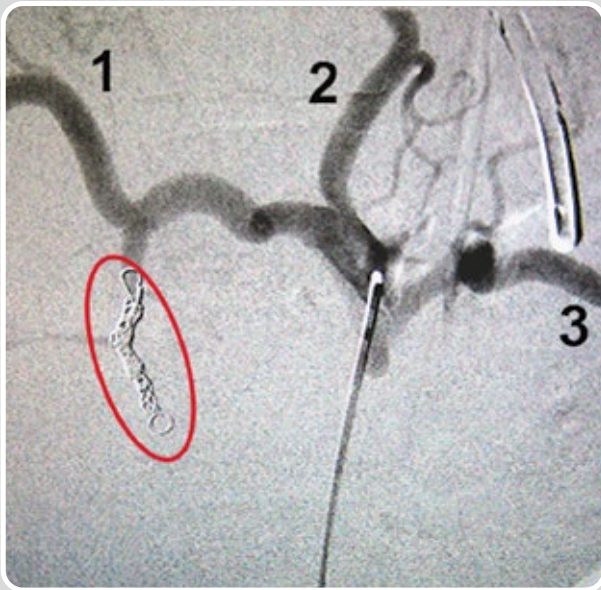


Gefäßmedizin

Zeitschrift für

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



Präventivmaßnahmen bei PAVK – Stellenwert des Risikofaktorenmanagements

G. Seinost

Drug therapy for the treatment of chronic heart failure and concomitant diseases

T. V. Shapovalenko, N. M. Zinchenko, D. M. Imanmadiyeva, V. T. Dolinnaya

RUBRIKEN

Fallbericht

News-Screen

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)

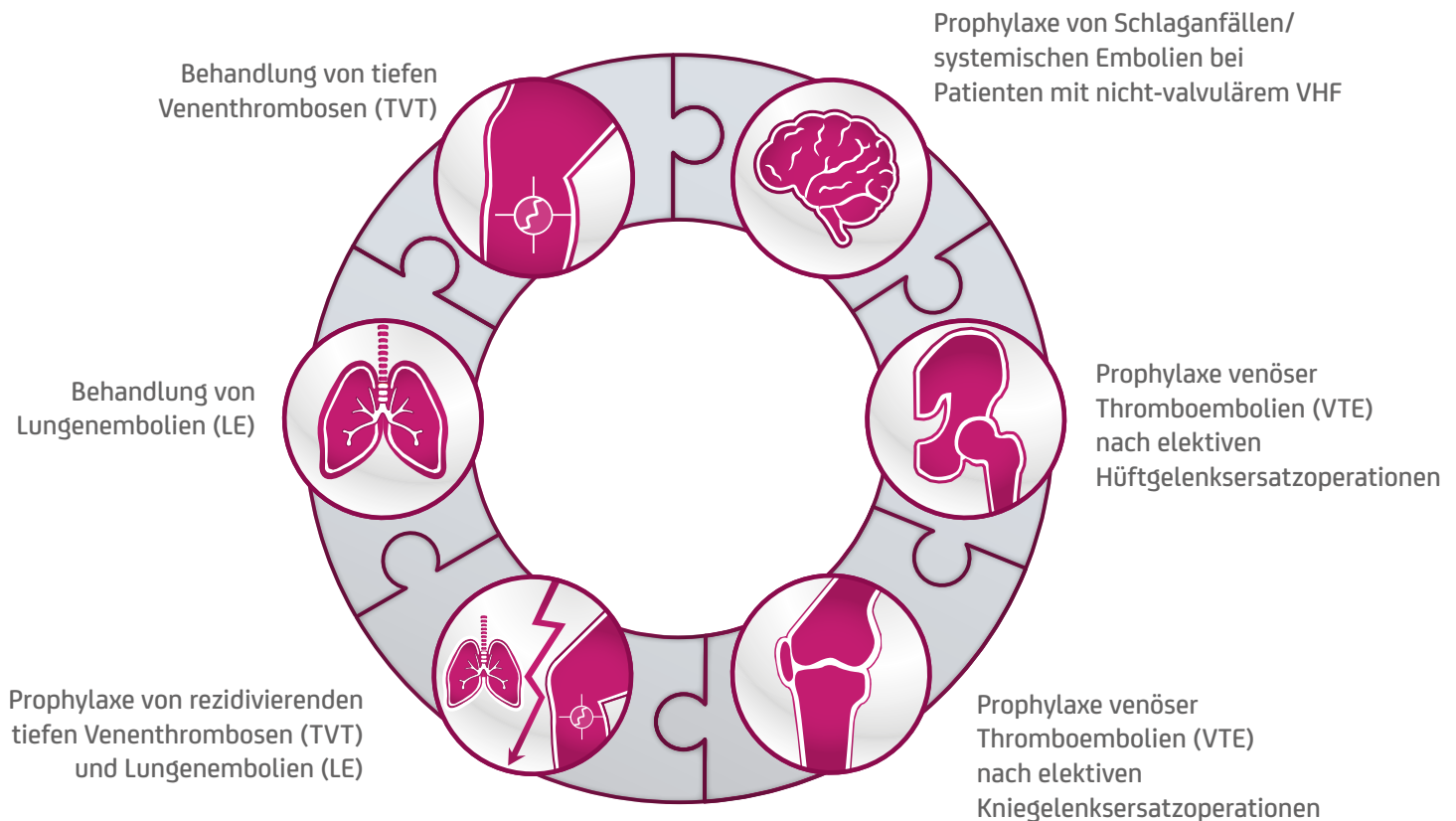


www.kup.at/gefaessmedizin

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 38

Eliquis®
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gery
- 5 Präventivmaßnahmen bei PAVK – Stellenwert des Risikofaktorenmanagements**
G. Seinost
- 12 Drug therapy for the treatment of chronic heart failure and concomitant diseases**
T. V. Shapovalenko, N. M. Zinchenko, D. M. Imanmadiyeva, V. T. Dolinnaya

Rubriken

Fallbericht

- 22 Embolisation der A. gastroduodenalis bei hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis und monströser Pankreaskopfseudozyste**
F.-P. Pfabe

25 News-Screen

Aktuelles

- 27 Highlights Lipidmanagement: Kongresse und Publikationen**
T. Metzner
- 29 Projekt HerzIntakt**
L. Seitz, H. Wallner, B. Hölzl
- 34 Pharma-News**
- 37 Medizintechnik**

Titelbild: Selektive Darstellung des Truncus coeliacus und seiner Hauptäste (1 = A. hepatica, 2 = A. gastrica sinistra, 3 = A. lienalis) in DSA-Technik nach erfolgreicher Embolisation der A. gastroduodenalis. Verschluss der A. gastroduodenalis, keine Kontrastierung distal des embolisierten Gefäßabschnitts (roter Kreis). Aus F.-P. Pfabe, Embolisation der A. gastroduodenalis bei hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis und monströser Pankreaskopfseudozyste, Abb. 5, S. 24.

