

■ Labormethoden für LDL-C

Die häufigste Methode zur LDL-C-Abschätzung ist die Friedewald-Formel: $LDL-C = \text{Gesamt-Cholesterin} - HDL-C - \frac{1}{5} \times \text{Triglyzeride}$, alle Werte in mg/dl. Diese

Formel ist korrekt bis zu einem Triglyzeridwert von 400 mg/dl, schon ab einem Triglyzeridwert von 200 mg/dl sollte das Nicht-HDL-Cholesterin als Differenz von Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin berechnet werden. Die Zielwerte davon sind 30 mg/dl höher als jene des LDL-C. Diese Vorgangsweise ist in den Guidelines explizit empfohlen.

■ Substanzen zur LDL-C-Senkung

Die 3 wichtigsten Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen – Statine, Ezetimib und PCSK9-Hemmer – zur Senkung des LDL-Cholesterins für die Praxis sind evidenzbasiert. Tabelle 1 zeigt die zu erwartende LDL-C-Senkung in Abhängigkeit von der Intensität der Therapie [2].

Für alle drei Klassen von Lipidsenkern konnte in randomisierten, kontrollierten Studien der Nachweis erbracht werden, dass die Senkung des LDL-C zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität führt [3–5]. So führt eine Senkung des LDL-C um 39 mg/dl zu einer Reduktion von Myokardinfarkten um 21 % und zu einer Reduktion der Gesamtmortalität um 12 % [3].

Die Bedeutung des LDL-C-Ausgangswertes für die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und der Gesamtmortalität wurde in einer Meta-Analyse aus 34 Studien mit insgesamt mehr als 136.000 eingeschlossenen Patienten nachgewiesen. Dabei hat sich gezeigt, dass Patienten mit höheren LDL-C-Ausgangswerten (>100 mg/dl) besonders von einer intensiven LDL-C-Senkung profitieren [6].

Nachdruck aus *J Kardiologie* 2020; 27 (5): 181–7. Eingelangt am 13.02.2020; angenommen am 14.02.2020

Aus der ¹3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud PrivatUniversität, Medizinische Fakultät, Wien; ²VIVIT, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; ³Abt. f. Innere Med. u. Kardiologie, Klinikum Klagenfurt; ⁴Innere Medizin 1 mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, A. ö. KH St. Josef, Braunau; ⁵Abteilung f. Kardiologie, Krankenhaus Nord/ Klinik Floridsdorf, Wien; ⁶Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck; ⁷Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie, und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien; ⁸Herz-Kreislauf-Zentrum Groß Gerungs; ⁹SKA Rehabilitationszentrum St. Radekund für Herz-Kreislauferkrankungen; ¹⁰Interne Abteilung A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg; ¹¹Abteilung für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, KH der Barmherzigen Brüder Wien; ¹²1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Department für Nephrologie, Rudolfstiftung, Wien; ¹³Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Innsbruck; ¹⁴5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, SMZ Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ¹⁵II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Dialyse, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt; ¹⁶Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein und Innere Medizin I, LKH Feldkirch; ¹⁷Klin. Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien; ¹⁸Klin. Abt. f. Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz; ¹⁹Interne II: Kardiologie, KH der Barmherzigen Schwestern Linz; ²⁰Univ.-Klinik f. Innere Med. II, Klin. Abt. f. Kardiologie, Wien; ²¹3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; ²²Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz; ²³Innere Medizin I, LKH Feldkirch; ²⁴1. Medizinische Abt. A + Nephrologie, Wilhelminenspital, Wien; ²⁵2. Med. Abt. mit Kardiologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien; ²⁶Klin. Abt. für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer, Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Tabelle 1: Intensität der lipidsenkenden Therapie

Therapie	Durchschnittliche LDL-C-Reduktion
Moderat dosiertes Statin	~ 30 %
Hoch dosiertes Statin	~ 50 %
Hoch dosiertes Statin plus Ezetimib	~ 65 %
PCSK9-Inhibitor	~ 55 %
PCSK9-Inhibitor plus Statin	~ 75 %
PCSK9-Inhibitor plus Statin plus Ezetimib	~ 85 %

Aus den Effektivitätsdaten der einzelnen lipidsenkenden Therapien lässt sich bei Patienten, die bereits unter Therapie mit Statinen sind, auf deren LDL-C-Ausgangswert schließen (siehe Tabelle 2). Es ist jedoch zu beachten, dass es sich dabei um simplifizierte Schätzwerte gemäß aktuellen Fachinformationen und/oder Literatur handelt.

■ Endpunktstudien der PCSK9-Inhibitoren

Mit den beiden PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab stehen 2 hochpotente Substanzen (monoklonale Antikörper) zur Senkung des LDL-Cholesterins zur Verfügung. Meta-Analysen der Daten der ODYSSEY LONGTERM-Studie (mit Alirocumab) bzw. der OSLER-Analyse (mit Evolocumab) haben gezeigt, dass PCSK9-Hemmer in der Lage sind, kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren [7, 8]. Allerdings basierten diese Ergebnisse nicht auf adäquat statistisch gepowerten Patientenzahlen. Aus diesem Grunde wurden mit beiden Substanzen CV-Endpunktstudien durchgeführt, um die Langzeitwirkung hinsichtlich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse, aber auch die Langzeitsicherheit der Substanzen zu evaluieren (ODYSSEY OUTCOMES [9], FOURIER [10]). Ein dritter PCSK9-Hemmer, Bocucizumab, führte zu neutralisierenden Antikörpern, weshalb die SPIRE-Studien abgebrochen wurden, obwohl sie ebenfalls günstige Zwischenergebnisse hatten.

In die ODYSSEY OUTCOMES-Studie wurden insgesamt 18.924 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, welches 1 bis 12 Monate vor Studienbeginn auftrat (Index-Event) und einem LDL-Wert von ≥ 70 mg/dl eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen oder Placebo zusätzlich zu einer hochpotenten hoch dosierten 1× täglichen Statindosis von Atorvastatin (40/80 mg), Rosuvastatin (20/40 mg) oder gegebenenfalls der maximal verträglichen Statindosis. Im Verum-Arm wurde die Alirocumab-Dosis unter verblindeten Bedingungen soweit angepasst (i. e. auf 150 mg Alirocumab umgestellt), dass LDL-C-Zielwerte zwischen 25 und 50 mg/dl erreicht wurden. Nach 12 Monaten lag der durchschnittliche LDL-C-Wert in der Alirocumab- (+ Statin-) Gruppe bei 48 mg/dl, im Studienarm mit alleiniger Statin-Therapie hingegen bei 96 mg/dl. Nach 48 Monaten betrugen die erzielten Werte 53 mg/dl, respektive 103 mg/dl. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt, bestehend aus Tod durch KHK, nicht tödlichem Myokardinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem Schlaganfall sowie Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, trat im Alirocumab-Arm bei 12,5 % und in der Placebogruppe bei 14,5 % der Patienten auf ($p < 0,001$). Das bedeutet eine NNT („number needed to treat“) von 49 für 4 Jahre Therapie.

Dabei hatten Patienten mit einem Ausgangs-LDL-C ≥ 100 mg/dl im Vergleich zu jenen mit geringeren Ausgangswerten einen noch größeren absoluten Benefit von der Alirocumab-Therapie, was eine NNT von 16 bedeutet.

Eine präspezifizierte Analyse der ODYSSEY OUTCOMES-Studie hat gezeigt, dass die Gesamtanzahl an verhinderten nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen doppelt so hoch war wie an verhinderten Erstereignissen in ODYSSEY OUTCOMES (vgl. 190 Erstereignisse mit 385 totalen Ereignissen). Somit kann die reduzierte Gesamtereignisrate als umfassenderes Maß für die klinische Effektivität von Alirocumab bei ACS-Patienten gelten als die üblicherweise angegebene Rate an Erstereignissen [5].