Impressum

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

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Auch wenn die Welt um uns eine andere geworden ist, gibt es Dinge, die bleiben. So auch eine Publikation der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* im Herbst 2020.

Am Beginn dieser Ausgabe steht ein Beitrag von **ao. Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost**, Klinische Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. In diesem geht es um ein alltagsrelevantes Thema: Die Präventivmaßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit PAVK. Der Autor geht dabei speziell auf das Risikofaktorenmanagement bei diesem sehr vulnerablen Patientenkollektiv ein.

Der zweite Beitrag, verfasst in englischer Sprache, befasst sich mit „Drug therapy for the treatment of chronic heart failure and concomitant diseases“ und wurde von **Dr. Tatyana V. Shapovalenko**, Abteilung für Sportmedizin und Rehabilitation der Universität Moskau, verfasst.

Danach folgt eine Fallbericht von **Dr. Frank-Peter Pfabe** von der Klinik für Gefäßmedizin des Asklepios Klinikums Uckermark.

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

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

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

Präventivmaßnahmen bei PAVK – Stellenwert des Risikofaktorenmanagements

G. Seinost

Kurzfassung: Patienten mit peripheren, atherosklerotischen Arterienerkrankungen – dazu werden heute zerebrovaskuläre, viszerale und renale Arterien, sowie Arterien der oberen und unteren Extremität gezählt – haben ein sehr hohes Risiko für konsekutive kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod. Dieses deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko kann durch evidenzbasierte, therapeutische Lifestyle-Interventionen einerseits und medikamentöse Sekundärprävention andererseits verringert werden.

Im Vordergrund steht das optimale Management der Hyperlipidämie, der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus, sowie eine angepasste antithrombotische Therapie.

Eine patientenzentrierte, empathische Kommunikation hat das Ziel, die Therapieadhärenz zu verbessern.

Schlüsselwörter: PAVK, kardiovaskuläres Risiko, therapeutische Lifestyle-Interventionen

Abstract: Preventive Measure in Patients with Peripheral Arterial Disease – Importance of Risk Management. Patients with established peripheral arterial diseases have a very high risk of subsequent cardiovascular events including myocardial infarction, stroke, and death. Peripheral arterial diseases (PADs) encompasses all atherosclerotic arterial diseases other than coronary arteries and the aorta

(cerebrovascular diseases, mesenteric and renal artery diseases, upper and lower extremity artery diseases).

For all these very high-risk patients therapeutic lifestyle interventions, such as exercise training, diet, and smoking cessation, as well as adjunctive drug therapies to control hyperlipidemia, hypertension, diabetes, and platelet aggregation are of proven benefit. Empathetic, patient centered communication improves adherence to medication and recommended lifestyle changes. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (4): 5–11.

Key words: peripheral arterial disease, cardiovascular risk, prevention, therapeutic lifestyle intervention

■ Einleitung

Die aktuellen „Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases“ der European Society of Cardiology haben erstmals unter dem Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten (PAVKs) atherosklerotisch bedingte Erkrankungen in den Gefäßregionen der hirnversorgenden, viszeralen und renalen Arterien, sowie der Arterien der oberen und unteren Extremität zusammengefasst [1]. Dieses Konzept unterstreicht das Faktum, dass die atherosklerotische Gefäßerkrankung eine Systemerkrankung ist und als solche auch „ganzheitlich“ behandelt werden sollte. Dies gilt insbesondere für die Primär- und Sekundärprävention.

In diesem Sinn wurden auch gemeinsame Empfehlungen für alle peripheren, atherosklerotischen Arterienerkrankungen herausgegeben [1]. Dieses Vorgehen ist prinzipiell begrüßenswert, da viele Patienten nicht die optimale medikamentöse Sekundärprophylaxe erhalten, um die entsprechenden Zielwerte zu erreichen. Die Implementierung von Lifestyle-medizinischen Interventionen mit entsprechenden Verhaltensänderungen ist in der täglichen Praxis noch schwieriger. Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin ist dieses Schema sicherlich etwas vereinfacht und wissenschaftlich nicht immer ganz präzise, da Studiendaten, die an einer spezifischen Kohorte erhoben wurden, nicht uneingeschränkt auf Patienten mit einer anderen atherosklerotischen Gefäßerkrankung übertragen werden können. Das gleiche gilt für Patienten, die einer Altersgruppe angehören, die im Studienkollektiv nicht oder nicht ausreichend abgebildet wurde.

Insofern soll in diesem Übersichtsartikel neben medikamentösen und nicht-medikamentösen Empfehlungen für die Se-

kundärprävention der PAVKs im Allgemeinen auf spezielle Aspekte und wissenschaftliche Ergebnisse von Studien von Patienten mit PAVK der unteren Extremität (englisch: lower extremity artery disease, LEAD) im Speziellen eingegangen werden (Tab. 1, 2).

■ Therapeutische Lifestyle-Interventionen

Der Begriff „therapeutische Lifestyle-Interventionen“ umfasst alle präventivmedizinischen Maßnahmen, die nicht primär medikamentös basiert sind. Als wichtige therapeutische Instrumente wurden die meisten dieser Interventionen in den vergangenen Jahren genauso strengen klinischen Prüfungen unterzogen, wie es von medikamentösen Therapien gefordert wird. Dank dieses Umstands erweitern diese Maßnahmen heute die therapeutischen Möglichkeiten und werden zumindest teilweise auch von den Versicherungsträgern finanziell abgegolten. Eine strukturierte und qualitätsgesicherte Organisation, z. B. in ambulanten oder stationären Trainings- und Rehabilitationszentren, wird dafür sinnvollerweise vorausgesetzt. Dennoch sollte auch auf die große Bedeutung dieser Interventionen in der allgemeinmedizinischen und fachärztlichen niedergelassenen Praxis hingewiesen werden.

Körperliche Aktivität und Training

Körperliche Aktivität wird allen Patienten mit PAVK empfohlen (IA-Empfehlung [1]). Patienten mit PAVK wird körperliche Aktivität sowohl im Rahmen der allgemeinen Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen „verordnet“, sowie speziell zur Therapie der Claudicatio intermittens [1]. Prinzipiell wird jegliche Aktivierung der Muskulatur über den Ruhetonus hinaus als körperliche Aktivität definiert, wohingegen medizinisches Training als strukturierte Bewegung mit vorgegebenem Trainingsumfang und Trainingsintensität definiert ist, sodass eine medizinische Wirkung erzielt werden kann (z. B. Verbesserung des Blutdruckverhaltens).

Körperliche Aktivität führt schon bei gesunden Menschen zu einer Reduktion der kardiovaskulären, aber auch der Gesamt-

Eingelangt am 22. August 2020, angenommen am 24. August 2020

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: gerald.seinost@medunigraz.at

Tabelle 1: Therapeutische Lifestyle-Interventionen bei PAVK.

	Intervention	Ziel	Wichtig
Medizinisches Training	Strukturiertes Gehtraining	Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke	Supervidiert besser als nicht-supervidiert
	Aerobes Ausdauertraining	Verbesserung der kardiovaskulären Fitness	– Moderate Intensität: 150 min/Woche (zusätzlicher Benefit bei 300 min/Wo) – Intensive Intensität: 75 min/Woche (zusätzlicher Benefit bei 150 min/Wo) – Regelmäßige Observanz inkl. Leistungsdiagnostik
	Strukturiertes Krafttraining	Erhöhung der Muskelmasse, Verbesserung der funktionalen Koordination, Osteoporoseprophylaxe	Bei älteren Patienten steht die neuromotorische Aktivierung im Vordergrund (Balance, Koordination, Gangtraining)
Rauchentwöhnung	Strukturierte Rauchentwöhnung (Motivationstraining, Verhaltenstherapie, Nikotinersatzpräparate, Vareniclin, Bupropion)	Absolute Rauchkarenz	Auch Passivrauchen vermeiden! Fünf A beachten: „ask, advise, assess, assist, arrange“
Ernährung	– Mediterrane Diät – Bei Adipositas Kalorienreduktion durch intermittierendes Fasten	– Ausreichende, ggf. reduzierte Kalorienzufuhr – Ausreichende Versorgung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Gemüse, Früchten und hochwertigen Proteinen	Unbedingt Reduktion von Alkohol (Männer und Frauen < 10 g/die), Salz (< 5 g/die) und zuckerhaltigen Getränken

mortalität, wobei eine klare Dosis-Wirkungskurve besteht [2]. Im Rahmen der allgemeinen Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen wird eine moderate körperliche Aktivität von 150 min/Woche oder eine intensive Aktivität von 75 min/Woche empfohlen (IA-Empfehlung [3]).

Im Rahmen der Therapie der Claudicatio intermittens ist das strukturierte Gehtraining eine evidenzbasierte Maßnahme, die die Gehdistanz am Laufband um 5 min bzw. die relative und absolute Gehstrecke durchschnittlich um 82 m und 109 m verlängert [4]. Strukturiertes supervidiertes Gehtraining ist effektiver als nicht-supervidiertes Gehtraining [5]. Die meisten Studien verwenden Trainingsprogramme mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten, mit einer Trainingszeit von mindestens 3 Stunden pro Woche und klar definierten Belastungsintervallen (zusammengefasst in [6]). In der Praxis kann bei nur gering erzielten Gehstrecken zusätzlich eine alternative Trainingsmethode eingesetzt werden, um die, im Rahmen eines kardialen oder kardiopulmonalen Belastungstests evaluierte, optimale Trainingsintensität zu erreichen [7]. Dazu zählt sowohl das Fahrradergometer- als auch das Armkurbelergometer-Training. Besonders interessant ist, dass sich sowohl durch Training der oberen als auch durch Training der unteren Extremität die absolute und relative Gehstrecke signifikant verbessern lässt [8]. Im Rahmen der allgemeinen kardiovaskulären Sekundärprävention wird außerdem ein strukturiertes Krafttraining empfohlen, welches vor allem bei geriatrischen Patienten durch Balance- und Koordinationsübungen ergänzt werden sollte, mit dem Ziel das Sturzrisiko zu reduzieren [3].

In den aktuellen Guidelines ist das strukturierte supervidierte Gehtraining zur Therapie der Claudicatio intermittens eine IA-Empfehlung [1]. Wenn trotz suffizient durchgeführtem Gehtraining eine Lifestyle-limitierende Claudicatio weiterbesteht, sollte eine endovaskuläre Therapie erfolgen (IIa-B-Empfehlung). Training verbessert jedoch auch die Langzeitergeb-

nisse einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und sollte daher Patienten im Anschluss an die Intervention empfohlen werden [9].

Rauchen

Rauchstopp wird allen Patienten mit PAVK empfohlen (IB-Empfehlung [1]). Dadurch können sowohl bei Patienten mit zerebrovaskulären, wie auch peripheren atherosklerotischen Gefäßerkrankungen kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität gesenkt werden [1]. In einem Register von 739 Patienten mit PAVK war die Mortalität bei jenen die weiter rauchten, deutlich erhöht im Vergleich zu jenen, die erfolgreich mit dem Rauchen aufhören konnten (31 % vs. 19 %, $p < 0,05$ [10]). Die Amputationsrate war im Verlauf bei Rauchern ebenso deutlich erhöht (40 % vs. 19 %, $p > 0,05$). Im Rahmen der Rauchentwöhnung ist das ärztliche Gespräch allein deutlich weniger effektiv als eine kombinierte Intervention aus Verhaltenstherapie, Motivationstraining und pharmakologischer Therapie (21,3 % vs. 6,8 %, $p = 0,023$) [11].