Zu Evolocumab hat die FOURIER-Studie [11] bei mehr als 27.000 Patienten gezeigt, dass der PCSK9-Hemmer Evolocu-

Tabelle 2: Abschätzung des LDL-C-Ausgangswertes*

Wirkstoff	Dosierung (mg/Tag)						Faktor
	Atorvastatin	Fluvastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	
Hohe Statindosis	80 40				40 20		×2
Mittlere Statindosis	20 10	80	4 2	80 40	10 5	40 20	×1,67
Niedrige Statindosis		40 20	1	20 10		10	×1,33
Ezetimib/ Fibrate			alle				×1,25
Ionenaustauscher			alle				×1,1
Metabolismus (CYP450)	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9 (minimal)	CYP3A4 (minimal)	CYP2C9 (minimal)	CYP3A4	

*Simplifizierte Schätzwerte gemäß aktuellen Fachinformationen und/oder Literatur.

Berechnung: Aktueller LDL-C-Wert unter Therapie mal Faktor. Bei Kombinationstherapien die Faktoren multiplizieren (nicht addieren).

→ geschätzter LDL-C-Ausgangswert ohne Therapie. Dieser Wert ist patientenindividuell und kann sehr unterschiedlich sein.

mab „on-top“ der lipidsenkenden Maßnahmen (69 % Hochdosisstatin) zu einer 15%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris sowie koronare Revaskularisation) und zu einer 20%igen relativen Risikoreduktion des „key secondary endpoint“ (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) führt.

Subanalysen mit PCSK9-Hemmern haben bei Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt [12], Patienten mit mehreren Infarkten oder Diabetes [13, 14] sowie Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen [15, 16] gezeigt, dass diese besonders von der Behandlung mit dem PCSK9-Inhibitor profitieren, da deren absolut gesehenes Risiko höher ist. Zuletzt konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass bei diesen ACS-Patienten die Rate an ischämischen Insulten durch Alirocumab um ein Viertel gesenkt wurde, ohne dass hämorrhagische Insulte anstiegen. Dies ist ein starker Beweis, dass sehr niedriges LDL-C Insulte verhindert [17].

In beiden kardiovaskulären PCSK9-Hemmer-Endpunktstudien (ODYSSEY OUTCOMES und FOURIER) wurde das Prinzip „The lower, the better“ bestätigt. Mit dieser Erkenntnis sollte es in Zukunft leichter möglich sein, kardiovaskuläre Hoch- und Höchst-Risikopatienten einer adäquaten, „Guideline“-empfohlenen lipidsenkenden Therapie zuzuführen.

Durch „Mendelian Randomization“-Studies wurde zusätzlich bewiesen, dass LDL-C ein kausales Toxin für die Entstehung und Progression der Atherosklerose darstellt. Diese Erkenntnis ist ein weiterer Grund, LDL-C tiefer zu senken. Es gilt das Gesetz der lebenslangen Exposition der Arterienwand für LDL, je stärker und längerdauernd das Toxin einwirkt, umso schlechter; sehr ähnlich also wie die Quantifikation des Rauchens mittels „pack years“. Da das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, durch die kumulative Belastung mit LDL-C und anderen ApoB-enhaltenden Lipoproteinen mitbestimmt wird, ist der frühzeitige Beginn einer effektiven lipidsenkenden Therapie von essenzieller Bedeutung. Es gilt daher neben dem Prinzip „the lower, the better“ auch die

Tabelle 3: Zielwerte der ESC/EAS zur Behandlung der Hypercholesterinämie. Erstellt nach [2].

	Klasse	Evidenzlevel
Das LDL-Ziel für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko SCORE[†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≥ 10 %) Reduktion um min. 50 % UND < 55 mg/dl Dokumentierte atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD), klinisch oder eindeutig durch Bildgebung – Akutes Koronarsyndrom (ACS, Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris) – Koronare Revaskularisation (PCI) – Bypass (CABG) – andere arterielle Revaskularisationsverfahren – Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) – Periphere arterielle Verschlusskrankung (PAVK) – Signifikante Plaques (durch Bildgebung eindeutig dokumentiert**) Diabetes mit Endorganschaden*** oder mit zumindest 3 großen, weiteren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie oder Dyslipidämie) Langjähriger (> 20 Jahre) Typ-1-Diabetes mit frühem Beginn in der Kindheit (zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr) Schwere chronische Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) Familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit ASCVD oder einem anderen großen Risikofaktor SCORE ≥ 10 %	I	A
Das LDL-Ziel für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko**** SCORE[†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≥ 5 %); Framingham^{††} (10-Jahresrisiko > 20 %) Reduktion um min. 50 % UND < 70 mg/dl Deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren (z. B. Triglyzeride > 310 mg/dl, LDL-C > 190 mg/dl oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg) FH ohne andere große Risikofaktoren Diabetes ohne Endorganschaden***, mit Diabetesdauer ≥ 10 Jahren oder einem weiteren zusätzlichen Risikofaktor. Mittelgradige chronische Nierenerkrankung (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) SCORE ≥ 5 % und < 10 %	I	A
Das LDL-Ziel für Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko SCORE[†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≥ 1 % und ≤ 5 %) < 100 mg/dl Junge Diabetiker (Typ I < 35 Jahre, Typ II < 50 Jahre) mit Diabetesdauer < 10 Jahren, ohne weitere Risikofaktoren SCORE ≥ 1 % und < 5 %	IIa	A
Das LDL-Ziel für Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko SCORE[†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≤ 1 % und ≤ 5 %) < 116 mg/dl Junge Diabetiker (Typ I < 35 Jahre, Typ II < 50 Jahre) mit Diabetesdauer < 10 Jahren, ohne weitere Risikofaktoren SCORE < 1 %	IIb	A

* ohne lipidsenkende Therapie; ** z. B. Koronarangiographie, CT-Scan als Mehrgefäße Koronarerkrankung mit 2 großen Koronargefäßen mit > 50 % Stenosegrad; ***Endorganschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie; **** alle anderen Diabetiker (bei jungem Typ 1: auch moderates/niedriges Risiko möglich); † SCORE basiert auf den Daten von 12 europäischen Kohortenstudien mit insgesamt mehr als 205.000 Teilnehmern und gibt Aufschluss über das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko, gerechnet auf 10 Jahre bzw. bis zum 60. Lebensjahr [Conroy RM et al., Eur Heart J 2003; 24: 987–1003]. †† Die Framingham-Tabellen basieren auf Daten der Framingham-Heart-Studie mit rund 5000 Teilnehmern und liefern eine Abschätzung des absoluten KHK-Risikos über einen Zeitraum von 10 Jahren (bezogen auf die Endpunkte tödlicher/nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie plötzlicher Herztod [Wilson PW et al., Circulation 1998; 97: 1837–47]).

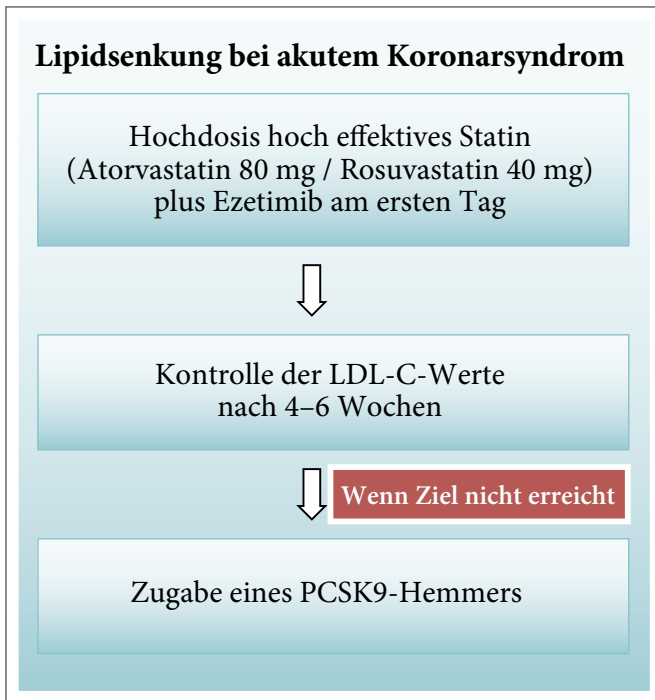


Abbildung 1: Lipidsenkung bei akutem Koronarsyndrom.
© Die Autoren

Prinzipien „the earlier, the better“ bzw. „the longer, the better“ zu berücksichtigen.

■ NEU: LDL-C < 55 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko

Aufgrund der starken Evidenz durch die neuen CV-Endpunktstudien IMPROVE-IT, FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES war es notwendig, die LDL-C-Zielwerte zu senken: Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) der aktualisierten Ausgabe von 2019 empfehlen ein je nach CV-Risiko adaptiertes Vorgehen mit entsprechenden, neuen LDL-C-Zielwerten [2]. So liegt der LDL-C-Zielwert für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko nun bei < 55 mg/dl UND es ist zuerst eine Reduktion um mindestens 50 % vom unbehandelten LDL-Ausgangswert anzustreben (Tab. 3). Ein sehr hohes Risiko haben Patienten mit dokumentierter atherosklerotisch-kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), FH-Patienten mit ASCVD oder in der Primärprävention mit zusätzlichem großem Risikofaktor. Alle Diabetes-Patienten mit Endorganschaden (alleine Mikroalbuminurie genügt!) gelten als Menschen mit sehr hohem Risiko, auch Patienten mit lange bestehendem und früh aufgetretenem Diabetes mellitus Typ I oder mit Endorganschäden sowie Patienten mit schwerer, chronischer Niereninsuffizienz.

Erreichen Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko den LDL-Wert < 55 mg/dl trotz maximal dosierten Statinen in der Kombination mit Ezetimib nicht, so ist die Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen (Empfehlungsgrad IA). Diese Empfehlung basiert auf den Daten der FOURIER- (Evolocumab) [11] und ODYSSEY OUTCOMES-Studie (Alirocumab) [9].

Für Patienten mit einer ASCVD und einem weiteren vaskulären Ereignis innerhalb von 2 Jahren (Re-Event), das trotz ma-

ximal tolerierter Statin-basierter Therapie aufgetreten ist, wird ein LDL-C < 40 mg/dl empfohlen.

Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist der Zielwert < 70 mg/dl. Dazu zählen etwa Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (ohne ASCVD), Diabetiker ohne Endorganschaden und Diabetesdauer über 10 Jahren oder zusätzlichem Risikofaktor oder Patienten mit mittelschwerer chronischer Niereninsuffizienz.

Bei moderatem Risiko empfehlen die ESC/EAS-Guidelines ein LDL-C < 100 mg/dl und selbst Patienten mit geringem Risiko sollten ein LDL-C von < 116 mg/dl unterschreiten.

Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird, unabhängig vom LDL-C-Wert, die Gabe eines hochpotenten Statins in Höchstdosis 1–4 Tage nach dem CV-Ereignis empfohlen. Nach 4–6 Wochen sollte eine LDL-C-Kontrolle erfolgen. Ist das LDL-C-Ziel von < 55 mg/dl trotz hoch dosiertem Statin plus Ezetimib nicht erreicht, wird die Gabe eines PCSK9-Inhibitors empfohlen. Bei Hochrisikopatienten mit Akut-PCI oder elektiver PCI wird eine Vorbehandlung, sprich „loading“, mit hochpotenten Statinen empfohlen [2].

Viele nationale und internationale Experten empfehlen, noch im Krankenhaus die Statintherapie mit Ezetimib zu kombinieren (Abb. 1) und nicht erst in einem weiteren Schritt Ezetimib zu ergänzen. Dies ist in vielen österreichischen Zentren bereits erprobt, derzeit aber nicht Teil der ESC/EAS-Leitlinien. Ein neues Positionspapier der ESC folgt dieser Strategie [18], vor allen aus Gründen der besseren Adhärenz und früheren Erreichbarkeit der Zielwerte. Sowohl ESC als auch EAS haben Task Forces gebildet, welche die praktischen Aspekte der Implikationen und Implementierung ihrer Guidelines weiter präzisieren sollen.

■ „The higher the risk, the lower the LDL-C“

Das Prinzip „the lower, the better“, derzeit zumindest bis hinab zu LDL-C-Werten von 40 mg/dl, leitet sich aus den Ergebnissen verschiedener Studien ab und entspricht den Normwerten von Neugeborenen oder von extrem gesund ernährten Bevölkerungskollektiven [19–21].

Über die klinischen Auswirkungen extrem niedriger LDL-C-Werte (< 25 mg/dl) ist nur wenig bekannt. Aus Sicht der Autoren spricht jedoch nichts für eine Änderung der lipidsenkenden Therapie, wenn derart niedrige LDL-C-Werte erreicht werden. In den aktuellen, amerikanischen Guidelines der American Heart Association (AHA), die im November 2018 erschienen sind, wird hingegen bei Erreichen von LDL-C-Werten < 25 mg/dl unter Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor in 2 aufeinanderfolgenden Messungen eine klinische Einschätzung empfohlen, ob die lipidsenkende Therapie de-intensiviert werden soll, da die Langzeit-Sicherheit derart niedriger LDL-C-Spiegel unbekannt ist [22]. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Messgenauigkeit bzw. die Berechnungsgenauigkeit so niedriger LDL-C-Werte nicht gut ist.

Nicht zuletzt konnte nachgewiesen werden, dass eine intensive LDL-C-Senkung sowohl mit Statinen als auch PCSK9-Inhibi-

toren auf Werte < 70 mg/dl zu einem Rückgang des Plaque-Volumens bzw. zu einer Änderung der Plaquekomposition führen kann [23–28].

■ Was bringt die Zukunft?

Die Senkung des LDL-C hat sich also als eine ideale Intervention zur Prävention und Therapie der Atherosklerose erwiesen. Daher sind derzeit die meisten Entwicklungen auf eine weitere Senkung des LDL-C fokussiert. Das Prinzip ist die Senkung des intrazellulären Cholesterins, dies führt zu erhöhter Zahl von LDL-Rezeptoren, wodurch mehr LDL aus dem Blut in die Gewebe (hauptsächlich in die Leber) aufgenommen werden.

Bempedoinsäure blockiert die Cholesterinsynthese auf einer früheren Stufe als die Statine. Die Wirkungsstärke ist etwa in der Größenordnung von Ezetimib, ca. 20 % Senkung des LDL-C. Die Sicherheit ist gut belegt [30]. Outcome-Studien laufen. Das beste Einsatzgebiet könnte Statintoleranz werden, aber auch Kombination mit Statinen und ev. Ezetimib (orale 3-fach-Kombinationstherapie).

Die Hemmung von PCSK9 ist nicht nur mit Antikörpern möglich. Viele andere Ansätze werden geprüft mit der Hoffnung, billigere und vielleicht orale Therapien zu ermöglichen. Inclisiran ist eine „small interfering“ RNA gegen die PCSK9 – RNA, sehr wirksam (ca. 60 % Senkung von LDL-C) und bisher sicher (ORION1). Die Substanz muss nur 2× pro Jahr s.c. injiziert werden. Inclisiran wird in der ORION 4-Outcome-Studie geprüft.

■ LDL-C-Zielwerterreichung optimierbar

Trotz nachgewiesener Vorteile einer konsequenten LDL-C-Senkung werden die empfohlenen Zielwerte oftmals nicht erreicht. So hat die DYSIS-II-Studie, in welcher die Daten von weltweit 10.661 Patienten, davon 6794 mit stabiler KHK und 3867 mit akutem Koronarsyndrom, eingegangen sind, gezeigt, dass nur 29,4 % der Patienten mit stabiler KHK und 18,9 % mit akutem Koronarsyndrom das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl erreichten [30]. Auffallend daran ist, dass Frauen weniger intensive lipidsenkende Therapien erhielten und daher auch zu einem (noch) geringeren Prozentsatz die LDL-C-Zielwerte erreichten als Männer.