Obwohl in keiner Studie direkt gezeigt werden konnte, dass durch den Einsatz von Nikotinersatztherapien bzw. Vareniclin oder Bupropion die Mortalität von Patienten mit PAVK sinkt, konnte dennoch in zahlreichen Studien demonstriert werden, dass diese Präparate bei der Rauchentwöhnung hoch effektiv sind. In der Zulassungsstudie von Vareniclin wurden 714 Patienten eingeschlossen, davon hatten 179 eine PAVK [12]. Die Abstinenzrate in der Vareniclin-Gruppe war nach 52 Wochen im Vergleich zu Placebo signifikant höher (19,2 % vs. 7,2 %, $p < 0,0001$). In einer Vergleichsstudie war die Therapie mit Vareniclin sowohl der Therapie mit Bupropion als auch mit Nikotinersatzpräparaten hinsichtlich kontinuierlicher Abstinenzrate signifikant überlegen [13].

Der Gebrauch von E-Zigaretten ist keine Alternative zu Nikotinersatzpräparaten, da insbesondere die Langzeitauswirkun-

Tabelle 2: Medikamentöse Sekundärprophylaxe bei PAVK.

	Intervention	Therapieziele	Wichtig
Hyperlipidämie	Statine bei allen PAVKs. Werden Zielwerte nicht erreicht: zusätzlich Ezetimib bzw. PCSK9-Inhibitoren	– LDL-C-Reduktion > 50 % vom Ausgangswert und < 55 mg/dl – Sekundäre Therapieziele: ○ Non-HDL-C < 85 mg/dl ○ ApoB < 65 mg/dl	Bei Statinunverträglichkeit: Therapieversuch mit anderen Statinen, zusätzlich Ezetimib zur Erreichung der Zielwerte mit niedrigerer Statindosis, alternativ PCSK9-Inhibitor
Arterielle Hypertonie	– ACEI oder ARB als First-line-Therapie – Zusätzlich CCB und Diuretikum ev. als Kombinationspräparat	< 140/90 mmHg, idealerweise 130/80 mmHg	– CAVE: < 120/70 mmHg – Langsame Adaptierung bei Multimorbidität und CLI – Betablocker nicht kontraindiziert
Diabetes mellitus	Antidiabetische Therapie i. e. zur Verhinderung von mikrovaskulären Komplikationen	HbA _{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol)	Weniger strikte antglykämische Kontrolle bei Multimorbidität und Frailty-Syndrom
Antithrombotische Therapie			
TFH-Monotherapie	Bei allen symptomatischen PAVKs	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Abwägung Nutzen-Risiko-Verhältnis (Blutungsrisiko!)
Duale TFH-Therapie	Für 1 Monat nach PTA/Stent	Verhinderung einer Reobstruktion im PTA-Gebiet	Verlängerte duale TFH-Therapie bei rezentem ACS mit oder ohne PCI
Antikoagulation	NOAK- oder VKA-Monotherapie entsprechend der Indikation (VHFA, VTE, mechanischer Klappenersatz u. a.)	Bei VKA-INR entsprechend der Indikation	Nach PTA zusätzlicher TFH für 1 Monat bei niedrigem Blutungsrisiko (sonst NOAK-/VKA-Monotherapie)
Duale antithrombotische Therapie	Rivaroxaban 2,5 mg 2x täglich plus ASS	– Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen bei Hochrisikopatienten – Verhinderung vaskulärer Komplikationen bei PAVK (v. a. akute Extremitätenischämie)	Abwägung Nutzen-Risikoverhältnis (Blutungsrisiko!)

ACS: Akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalizylsäure; ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin II receptor blocker; CCA: Calcium channel blocker; CLI: Critical limb ischemia; INR: International normalized ratio; NOAK: Non oral anticoagulant; PCI: percutaneous coronary intervention; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TFH: Thrombozytenfunktionshemmer; VKA: Vitamin-K-Antagonist; VHFA: Vorhofflimmer-Arrhythmie

gen auf Gefäße und Lunge noch unklar sind [14]. Kurzfristig erhöhen E-Zigaretten den Blutdruck und die Herzfrequenz und verschlechtern die Gefäßsteifigkeit. Außerdem sind die zugesetzten Aromen potenziell toxisch. Besonders gefährlich ist der kombinierte Gebrauch von Zigaretten und E-Zigaretten, mit einem höheren kardiovaskulären Risiko als der Gebrauch von Zigaretten oder E-Zigaretten allein.

Ernährung

Obwohl für alle Patienten mit PAVKs eine gesunde Ernährung empfohlen wird (Empfehlung IC [1]), ist die Versorgung mit Mikro- und Makronährstoffen in dieser Patientengruppe schlecht und weicht zum Teil deutlich von den entsprechenden Empfehlungen und Guidelines ab [15]. Es gibt keine großen randomisierten Interventionsstudien, die den Benefit einzelner Ernährungsbestandteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoreduktion bei Patienten mit PAVK untersuchten. Für die mediterrane Diät, die vorwiegend aus Obst, Gemüse, Olivenöl, Fisch, Meeresfrüchten, Eiern und Joghurt besteht, konnte allerdings bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. So konnte in der multizentrischen, randomisierten PREDIMED-Studie gezeigt werden, dass eine mediterrane Diät mit zusätzlich Olivenöl oder Nüssen das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich senken konnte [16]. Dieser Effekt war begleitet von einer Verbesserung des Blutdruck- und Lipidprofils, sowie einer Reduktion

von Markern für oxidativen Stress und Inflammation in der Gruppe der Probanden mit mediterraner Diät. Nachdem die Ernährungsempfehlungen der mediterranen Diät leichter umzusetzen sind als Empfehlungen hinsichtlich prozentueller Anteile von Makro- und Mikronährstoffen in der Ernährung oder das Zählen von Kalorien, ist diese Diät auch für geriatrische bzw. mild kognitiv eingeschränkte Patienten empfehlenswert, sofern diese sich noch selbständig versorgen können.

■ Management der Hyperlipidämie

Während die Hypercholesterinämie ein starker und unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer PAVK ist [17], haben epidemiologische Studien gezeigt, dass HDL-Cholesterin protektiv ist. Triglyzeride sind univariat mit dem Auftreten einer PAVK assoziiert, in multivariaten Modellen besteht jedoch kein unabhängiger Zusammenhang mehr [18]. Lipoprotein(a) ist vorwiegend genetisch determiniert und mit der Prävalenz und der Progression einer PAVK assoziiert [19].

In den aktuellen PAVK-Guidelines 2017 wird für alle PAVKs eine Reduktion des LDL-Cholesterins < 70 mg/dl empfohlen bzw. eine 50-%-Reduktion von LDL-Cholesterin bei Ausgangswerten zwischen 70 und 135 mg/dl [1].