Einen ähnlichen Befund erbrachte auch die Auswertung der Daten des EUROASPIRE-V-Registers, in das die Daten von mehr als 8000 Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie nach einem kardiovaskulären Ereignis eingegangen sind [31]. 84 % der Patienten hatten in diesem Register eine LDL-C-senkende Therapie erhalten, trotzdem erreichten nur 32 % den LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl. Die Autoren der Publikation schließen, dass ein Großteil der Patienten einen ungesunden Lebensstil mit Rauchen, ungesunder Ernährung und wenig Bewegung führte, wodurch die kardiovaskulären Risikofaktoren zusätzlich negativ beeinflusst wurden. Darüber hinaus wurden neben den LDL-C-Zielwerten auch die Blutdruck- und Blutzucker-Ziele häufig nicht erreicht. Die kardiovaskuläre Prävention erfordert demnach moderne Strategien, die den medizinischen und kulturellen Gegebenheiten der betreffenden Länder angepasst sein muss.

■ Wie kann die Situation verbessert werden?

Bereits im vorhergehenden Konsensus-Statement aus dem Jahr 2017 [1] haben die Autoren folgende Maßnahmen zur Verbesserung der Situation vorgeschlagen:

- Vereinfachung und bundesweite Vereinheitlichung der Verschreibungs- und chefärztlichen Bewilligungs-Praxis.
- Bundesweite Standardisierung der Laborbefunde und klare Angabe der LDL-C-Zielwerte für die jeweiligen kardiovaskulären Risikogruppen.
- Verbessertes Entlassungsmanagement und Kommunikation der Wichtigkeit und Dringlichkeit des Erreichens der individuellen LDL-C-Zielwerte (Entlassungsbrief!).
- Lipidbestimmung alle 4–6 Wochen bis das LDL-C-Ziel erreicht wurde, sowie kassenseitige Übernahme der Laborkosten.
- Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, aber auch mit akuten peripheren oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen, müssen sofort mit hoch dosierten, hochpotenten Statinen (Atorvastatin 40/80 mg bzw. Rosuvastatin 20/40 mg) versorgt werden.
- Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollte sofort nach Ereignis mit einer Kombinationstherapie aus hochpotentem Statin und Ezetimib begonnen werden. Wenn das LDL-C-Ziel innerhalb von 4–6 Wochen nicht erreicht wird, soll zusätzlich ein PCSK9-Inhibitor gegeben werden.
- Viele Ärzte haben noch Bedenken gegen zu starke LDL-C-Senkung („nicht gleich übertreiben“). Dem liegt das Hausverstands-Argument zugrunde, dass auch bei Senkung von Blutdruck und Blutzucker „allzuviel ungesund“ ist. Hier bedarf es intensiver Fortbildung. Niedere Blutzucker- und Blutdruckwerte sind als gefährlich erkannt; gesundheitliche Folgen von zu wenig LDL-C durch Therapie sind nicht bekannt. Das Konzept des Toxins bringt LDL-C in Parallele zum Rauchen (s.o.)

■ Zusammenfassung

Erhöhtes LDL-C ist ein wesentlicher kausaler Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose und für kardiovaskuläre Ereignisse. Insbesondere bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine rasche LDL-C-Senkung innerhalb von 1–3 Monaten essenziell für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, da dies ein sehr gefährdeter Zeitraum für neuerliche Events ist („vulnerable“ Phase für Plaques). Diese Gefährdung ist auch in den neuen ESC/EAS 2019 Dyslipidämie-Leitlinien zumindest nach weiterem Event insoweit betont, dass Patienten mit einem zweiten Event innerhalb von 2 Jahren noch tiefere LDL-C-Zielwerte von < 40 mg/dl erreichen sollen. Für Patienten mit sehr hohem CV-Risiko, z. B. nach akutem Koronarsyndrom, gilt der LDL-Zielwert von < 55 mg/dl. Es gelten die Prinzipien „The lower, the earlier – the longer, the better“, wobei internationale Guidelines Statine, Ezetimib und bei fehlender Zielwerterreichung zusätzlich den Einsatz von PCSK9-Hemmern fordern.

Ziel sei es, das Bewusstsein für die Wichtigkeit um die Zielwerterreichung unter Einsatz aller verfügbaren Therapieoptionen zu verstärken, um die LDL-C-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken. Eine Änderung der Österreich-spezifischen

Erstattungsrichtlinien für den Einsatz von PCSK9-Hemmern bei Hochrisiko-Patienten verbunden mit einer Erweiterung der Verordnungspraxis (es sollten nicht nur, wie bisher, Endokrinologen, sondern unbedingt auch Kardiologen und Neurologen verordnen dürfen) wird ein weiterer wichtiger Schritt auf diesem Wege sein.

■ Acknowledgements

Kurt Huber und Heinz Drexel haben zu dieser Publikation zu gleichen Anteilen als Erstautoren beigetragen. Dieser Experten-Bericht wurde durch einen „non-restricted grant“ von Sanofi unterstützt.

■ Interessenkonflikt

H. Alber: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi und MSD; J. Auer: Sprecherhonorar und Advisor für Amgen und Sanofi; P. Fasching: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; S. Globits: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Sanofi, Amgen, MSD; K. Huber: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Astra Zeneca, MSD, Pfizer und Sanofi; W. Lang: eingeladen bei Advisory Boards für Amgen und Sanofi; B. Ludvik: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; F. Hoppichler: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; H. Toplak: Vortrags- und Beraterstätigkeit für Amgen, Daiichi Sankyo, MSD, Mylan, Sanofi; T. Wascher: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; R. Zweiker: Advisor und Sprecher für Sanofi und Amgen; H. Drexel, R. Hödl, B. Metzler, A. Podczek-Schweighofer, F. Weidinger: keiner

FACTBOX

Konkrete Beispiele zur Optimierung der Lipidsenkung

Folgende Maßnahmen sind Vorschläge, wie Lipidsenkungsstrategien optimiert werden können:

- Definieren Sie das kardiovaskuläre Risiko Ihrer Patienten.
- Halten Sie sich an die angegebenen Zielwerte (Tab. 3).
- Starten Sie am ersten Tag nach akuten kardiovaskulären Ereignissen (sehr hohes Risiko) mit hochpotenten Statinen in der Höchstdosis ohne Kontrolle der Lipidwerte (weil LDL-C-Werte im akuten Krankheitsbild sehr häufig falsch zu niedrig sind bzw. weil ohnedies die Prinzipien „The lower, the better“ und „The earlier, the better“ gelten sollten).
- Kontrollieren Sie die LDL-C-Werte erstmals nach 3–6 Wochen bei Patienten mit sehr hohem Risiko, sonst nach 6–8 Wochen. Die LDL-C-Bestimmung muss dabei nicht nüchtern erfolgen [32].
- Kombinieren Sie Statine und Ezetimib gemäß der Dual-lipid-lowering therapy (DULT) von Anfang an, um das LDL-C-Ziel mit höherer Wahrscheinlichkeit und rascher zu erreichen (Abb. 1).
- Dokumentieren Sie die verabreichten lipidsenkenden Medikamente und deren Dosierung.
- Reduzieren Sie nach Erreichen bzw. nach Unterschreiten der Zielwerte nicht die Dosis der/des lipidsenkenden Medikamente(s), es sei denn, Nebenwirkungen zwingen Sie dazu.
- Setzen Sie die lipidsenkende Therapie nach Zielwerterreichung keinesfalls ab. Bei stationärer Aufnahme ist ein diesbezüglicher Vermerk im Entlassungsbrief sinnvoll.
- Sollte eine Statin-Unverträglichkeit festgestellt werden, stehen weitere Therapieoptionen mit Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung.
- Erklären Sie Ihren Patienten, dass sie nur durch konsequente lipidsenkende Therapie das Fortschreiten der Atherosklerose und damit einen möglichen Herzinfarkt bzw. weiteres kardiovaskuläres Ereignis verhindern können. Atherosklerose ist eine progressive Erkrankung, deren Fortschreiten mit Statinen zum Stillstand gebracht werden kann.
- Klären Sie Ihre Patienten darüber auf, dass Statine gut verträgliche und sichere Medikamente sind und während der Einnahme auftretende muskuläre Symptome nicht in kausalem Zusammenhang mit der Therapie stehen müssen, sondern auch andere Ursachen haben können und immer zu hinterfragen sind (exzessiver oder neu gestarteter Sport?) [33]. Muskelkrämpfe sind keine Statin-Nebenwirkungen, proximale (i. e. Oberarme, Oberschenkel) Muskelschwäche bzw. -schmerzen hingegen schon.
- Eine Deeskalation der Therapie ist selbst bei sehr niedrigen LDL-C-Werten nicht erforderlich, da die wissenschaftlichen Daten bis jetzt keine Sicherheitssignale zeigten [12] und tiefe LDL-C-Werte sogar zu einem weiteren Rückgang der atherosklerotischen Last führen können [27].