Aufgrund der aktuellen Datenlage wurden diese Empfehlungen in den Dyslipidämie-Guidelines 2019 weiter verschärft

[20]. Da Patienten mit PAVK in die höchste kardiovaskuläre Risikogruppe fallen („very high risk“), sind nun LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl und eine 50-%-Reduktion vom Ausgangswert anzustreben. Diese sollten mit der höchsten verträglichen Statindosis und gegebenenfalls Ezetimib oder PCSK9- („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“) Inhibitoren erreicht werden (IA-Empfehlung). Dieses Schema gilt insbesondere auch für Patienten mit akuter Extremitätenischämie und Atherothrombose im Bereich der Extremitätenarterien analog zur Empfehlung der lipidsenkenden Therapie bei akutem Koronarsyndrom. Die Therapie sollte dabei sofort mit der maximal zugelassenen Statindosis begonnen werden.

Statine sind sicherlich die am besten untersuchte Substanzgruppe hinsichtlich Lipidmanagement. Die Ergebnisse der Heart Protection Study Collaborative Group etwa konnten deutlich aufzeigen, dass die Therapie mit Simvastatin bei Patienten mit PAVK auch periphere vaskuläre Ereignisse (Revascularisation, Amputation, operative Aneurysmanerung und vaskulärer Tod) um 17 % reduzierte [21]. Gleichzeitig wurden auch koronare (21 %) und zerebrale (26 %) Ereignisse, sowie notwendige koronare Revaskularisationen (30 %) signifikant gesenkt.

Interessanterweise ist dabei die Dosis des Statins von Bedeutung. So konnten Arya et al. 2018 zeigen, dass eine Hochdosistherapie mit Statinen effektiver einer Beinamputation bei Vorliegen einer symptomatischen und asymptomatischen PAVK vorbeugen konnte als die Therapie mit einer niedrigeren Statindosis [22].

Kann der LDL-Cholesterin Zielwert von < 55 mg/dl durch eine maximal verträgliche Statintherapie nicht erreicht werden, so sollte als nächster Schritt die Zugabe von Ezetimib erfolgen. In der IMPROVE-IT-Studie (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erhielten Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Kombination aus Ezetimib und moderat dosiertem Statin, die Kontrollgruppe erhielt anstelle von Ezetimib Placebo. Besonders Hochrisikopatienten (18 % davon hatten eine PAVK) profitierten von der Zugabe von Ezetimib [23]. Eine große randomisierte Studie mit harten klinischen Endpunkten bei Ezetimib-Gabe in einem PAVK-Kollektiv gibt es bis dato nicht. Allerdings zeigte eine kleine randomisierte Studie bei alleiniger Ezetimib-Gabe eine Progression atherosklerotischer Plaques, während Plaques unter Therapie mit einem Statin bzw. einer Ezetimib/Statin-Kombinationstherapie über den Untersuchungszeitraum stabil blieben [24]. Die alleinige Ezetimib-Gabe scheint also für PAVK-Patienten mit Statinunverträglichkeit nicht zielführend zu sein.

Innovative Substanzen mit dem Potential, die Lücke zu schließen, wenn Patienten trotz maximal dosierter Statintherapie die Zielwerte nicht erreichen, oder bei klinisch relevanter Statinunverträglichkeit sind PCSK9-Inhibitoren. Im FOURIER-Trial (Future Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) wurden Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen mit und ohne PAVK und einem LDL-Cholesterin > 70 mg/dl eingeschlossen [25]. Patienten mit PAVK zeigten unter der Therapie mit Evolocumab eine deutliche LDL-Cholesterinsenkung um 59 %, die mit einer absoluten Risikoreduktion des primären Endpunkts,

bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation, um 3,5 % einherging. Bei Patienten ohne PAVK war die absolute Risikoreduktion nur 1,6 %. Bei Patienten mit PAVK kam es auch zu einer 42%igen Reduktion von PAVK-Komplikationen (akute Beinischämie, Major-Amputation und Notfallsrevaskularisation wegen Ischämie) [26].

Auch für die Therapie mit Alirocumab konnte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Angina pectoris und kardiovaskulärem Tod in der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie nachgewiesen werden [27]. In einer Subgruppenanalyse profitierten dabei besonders Patienten mit atherosklerotischer Mehrorganbeteiligung [28]. Eine weitere Studie mit Alirocumab, welche voraussichtlich 2021 abgeschlossen sein wird, untersucht die Wirkung dieser Substanz hinsichtlich Plaqueprogression von Patienten mit PAVK (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02959047).

■ Management der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre, renale und periphere atherosklerotische Gefäßerkrankungen der oberen und unteren Extremität assoziiert [1]. In einer Analyse von 4,2 Millionen Menschen und 44.329 neu aufgetretenen PAVK-Ereignissen war ein um 20 mmHg erhöhter systolischer Blutdruck mit einem um 63 % erhöhten Risiko für die Inzidenz einer PAVK assoziiert [29]. Daher empfehlen die aktuellen PAVK-Guidelines ein Management der arteriellen Hypertonie mit Blutdruckzielwerten $< 140/90$ mmHg (IA-Empfehlung) [1]. Die Hypertonie-Guidelines 2018 [30] empfehlen bei Vorliegen einer PAVK einen Zielwert von $130/80$ mmHg.

Gegebenenfalls sollte eine Kombinationstherapie aus RAS-Blockern, Kalziumantagonisten und Diuretikum auch als Initialtherapie in Erwägung gezogen werden (Empfehlung IIa-B). Jedoch sollte bei schwerer PAVK, insbesondere im Stadium der kritischen Ischämie, mit einer Monotherapie begonnen werden und eine stufenweise Therapieadaptierung erfolgen. Auch Betablocker sind prinzipiell nicht mehr kontraindiziert (Empfehlung IIb-C). Es sollte auf eine zu strenge Einstellung $< 120/70$ mmHg verzichtet werden, da dann die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten wieder ansteigt [31].