Erstattungsregeln für PCSK9-Inhibitoren, Monatspackung à 2 Fertigpens

- Primäre Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach akutem kardiovaskulärem Ereignis (diagnostisch gesicherte KHK/PAVK/ischämischer Insult).
- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich.
- Professionelle Ernährungsberatung, Blutdruckkontrolle, HbA_{1c} < 8,0 %, angestrebte Tabakrauchabstinenz
- LDL-C < 100 mg/dl nicht erreicht:
 - trotz 3-monatiger maximal verträglicher Therapie mit Atorvastatin oder Rosuvastatin in Kombination mit Ezetimib,
 - ODER bei Statinunverträglichkeit[†], Therapieversuche mit mehreren Statinen (jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin) und Ezetimib erfolgt

Diagnose, Erhebung der Familienanamnese und Erstverordnung durch ein spezialisiertes Zentrum von einem Facharzt für Innere Medizin mit dem Additivfach Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (siehe: www.erstattungskodex.at → „PCSK9-Hemmer, Zentren“).

Regelmäßige Kontrollen nur durch entsprechende Fachabteilungen, Zentren oder mit Fettstoffwechselstörungen erfahrene Fachärzte. Laborkontrolle 2–3 Monate nach Therapiebeginn mit Praluent®: LDL-C um mind. 40 % gesenkt bzw. LDL-C < 70 mg/dl.

[†]Statinunverträglichkeit gilt jedenfalls als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen (jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin) zu Myopathien mit Anstieg der CK $\geq 5 \times$ ULN führten oder eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

Textbausteine für die Begründung zur Statintherapie im Arztbrief/Patientenblatt**Infoblatt für Patienten**

Aufgrund meiner Vorerkrankungen und den bestehenden Risikofaktoren

muss mein LDL-Cholesterin-Zielwert mindestens: mg/dl unterschreiten.

Dieser Zielwert soll möglichst bald (nach Herzinfarkt innerhalb von 6 Wochen) erreicht werden und auch weiter erhalten bleiben.

Arztbrief

Nach akutem Koronarsyndrom ist das rasche und nachhaltige Erreichen des LDL-Cholesterin-Zielwertes laut ESC/EAS-Leitlinien 2019* von mindestens < 55 mg/dl unabdingbar. Eine effektive cholesterinsenkende Therapie mit einem hochpotenten Statin (z. B. Atorvastatin 40/80 mg oder Rosuvastatin 20/40 mg) plus Ezetimib wurde bereits begonnen.

Wir bitten um eine Lipidkontrolle 4–6 Wochen nach Entlassung. Sollte der LDL-Cholesterin-Zielwert von < 55 mg/dl nicht erreicht werden oder eine Statin-Unverträglichkeit auftreten, bitten wir um Vorstellung in der Lipidambulanz zur Einleitung der Therapie mit einem PCSK9-Hemmer. Die gesamte Therapie ist auch nach Erreichen des Zielwerts dauerhaft beizubehalten, d. h. wird weder abgesetzt noch verringert/titriert.

*Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.

Literatur:

- Huber K, Drexel H, Alber H, et al. Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2017. J Kardiol 2017; 5-6: 1–7.
- Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–97.
- Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 387–96.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1566–79.
- Lipinski MJ, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2016; 37: 536–45.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 40–51.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–107.
- Sabatine MS, et al. Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial. Am Heart J 2016; 173: 94–101.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713–22.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. Circulation 2018; 138: 756–66.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 618–28.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 941–50.
- Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1167–76.
- Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER Trial. JAMA Cardiol 2019; 4: 613–9.
- Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation 2019; 140: 2054–62.
- Drexel H, Coats AJS, Spoletini I, et al. ESC Position paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: barriers to be overcome. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020; 6: 115–21.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425–35.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–504.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1411–6.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 3168–209.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 495–507.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–80.
- Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al.; ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008; 117: 2458–66.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Anti-atherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from study of coronary atheroma by intravascular ultrasound: Effect of rosuvastatin versus atorvastatin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 2465–72.
- Puri R, Nissen SE, Somaratne R, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: rationale and design of global assessment of plaque regression with a PCSK9 antibody as measured by intravascular ultrasound (GLAGOV). Am Heart J 2016; 176: 83–92.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 2373–84.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med 2019; 380: 1022–32.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. Atherosclerosis 2017; 266: 158–66.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al.; EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Eur J Prev Cardiol 2019; 26: 824–35.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points: a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016; 37: 1944–58.
- Vonbank A, Drexel H, Agewall S, et al. Reasons for disparity in statin adherence rates between clinical trials and real-world observations: a review. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018; 4: 230–6.

■ Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization

Bonaca MP et al. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004.

Abstract

Background: Patients with peripheral artery disease who have undergone lower-extremity revascularization are at high risk for major adverse limb and cardiovascular events. The efficacy and safety of rivaroxaban in this context are uncertain.

Methods: In a double-blind trial, patients with peripheral artery disease who had undergone revascularization were randomly assigned to receive rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus aspirin or placebo plus aspirin. The primary efficacy outcome was a composite of acute limb ischemia, major amputation for vascular causes, myocardial infarction, ischemic stroke, or death from cardiovascular causes. The principal safety outcome was major bleeding, defined according to the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) classification; major bleeding as

defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) was a secondary safety outcome.

Results: A total of 6564 patients underwent randomization; 3286 were assigned to the rivaroxaban group, and 3278 were assigned to the placebo group. The primary efficacy outcome occurred in 508 patients in the rivaroxaban group and in 584 in the placebo group; the Kaplan-Meier estimates of the incidence at 3 years were 17.3% and 19.9%, respectively (hazard ratio, 0.85, 95% confidence interval [CI], 0.76 to 0.96; $P = 0.009$). TIMI major bleeding occurred in 62 patients in the rivaroxaban group and in 44 patients in the placebo group (2.65% and 1.87%; hazard ratio, 1.43; 95% CI, 0.97 to 2.10; $P = 0.07$). ISTH major bleeding occurred in 140 patients in the rivaroxaban group, as compared with 100 patients in the

placebo group (5.94% and 4.06%; hazard ratio, 1.42; 95% CI, 1.10 to 1.84; $P = 0.007$).

Conclusions: In patients with peripheral artery disease who had undergone lower-extremity revascularization, rivaroxaban at a dose of 2.5 mg twice daily plus aspirin was associated with a significantly lower incidence of the composite outcome of acute limb ischemia, major amputation for vascular causes, myocardial infarction, ischemic stroke, or death from cardiovascular causes than aspirin alone. The incidence of TIMI major bleeding did not differ significantly between the groups. The incidence of ISTH major bleeding was significantly higher with rivaroxaban and aspirin than with aspirin alone. (Funded by Bayer and Janssen Pharmaceuticals; VOYAGER PAD ClinicalTrials.gov number, NCT02504216.).

Kommentar

Bereits in der 2018 publizierten PAVK-Subgruppe der COMPASS-Studie (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) zeigten sich positive Ergebnisse für die Kombination aus niedrig-dosiertem Rivaroxaban plus Aspirin in Hinblick auf extremitätenbezogene und kardiovaskuläre Ereignisse. Dieses Signal für einen Nutzen der antithrombotischen Kombinationstherapie bestätigte sich jetzt in den Ergebnissen der VOYAGER-PAD-Studie bei Patienten mit PAVK nach peripherer Revaskularisation bei allerdings erhöhter Blutungsrate. Insbesondere konnte eine Reduktion von akuten Extremitäten-Ischämien durch Addition von Rivaroxaban erzielt werden.

■ Praxisrelevanz

Eine antithrombotische Kombinationstherapie bestehend aus niedrig-dosiertem Rivaroxaban plus Aspirin kann extremitätenassoziierte adverse Ereignisse nach endovaskulärer und chirurgischer peripherer Revaskularisation verhindern. Unklar ist weiterhin die optimale Strategie in Hinblick auf eine zusätzlich notwendige Therapie mit Clopidogrel, da insbesondere eine Tripletherapie mit erhöhtem Blutungsrisiko vergesellschaftet ist.

■ Mortality and paclitaxel-coated devices: An individual patient data meta-analysis

Rocha-Singh KJ, et al. *Circulation* 2020; [E-pub ahead of print].

Abstract

Background: Paclitaxel-containing devices (PTXD) significantly reduce reintervention in patients with symptomatic femoropopliteal peripheral artery disease (PAD). A recent aggregate-data meta-analysis reported increased late mortality in PAD patients

treated with PTXD. We performed an individual patient data (IPD) meta-analysis to evaluate mortality.

Methods: Manufacturers of FDA approved and commercially available devices in the United States provided de-identified IPD for independent ana-

lysis. Cox proportional hazards one-stage meta-analysis models using intention-to-treat (ITT) methods were used for the primary analysis. A secondary analysis of additionally recovered missing vital status data was performed. The impact of control crossover to PTXD,

cause-specific mortality and drug dose-mortality were assessed.

Results: 2,185 subjects and 386 deaths from eight PTXD trials with 4-year median follow-up were identified. The primary analysis indicated a 38% (95% confidence interval [CI], 6% to 80%) increased relative mortality risk, corresponding to 4.6% absolute increase, at 5 years associated with PTXD use. Con-

trol and treatment arm loss to follow-up and withdrawal were 24% and 23%, respectively. With inclusion of recovered vital status data the excess relative mortality risk was 27% (95% CI, 3% to 58%). This observation was consistent across various scenarios, including as-treated analyses, with no evidence of increased risk over time with PTXD. Mortality risk tended to be increased

for all major causes of death. There were no subgroup differences. No drug dose mortality association was identified.

Conclusions: This IPD meta-analysis, based on the most complete available data set of mortality events from PTXD randomized controlled trials, identified an absolute 4.6% increased mortality risk associated with PTXD use.

Kommentar

Im Rahmen der hier vorgestellten Meta-Analyse wurden aktualisierte, individuelle Patientendaten von randomisierten Studien verwendet, um das Paclitaxel-Mortalitätssignal nach femoropoplitealen Interventionen zu untersuchen. Auch in dieser Analyse wurde das erhöhte Sterblichkeits-Risiko bestätigt, auch wenn die relative Risiko-Erhöhung deutlich geringer war als in der Ende 2018 publizierten Katsanos Meta-Analyse aus einem aggregierten Datensatz.

Praxisrelevanz

Auch die Publikation dieser aktualisierten Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten kann die weiterhin unklare Situation in Bezug auf das Paclitaxel-Mortalitätssignal nach femoropoplitealen Interventionen nicht klären. Es bleibt die Divergenz zwischen den Ergebnissen aus randomisierten Studien versus Kohortenstudien, die keinen Hinweis auf eine erhöhte Mortalität durch die Verwendung Paclitaxel-freisetzender Ballone und Stents zeigten.

■ Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: Role of Lipoprotein(a) and modification by Alirocumab: Prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial

Schwartz GG, et al. *Circulation* 2020; 141: 1608–17.

Abstract

Background: Patients with acute coronary syndrome are at risk for peripheral artery disease (PAD) events and venous thromboembolism (VTE). PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors reduce lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. Our objective was to ascertain whether PCSK9 inhibition reduces the risk of PAD events or VTE after acute coronary syndrome, and if such effects are related to levels of lipoprotein(a) or LDL-C.

Methods: This was a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome), which was conducted in 18 924 patients with recent acute coronary syndrome on intensive or maximum-tolerated statin treatment who were randomized to the PCSK9 inhibitor alirocumab or placebo. In a prespecified analysis, PAD

events (critical limb ischemia, limb revascularization, or amputation for ischemia) and VTE (deep vein thrombosis or pulmonary embolism) were assessed. LDL-C was corrected (LDL-C_{corrected}) for cholesterol content in lipoprotein(a).

Results: At baseline, median lipoprotein(a) and LDL-C_{corrected} were 21 and 75 mg/dL, respectively; with alirocumab, median relative reductions were 23.5% and 70.6%, respectively. PAD events and VTE occurred in 246 and 92 patients, respectively. In the placebo group, risk of PAD events was related to baseline quartile of lipoprotein(a) ($P_{\text{trend}} = 0.0021$), and tended to associate with baseline quartile of LDL-C_{corrected} ($P_{\text{trend}} = 0.06$); VTE tended to associate with baseline quartile of lipoprotein(a) ($P_{\text{trend}} = 0.06$), but not LDL-C_{corrected} ($P_{\text{trend}} = 0.85$). Alirocumab reduced risk of PAD events (hazard ratio [HR], 0.69 [95% CI, 0.54–0.89];

$P = 0.004$), with nonsignificantly fewer VTE events (HR, 0.67 [95% CI, 0.44–1.01]; $P = 0.06$). Reduction in PAD events with alirocumab was associated with baseline quartile of lipoprotein(a) ($P_{\text{trend}} = 0.03$), but not LDL-C_{corrected} ($P_{\text{trend}} = 0.50$). With alirocumab, the change from baseline to Month 4 in lipoprotein(a), but not LDL-C_{corrected}, was associated with the risk of VTE and the composite of VTE and PAD events.

Conclusions: In statin-treated patients with recent acute coronary syndrome, risk of PAD events is related to lipoprotein(a) level and is reduced by alirocumab, particularly among those with high lipoprotein(a). Further study is required to confirm whether risk of VTE is related to lipoprotein(a) level and its reduction with alirocumab.

Registration: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT01663402.

Kommentar

Bereits eine frühere Analyse aus der ODYSSEY-Outcome-Studie konnte zeigen, dass der PCSK-9-Inhibitor Alirocumab in klinisch relevantem Ausmaß auch Lp(a) – unabhängig von der LDL-Abnahme – senkt und so zur Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate beiträgt. In dieser Analyse wurde dieser Benefit nun auch auf die Reduktion von PAVK-spezifischen Ereignissen erweitert.

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

Praxisrelevanz

Deutlich erhöhte Lp(a)-Spiegel sind ein relevanter Risikofaktor für das Auftreten und den prognostisch ungünstigen Verlauf einer PAVK. Eine Behandlung mit dem PCSK-9-Inhibitor Alirocumab könnte sich gerade bei Patienten mit hohen Ausgangs-Lp(a)-Spiegeln positiv auf die Prognose auswirken. Allerdings handelt es sich bei dieser Analyse nur um eine sekundäre Auswertung der ODYSSEY-Outcome-Studie, bislang gibt es kein speziell Lp(a)-senkendes Medikament auf dem Markt.



1407 WEITERE MOMENTE MIT OMA

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

Behandlung von tiefer Venenthrombose und Pulmonalembolie und Prophylaxe von rezidivierender tiefer Venenthrombose und Pulmonalembolie bei Erwachsenen.¹

¹ Fachkurzinformation siehe Seite 30

PP-XAR-AT-0168-1-2020-05

Xarelto®
rivaroxaban

Vorhofflimmern und Schlaganfall – eine kardiologisch-neurologische Herausforderung

I. Hoch

Das Lebenszeitrisko für einen Schlaganfall beträgt derzeit weltweit 25 % [1]. Während vor 20 Jahren nur jeder sechste Mensch irgendwann im Lauf seines Lebens einen Schlaganfall erleiden musste, ist es heute also bereits jeder vierte, und aufgrund der steigenden Lebenserwartung gehen Experten inzwischen davon aus, dass im Laufe dieses Jahrzehnts das weltweite Lebenszeitrisko sogar auf 30 % steigen wird.