Laut PAVK-Guidelines sollten ACE-Hemmer oder Sartane als First-line-Medikamente in Erwägung gezogen werden (IIa-B-Empfehlung). So konnte in der HOPE- (Heart Outcome Prevention Evaluation-) Studie, in die 3099 Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden, in einer *Post-hoc*-Analyse eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Ramipril bei Patienten mit PAVK im Vergleich zu Patienten ohne PAVK nachgewiesen werden [32]. Dieser Effekt war nur von einer geringgradigen Senkung des arteriellen Blutdrucks begleitet, was zusätzliche positive Mechanismen von Ramipril vermuten lässt. Im ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril End Point) Trial, in das auch 3468 Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden, wurde

die Gabe von Telmisartan und Ramipril alleine oder in Kombination hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts aus Myokardinfarkt, Insult, Hospitalisierung wegen akuter Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod verglichen und zeigte, dass kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen mit Telmisartan und Ramipril bestand [33]. In der Kombinationsgruppe kam es jedoch unerwartet zu einem signifikant vermehrten Auftreten von schweren Nebenwirkungen, sodass seither die Kombination dieser beiden RAS-Blocker nicht mehr zum Einsatz kommt.

■ Management des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre und für periphere atherosklerotische Gefäßerkrankungen assoziiert [18, 34], wobei das Risiko mit der Dauer des Diabetes zunimmt. Für Patienten mit PAVK ist vor allem das erhöhte Amputations- und Infektionsrisiko klinisch relevant [35].

Daher wird in den aktuellen PAVK-Guidelines eine strikte glykämische Kontrolle (IC-Empfehlung) und in den aktuellen kardiovaskulären Präventionsguidelines 2016 [2] ein Ziel-HbA_{1c} von < 7 % (< 53 mmol/mol) empfohlen. Positiv beeinflusst werden dabei in erster Linie mikrovaskuläre Komplikationen wie die diabetische Nephropathie und Retinopathie, wie zuletzt in einer Meta-Analyse gezeigt werden konnte [36]. Der positive Einfluss auf makrovaskuläre Komplikationen ist deutlich weniger ausgeprägt, wie Turnbull et al. in einer Meta-Analyse 2009 demonstrieren konnten [37].

Hypoglykämische Episoden sollten unbedingt vermieden werden, da diese insbesondere bei betagten Patienten mit Stürzen, kognitiven Verschlechterungen und Hospitalisierungen einhergehen können. Daher wird in den aktuellen kardiovaskulären Präventionsguidelines 2016 [2] eine Senkung < 6,5 % bei Vorliegen eines Frailty-Syndroms oder kardiovaskulären Erkrankungen nicht empfohlen.

Interessant ist, dass der SGLT-2- (Sodium dependent glucose transporter 2-) Hemmer Canagliflozin in der CANVAS-Studie (Canagliflozin Assessment Study) zu einem erhöhten Auftreten von Beinamputationen führte (HR 1,97; 95%-CI: 1,41–2,75), wobei derzeit weder die Mechanismen noch die klinischen Implikationen geklärt werden konnten [38]. Dieser Effekt konnte im EMPA-REG-Studie (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht gefunden werden [39]. Empagliflozin führte in dieser Studie zu einer beachtlichen 38%igen relativen Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität. Somit scheint das schlechte PAVK-Outcome von Canagliflozin ein Substanzeffekt und kein Klasseneffekt zu sein. Dennoch sollte bei kritischer Extremitätenischämie und Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren jedenfalls ein engmaschiges klinisches Monitoring erfolgen.

■ Antithrombotisches Management

Thrombozytenfunktionshemmung

Atherosklerotische Erkrankungen sind mit einer erhöhten Plättchenaggregations- und Adhäsionsneigung assoziiert [40]. Daher sind Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) bei allen

Formen der symptomatischen PAVK indiziert [1]. Eine Meta-Analyse der Antithrombotic Trialists Collaboration, die mehr als 9000 Patienten mit symptomatischer PAVK analysierte, konnte eine 23%ige Risikoreduktion des primären Endpunkts, bestehend aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod, nachweisen. Bei Patienten mit asymptomatischer PAVK konnten mehrere Studien jedoch keinen Benefit für eine Thrombozytenfunktionshemmung nachweisen [41]. Daher sprechen sich die aktuellen Guidelines auch gegen TFH bei asymptomatischer PAVK aus – eine Empfehlung, der es in der klinischen Praxis bei Nachweis einer hohen Atherosklastose (z. B. ausgeprägte Plaquebildung im Verlauf der Aorta und der Arterien der unteren Extremität) schwerfällt nachzukommen.

In der CAPRIE-Studie (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events) konnte in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit PAVK in der Clopidogrel-Gruppe eine eindrucksvolle 25%ige Risikoreduktion des primären Endpunkts, bestehend aus nicht-fatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie kardiovaskulärem Tod, erreicht werden [42]. Der Benefit in der Gruppe ohne PAVK war deutlich geringer. Da es sich um eine Subgruppenanalyse handelt, wird derzeit weder in den europäischen noch in den amerikanischen Guidelines bei Empfehlung zur TFH-Therapie Clopidogrel als Monotherapie eindeutig der Vorzug gegeben (Empfehlungsgrad lediglich IIb-B).

In der EUCLID-Studie (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease), die 2017 publiziert wurde, wurde bei Vorliegen einer PAVK die Sekundärprophylaxe von Clopidogrel mit Ticagrelor verglichen. Trotz hoher Erwartungen in diesen neuen P2Y₁₂-Hemmer war der primäre Endpunkt bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod nicht signifikant unterschiedlich (10,6 % vs. 10,8 % [43]).

Der sekundärpräventivmedizinische Effekt einer dualen TFH-Therapie (dual antiplatelet therapy, DAPT) wurde in der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) mit einer TFH-Monotherapie verglichen, wobei auch Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden [44]. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutung und Tod. In der Gesamtkohorte war die DAPT einer Monotherapie nicht überlegen. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patienten mit vorwiegend symptomatischer PAVK eine signifikante 15%ige relative Risikoreduktion ohne Anstieg des Blutungsrisiko.

Eine vorsichtige Empfehlung für eine DAPT bei PAVK unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses findet sich lediglich in den amerikanischen Guidelines. Seit Publikation dieser Guidelines der AHA/ACC 2016 zeigte eine 2017 publizierte Meta-Analyse erneut keinen Nutzen einer dualen TFH im Vergleich zu einer Monotherapie hinsichtlich Reduktion eines primären Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod, bei jedoch im Verlauf signifikant erhöhtem Blutungsrisiko [45]. Daher empfehlen die Europäischen Guidelines eine DAPT nur nach perkutaner Revaskularisation für insgesamt einen Monat [1].