In einem ähnlich hohen Bereich bewegt sich auch das Risiko, im Laufe des Lebens an Vorhofflimmern (VHF) zu erkranken, was wiederum einen guten Teil zum erhöhten Schlaganfallrisiko beiträgt – ein Wechselspiel zwischen einer kardiologischen und einer neurologischen Erkrankung: Unter diesem Gesichtspunkt stand ein Symposium* beim 22. Kardiologie-Kongress Innsbruck.

■ VHF-Screening – Methoden und Nutzen

PD Dr. Markus Stühlinger, Univ.-Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie – Tirol Kliniken Innsbruck, fokussierte seinen Vortrag auf das Screening für subklinisches (asymptomatisches) Vorhofflimmern. Subklinisches VHF ist ein sehr häufiges Problem, das vom Patienten nicht wahrgenommen wird, aber ebenfalls mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht [2]. Die ESC empfiehlt daher für alle Patienten über 65 Jahre ein „opportunistisches“ Screening mittels Pulsmessung oder EKG [3]. Bei Patienten über 75 Jahre oder mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall kann gemäß ESC sogar ein systematisches Screening in Betracht gezogen werden. Die schwedische STROKESTOP-Studie [4], in der mehr als 7000 ältere Personen (75–76 Jahre)

über einen Zeitraum von 2 Wochen selbst ein 1-Kanal-EKG aufzeichneten, ergab bei 3 % der Teilnehmer ein zuvor unbekanntes Vorhofflimmern. Haupt-Risikofaktoren für das Vorhandensein von VHF waren Herzinsuffizienz, ein Schlaganfall in der Vorgeschichte, Diabetes und eine arterielle Hypertonie.

Die Screening-Methoden mittels EKG, erklärte PD Stühlinger, würden laufend verbessert, indem die Geräte immer einfacher und kleiner und somit länger getragen oder häufiger benutzt würden (z. B. Daumen- oder Patch-EKGs). Smartphone-Apps und Smartwatches ermöglichen das Erkennen unregelmäßiger Pulswellen und weisen den Nutzer auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Vorhofflimmern hin. Moderne Smartwatches können nach Erkennung von Puls-Unregelmäßigkeiten sogar bereits ein 1-Kanal-EKG aufzeichnen.

Wesentlich aufwendiger ist die Implantation eines Loop-Recorders. Damit könne VHF aber sehr zuverlässig erkannt werden, die Datenübertragung erfolgt heutzutage telemedizinisch (z. B. mittels eines Smartphones).

Noch nicht ganz geklärt sei, erläutert PD Stühlinger in seinem Vortrag, wie bei Patienten, deren VHF mit nicht-traditionellen Screening-Methoden detektiert wurde, das Schlaganfallrisiko ermittelt werden kann – und ab welchem Risiko ein solcher Patient eine orale Antikoagulation (OAK) erhalten sollte, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erzielen. Für Patienten, deren implantierter Schrittmacher ein VHF aufgezeichnet hat, würden Daten darauf hindeuten, dass das Schlaganfallrisiko schon bei einer VHF-Dauer von 6 Minuten erhöht sei [3]. Der Grenzwert zur Einleitung einer oralen Antikoagulation liege hier vermutlich bei einer Dauer von mehreren Stunden. Der genaue Grenzwert werde derzeit in Studien untersucht. Wichtig sei dazu noch, dass es keinen guten zeitlichen Zusammenhang

zwischen einer konkreten VHF-Episode und einem Schlaganfall gibt, sodass es nicht ausreicht, nur nach Beginn einer VHF-Episode eine OAK einzuleiten.

Mit der Frage, ob die Detektion von undiagnostiziertem Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko senkt, beschäftigt sich auch die von BMS/Pfizer gesponserte GUARD-AF-Screening-Studie [5], für die aktuell Patienten rekrutiert werden (Abb. 1). Hier werden insgesamt 52.000 ältere (≥ 70 J.) Patienten in 2 Gruppen randomisiert, von denen eine über einen Zeitraum von 14 Tagen einem regelmäßigen Herzrhythmus-Screening mittels Patch-EKG unterzogen wird. Untersucht wird nach 24 Monaten der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Häufigkeit von Schlaganfällen bzw. Blutungen, die zur Hospitalisierung führen.

„Ich glaube, es gibt einen Stellenwert für Screening – denn auch wenn die Patienten es nicht spüren, ist eine gewisse Dauer und Menge von VHF mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Risikogruppen für Screening sind v. a. Personen mit Herzinsuffizienz, Diabetes und vorangegangenen Schlaganfall. Bis die neuen Techniken mit Patches und Smartphones validiert sind, werden die klassischen Methoden mit Pulsmessung und die Validierung mit EKG empfohlen. Loop-Rekorder sind sehr kostenintensiv, die Zukunft liegt daher sicherlich in den Smartphones“, so PD Dr. Stühlinger abschließend.

■ VHF-Detektion nach Schlaganfall

Nach einem akut aufgetretenen Schlaganfall ist es wichtig festzustellen, ob dem Geschehen ein Vorhofflimmern zugrunde liegt. **Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl**, Univ.-Klinik für Neurologie, Med. Universität Innsbruck, präsentierte dazu einen typischen Patientenfall.

Die 83-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand wurde mit Lähmung

*Quelle: „Der Vorhofflimmer-Patient: eine kardiologisch-neurologische Auseinandersetzung“, Symposium von Bristol-Myers Squibb und Pfizer im Rahmen des 21. Kardiologie-Kongresses Innsbruck, 06.03.2020

Objective:

- To determine if detection of undiagnosed atrial fibrillation (AF) in men and women ≥ 70 years of age reduces the risk of stroke compared to usual care.

Phase IV, prospective, parallel-assignment, open-label, randomized study in primary care practices

Randomization
N = ~ 52 000

AF detection intervention
(Zio® XT affixed to the chest)

No intervention: Usual Care
(no Zio® XT)

Study duration: 24 months

Primary Outcomes [Time frame: 24 months]

- Occurrence of all strokes leading to hospitalization
[Time Frame: From 2.5 years to 5 years after study start]
- Occurrence of bleeding leading to hospitalization
[Time Frame: From 2.5 years to 5 years after study start]

Secondary Outcomes [Time frame: 24 months]

- Number of prescriptions for oral anticoagulants for all participants identified in CMS Medicare Claims Database.

Estimated study completion date: July 2021

AF = atrial fibrillation; CMS = Center for Medicare & Medicaid; ICD = International Classification of Disease.
Quelle: ClinicalTrials.gov study number: NCT04126486 (accessed April 2020).
Other study number: CV185-749.

Abbildung 1: GUARD-AF – Study Objective & Design. © Pfizer

links und Sprechstörungen beim Er-
wachen, also einem „Wake-up-Stroke“,
aufgenommen. Grund war ein ACM-
(Arteria cerebri media-) Infarkt rechts.
Eine i. v. Thrombolyse (nach Ein-
grenzung des Zeitfensters mittels MRI
[Magnetic Resonance Imaging]) führte
aufgrund der Schwere des Geschehens
nicht zum Erfolg. Mittels Thrombektomie
(Stentriever-Therapie mit Aspiration)
konnten die behandelnden Ärzte
jedoch das betroffene Gefäß rekanali-
sieren. Die Patientin ist nicht beschwer-
defrei, aber es konnte eine wesentliche
Verbesserung erreicht werden – ein
guter Ausgangspunkt für die Rehabili-
tation.

Diagnostische Aufarbeitung

Vorhofflimmern war bei der präsentier-
ten Patientin nicht bekannt, das Ruhe-
EKG zeigte einen unauffälligen Sinus-
rhythmus und auch sonst war bei der
Patientin keine klare Ursache für den
Schlaganfall erkennbar. Es handelte sich
also um einen kryptogenen Schlaganfall
(ESUS [Embolic Stroke of Undeter-
mined Source]). Als eine der möglichen
Ursachen kam ein intermittierendes
Vorhofflimmern mit seltenen und somit
nicht detektierbaren Flimmerepisoden
in Frage – „wenn man danach sucht,
dann findet man es auch sehr häufig“, so
Prof. Kiechl.

An den Stroke Units wird routinemä-
ßig ein EKG-Monitoring durchgeführt.
Für welche ESUS-Patienten aber ist bei
negativem Befund darüber hinaus ein
Langzeitmonitoring sinnvoll? Da aktu-
elle Guidelines der verschiedenen Fach-
gesellschaften keine konkreten Angaben
bezüglich dieser Frage enthalten, haben
die ÖGSF (Österreichische Schlaganfall-
Gesellschaft) und die ÖKG (Österrei-
chische Kardiologische Gesellschaft) ge-
meinsam bereits 2017 einen praktischen
Algorithmus zu dem Thema entworfen
[6]. Hierzu wurden mittels Literatur-Re-
cherche Faktoren identifiziert, die bei
ESUS-Patienten in Langzeitableitungen
mit einem höheren Risiko für VHF as-
soziiert sind (z. B. Schlaganfallmuster
im CT [Computertomographie]/MRI
[Magnetic Resonance Imaging], Anzahl
der Extrasystolen im Langzeit-EKG, Vor-
hof-Durchmesser und Alter). Bei Vorlie-
gen von zumindest 2 der Risikofaktoren,
so glauben die Experten, würde sich ein
Langzeitmonitoring jedenfalls lohnen.
Eine unizentrische Validierung dieses
Algorithmus soll demnächst vorgestellt
werden, eine österreichweite Validierung
ist geplant. Wie zuvor PD Stühlinger wies
auch Prof. Kiechl darauf hin, dass für im
Langzeit-Screening gefundenes VHF
in manchen Situationen, vor allem bei
kurzen VHF-Episoden, der Nutzen einer
Antikoagulation noch nicht klar ist.

Da die präsentierte Patientin über 80
Jahre alt war, viele Extrasystolen und
einen sehr großen Vorhof-Durchmesser
aufwies und außerdem das entsprechen-
de embolische Muster im CT vorhan-
den war, war bei ihr der Verdacht auf
VHF sehr groß. Dies bestätigte sich im
Langzeit-Screening, es konnte ein inter-
mittierendes nicht-valvuläres VHF fest-
gestellt werden.

■ Sekundärprävention

Die Patientin erhielt ein nicht-Vita-
min-K-abhängiges orales Antikoagu-
lans (NOAK), laut Prof. Kiechl in der
Neurologie mittlerweile die gängige
Therapie bei Schlaganfallpatienten mit
nicht-valvulärem VHF. „Es gibt nur
sehr wenige Patienten, die eine Langzeit-
Kontraindikation gegen NOAK haben“,
so der Vortragende, was sich auch in
einer in Tirol durchgeführte Studie [7]
zeigte, die in der Folge vorgestellt wurde.
Diese Studie hatte die Langzeittherapie
des Schlaganfalls zum Thema, es handelt
sich dabei um eine große Kohorte mit
1700 fast unselektionierten Patienten
(nur sehr schwere Schlaganfälle wurden
ausgeschlossen), von denen 25 % bei
Aufnahme VHF hatten. Während nur
5 dieser VHF-Patienten nicht für eine
orale Antikoagulation (OAK) in Frage
kamen (Kontraindikation), waren zum

Zeitpunkt der Aufnahme lediglich 78 Patienten (26 %) unter adäquater OAK-Therapie. Das zeige laut Prof. Kiechl, dass hier „deutlich Luft nach oben“ sei, besonders, weil nach Hochrechnung aller Risikofaktoren in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass bei Guideline-konformer Primärprävention fast 50 % der Schlaganfälle hätten verhindert werden können.

Ein Aspekt, der bei der Wahl einer OAK beachtet werden sollte, ist das Risiko für Hirnblutungen, das bei allen Schlaganfall-Patienten deutlich erhöht ist. Wenn eine Hirnblutung auftritt, ist die Vermeidung von Nachblutungen für die Prognose entscheidend – laut Erfahrung von Prof. Kiechl bluten ca. 40 % der Patienten, die unter Antikoagulantien eine Hirnblutung bekommen, innerhalb der ersten 6 Stunden nach. In diesen Fällen, aber auch beim Auftreten eines Rezidiv-Schlaganfalls z. B. unter NOAK, ist die Verfügbarkeit eines Antidots ein großer Vorteil. Nachdem es für Dabigatran ein

solches schon seit einigen Jahren gibt, ist seit 2019 nun auch für Apixaban und Rivaroxaban ein Antidot zugelassen, aber nicht in allen Bundesländern/Häusern verfügbar.

Eine Studie mit Rivaroxaban untersuchte den Einfluss der Polypharmazie auf das Risiko von Rezidiv-Schlaganfällen und Blutungen mit dem Ergebnis, dass das Blutungsrisiko mit der Anzahl der Medikamente dramatisch anstieg [8]. Schlaganfallpatienten nehmen auch aufgrund ihres meist höheren Alters oft 10–15 verschiedene Medikamente ein, und die Summe der möglichen Interaktionen ist daher meist sehr schwer abzuschätzen.

Literatur:

1. Feigin VL, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018; 379: 2429–37.
2. Healey JS, et al. Wearable and implantable diagnostic monitors in early assessment of atrial tachyarrhythmia burden. *Europace* 2019; 21: 377–82.

3. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.

4. Svennberg E, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131: 2176–84.

5. A Study to Determine if Identification of Undiagnosed Atrial Fibrillation in People at Least 70 Years of Age Reduces the Risk of Stroke (GUARD-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04126486> (Link zuletzt gesehen: 12.05.2020).

6. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Positionspapier – Update 2018. https://www.ogsf.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf (Link zuletzt gesehen: 12.05.2020).

7. Boehme C, et al. The dimension of preventable stroke in a large representative patient cohort. *Neurology* 2019; 93: e2121–e2132.

8. Piccini JP, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016; 133: 352–60.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH Wien
Bristol-Myers Squibb GesmbH
www.eliquis.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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 (NVAF) 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 Antikoagulantien z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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:** 03/2020

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.

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile enthalten:

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

oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/1
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/gefaessmedizin

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

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

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

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. **Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung** Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2020.

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Grazer Gerinnungstage

15. Sailersymposium & Jahrestagung der ÖIAG mit Workshops der Vereinigung der Primärärzte und ärztlicher Direktoren des Landes Steiermark

Im Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft
für Laboratorium und Klinische Chemie und der
Interdisziplinären Gerinnungsrunde Steiermark



Achtung: Neuer Termin und neuer Veranstaltungsort!

3. und 4. September 2020

Seminarzentrum im LKH Graz

Auenbrugger Platz 19, A-8036 Graz

Veranstalter/Organisation:

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary

Priv.-Doz. Dr. Reinhard B. Raggam

Priv.-Doz. Dr. Peter Rief

(Klinische Abteilung für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz)

Fachausstellung & Sponsoring:

Medizinische Ausstellungs- u. Werbegesellschaft

Freyung 6, A-1010 Wien

Tel.: (+43/1) 536 63-48, Fax: (+43/1) 535 60-16

E-Mail: maw@media.co.at

Kongressanmeldung:

Ärztezentrale med.info.

Helferstorferstraße 4, A-1010 Wien

Tel.: (+43/1) 531 16-48, Fax: (+43/1) 531 16-61

E-Mail: iris.bobal@media.co.at

Anmeldung über: www.azmedinfo.co.at/sailersymposium2020

THE LOWER THE BETTER:
Jetzt Repatha®
und wirksam LDL-C senken!¹

Effektiver Gefäßschutz
mit Repatha®, um weitere
kardiovaskuläre Ereignisse
zu verhindern²,³