Antikoagulation

Das Ziel, durch eine Kombinationstherapie aus einem Vitamin-K-Antagonisten und einem TFH eine effektivere Sekundärprophylaxe für Patienten mit PAVKs zu erreichen, wurde in der WAVE-Studie (Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation) untersucht [46]. Es zeigte sich kein Unterschied in den kardiovaskulären Outcome-Parameter in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Monotherapie, bei einem jedoch signifikant erhöhten Blutungsrisiko. Daher wird die Kombinationstherapie in den aktuellen Guidelines lediglich für Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation (z. B. Vorhofflimmerarrhythmie, mechanischer Aortenklappenersatz) nach durchgeführter endovaskulärer Rekanalisation für einen Monat empfohlen, vorausgesetzt, es besteht ein niedriges Blutungsrisiko. Bei erhöhtem Blutungsrisiko kann die Antikoagulation auch als Monotherapie fortgeführt werden (IIa-C-Empfehlung).

Die Entwicklung der modernen nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) hat bei Indikation zur Antikoagulation zu einer verbesserten Compliance und zu einer Reduktion von Blutungsereignissen geführt [47]. In der COMPASS-Studie (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) wurden Patienten mit zerebrovaskulärer atherosklerotischer Gefäßerkrankung und PAVK mit einer Kombinationstherapie aus Rivaroxaban mit einer Dosierung von 2,5 mg 2× täglich zusätzlich zur einer TFH-Therapie mit Aspirin behandelt, diese Therapie wurde mit der jeweiligen Monotherapie verglichen. Der primäre Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod trat in der Kombinationsgruppe im Gesamtkollektiv signifikant seltener auf als in den Monotherapie-Studienarmen [48]. In der vordefinierten PAVK-Subgruppe trat der kombinierte Endpunkt in der Kombinationsgruppe in 5,1 % vs. 6,9% im Aspirin-Studienarm auf, wobei sich die beiden Monotherapie-Arme nicht signifikant voneinander unterschieden. Auch PAVK-spezifische Komplikationen traten seltener in der Kombinationsgruppe auf als bei Monotherapie. Die Blutungskomplikationen waren

in der Kombinationsgruppe erhöht. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich symptomatischer, intrazerebraler oder fataler Blutungen zwischen der Kombinationsgruppe und den Monotherapiearmen. Allerdings muss einschränkend festgehalten werden, dass sich in der Altersgruppe > 75 Jahren mit oder ohne PAVK keine Reduktion des primären Endpunkts nachweisen ließ.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die VOYAGER-PAD-Studie, in die Patienten mit PAVK nach endovaskulärer oder gefäßchirurgischer Revaskularisation eingeschlossen wurden [49]. Die antithrombotische Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem Rivaroxaban und Aspirin führte zu einer Reduktion des kombinierten Endpunkts aus akuter Extremitätenischämie, Major-Amputationen, Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod, wobei insbesondere die akute Extremitätenischämie um 33 % seltener auftrat. Allerdings kam es auch in dieser Studie zu vermehrten (ISTH Major-) Blutungen. Trotz dieser erhöhten Blutungsrate steht für die klinische Praxis nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung nun ein innovatives, antithrombotisches Therapiekonzept für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

- Die therapeutische Lifestyle-Intervention ist die Grundlage für das optimale, sekundärpräventivmedizinische Management der PAVKs.
- Die Zielwerte für die medikamentöse Sekundärprävention sind weitgehend evidenzbasiert. Das Erreichen der Zielwerte sollte in regelmäßigen Abständen evaluiert werden.
- Bei komplexen Komorbiditäten sollte das Management zusätzlich durch ein Kompetenzzentrum für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten erfolgen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763–816.
- Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30: 213–24.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: Np1–np96.
- Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD000990.
- Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD005263.
- Seinost G. Gefäßrehabilitation – wesentlicher Bestandteil der pAVK-Basistherapie. *Universum Innere Medizin* 2019; 8.
- Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD009638.
- Zwiersma I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 42: 1122–30.
- Frans FA, Bipat S, Reekers JA, Legemate DA, Koelmay MJ. Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg* 2012; 99: 16–28.
- Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1565–71.
- Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2105–12.
- Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221–9.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 2507–20.
- Bozler J, Chivers EK, Chapman DG, Larcombe AN, Bastian NA, Masso-Silva JA, et al. The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence. *Chest* 2020; 157: 1362–90.
- Horina A, Arefnia B, Wimmer G, Brodmann M, Mangge H, Gasser R, et al. Dietary intake in patients with peripheral arterial disease and concomitant periodontal disease. *Br J Nutr* 2019; 122: 78–85.
- Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014; 5: 330s–6s.
- Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012; 308: 1660–7.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–26.
- Laschkeolig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 28–36.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.

21. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645–54.
22. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2018; 137: 1435–46.
23. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–21.
24. West AM, Anderson JD, Meyer CH, Epstein FH, Wang H, Hagspiel KD, et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* 2011; 218: 156–62.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
26. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–50.
27. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
28. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1167–76.
29. Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 162–72.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
31. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VERAPAMIL-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010; 55: 48–53.
32. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
33. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
34. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 2014; 45: 2366–71.
35. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88: 837–45.
36. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 431–7.
37. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–98.
38. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2099.
39. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; 137: 405–7.
40. Cassar K, Bachoo P, Ford I, Greaves M, Britten J. Platelet activation is increased in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2003; 38: 99–103.
41. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841–8.
42. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
43. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.
44. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
45. Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 10–5.
46. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–27.
47. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–93.
48. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
49. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004.



1409 WEITERE MOMENTE MIT OMA

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

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

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

VTE = Venöse Thromboembolie; PE = Pulmonalembolie;

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

Fachkurzinformation siehe Seite 38

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

Xarelto®
rivaroxaban

Drug therapy for the treatment of chronic heart failure and concomitant diseases

T. V. Shapovalenko¹, N. M. Zinchenko², D. M. Imanmadiyeva³, V. T. Dolinnaya⁴

This article discusses traditional tools and drug therapy in the treatment of chronic heart failure. The study investigates the drugs that both directly reduce the occurrence of new symptoms and prevent new concomitant diseases. The study investigates modern drugs for the treatment of concomitant diseases, as well as for the diagnosis of new ones. The authors consider the treatment of chronic heart failure with immune and other concomitant diseases using diabetes mellitus as an example. New data on the increased frequency of various types of mechanical myocardial dyssynchronicity (atrio-ventricular, inter-ventricular and intra-ventricular) and their combinations in patients with chronic heart failure of ischemic origin, associated with type 2 diabetes mellitus, has been obtained. A relationship between the severity and type of chronic heart failure (depending on the functional class and left ventricular ejection fraction) and myocardial dyssynchronicity was established.

It was shown that an increase in the glycosylated haemoglobin levels was associated with an increase in the parameters of electrical and intra-ventricular mechanical dyssynchronicity. Data on the effects of cardiac dyssynchronicity on the structural and functional myocardial pa-

rameters in patients with chronic heart failure of ischemic origin and type 2 diabetes mellitus was further defined. The effects of myocardial dyssynchronicity on cardiac remodelling, occurrence of inadequate models of left ventricular geometry and diastolic function were defined.

Key words: chronic heart failure, ischemic origin, diabetes mellitus, treatment, cardiac function.

Medikation in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz und Begleiterkrankungen. Kurzfassung: Der Beitrag befasst sich mit den medikamentösen Therapiemöglichkeiten der chronischen Herzinsuffizienz. In vorliegender Studie wurden Arzneimittel, die sowohl Symptome direkt reduzieren als auch Begleiterkrankungen verhindern sollen, untersucht, wobei die Verfasser die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Immun- und anderen Begleiterkrankungen am Beispiel von Diabetes mellitus in den Fokus stellten. Daraus resultierten aktuelle Daten zur erhöhten Häufigkeit verschiedener Ausprägungen der mechanischen myokardialen Dyssynchronizität (atrioventrikulär, interventrikulär und intraven-

tikulär) und deren Kombinationen bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz, assoziiert mit Diabetes mellitus Typ 2.

Es wurde die Verbindung zwischen dem Schweregrad und der Art der chronischen Herzinsuffizienz (abhängig von der Klassifikation und der linksventrikulären Ejektionsfraktion) und der Myokard-Dyssynchronie hergestellt. Es wurde gezeigt, dass der Anstieg der glykosylierten Hämoglobinspiegel mit dem Anstieg der Parameter der elektrischen und intra-ventrikulären mechanischen Dyssynchronie in Verbindung steht. Weiters wurden Daten zu den Auswirkungen der kardialen Dyssynchronie auf die strukturellen und funktionellen Myokardparameter bei Patienten mit chronischer ischämischer Herzinsuffizienz und Typ 2 Diabetes mellitus erhoben. Die Auswirkungen der myokardialen Dyssynchronie auf das kardiale Remodelling sowie das Auftreten unzureichender Therapie der linksventrikulären Geometrie und der diastolischen Funktion werden beschrieben. **Z Gefäßmed 2020 (4): 12–21.**

Schlüsselwörter: chronische Herzinsuffizienz, Ischämie, Diabetes mellitus, Behandlung, Herzfunktion

■ Introduction

Chronic heart failure is one of the most common diseases resulting in high mortality among cardiac patients and has extremely high treatment costs. According to the WHO, about 2–3% of the population in the world suffer from chronic heart failure [1]. Chronic heart failure syndrome is associated with a significant reduction in life expectancy, deterioration of its quality and high mortality with a significant number of cases of sudden cardiac death [2]. The main problem in the treatment of patients with chronic heart failure is the need for frequent hospitalizations due to decompensation, as well as a high rate of emergency medical care on an outpatient basis [3]. Therapeutic and diagnostic measures for patients with chronic heart failure are associated with huge costs for the healthcare system and society as a whole [4].

Chronic heart failure is often associated with concomitant diseases, for example diabetes mellitus. A combination of chronic heart failure and diabetes mellitus is observed in one third of cases, and the incidence of chronic heart failure in patients with diabetes is 2–3-fold higher than that in individuals without diabetes [5]. A combination of these two pathologies significantly complicates the course of each disease. Cardiovascular pathology is a leading cause of death in patients with diabetes mellitus in almost all countries worldwide, which is more than 60%.

Considering the pathogenesis of the studied combination, it should be noted that there is an etiological relationship between diabetes mellitus and chronic heart failure [6]. A prolonged course of diabetes mellitus can contribute to the development of myocardial dysfunction and chronic heart failure, which is due to the potentiation of the following processes: cardiac autonomic neuropathy, endothelial dysfunction, dyslipidaemia, hypercoagulation and hyperproduction of pro-inflammatory cytokines; and is also caused by the direct effects of hyperglycaemia on myocardial function and morphology. The importance of this study is due to the need to reduce pathogenetic processes and define a high-quality treatment using modern drugs.

■ Literature Review

Many studies have shown that the prevalence of asymptomatic diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus is more than 50%, despite adequate glycemic control [7]. An experi-

Received: March 19, 2020, accepted: May 25, 2020

From: ¹Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; ²Department of Physical Rehabilitation, Ergotherapy with Physical Education Course, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; ³Department of Pediatrics named after D. Tussupova, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan; ⁴Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

Correspondence to: Tatyana V. Shapovalenko, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, 2 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation; e-mail: shapovalenko4468@murdoch.in

mental study clearly demonstrated that increased expression of C-reactive protein enhanced left ventricular dysfunction and contributed to inadequate post-infarction left ventricular remodelling [8]. Unfavourable effects of C-reactive protein on the processes of left ventricular remodelling do not depend on the size of myocardial necrosis and may be associated with increased apoptosis, macrophage infiltration, expression of protein-1 and matrix metalloproteinase-9 by monocytes in the adjacent to myocardial infarction area. C-reactive protein is an anti-inflammatory “trigger” because it stimulates the production of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α by monocytes. However, increased concentrations of anti-inflammatory mediators are not associated with a corresponding increase in anti-inflammatory cytokines, which results in the inflammatory imbalance in the cytokine system [9].

One of the main reasons for the development and progression of chronic heart failure is coronary heart disease, which is mainly manifested by acute and chronic myocardial ischemia (stable and unstable angina pectoris). The heart suffers the largest damage in acute myocardial infarction, when an ischemic necrosis of the myocardial area occurs due to absolute or relative insufficiency of its blood supply, which results in the development of ventricular dysfunction (left ventricular dysfunction is more often), which is manifested as heart failure symptoms [10]. During acute local ischemia, myocardial cell death occurs due to necrosis and apoptosis, with the release of intracellular proteins of cardiomyocyte into the bloodstream, which triggers an inflammatory reaction [11].

Inflammatory cells, including neutrophils, monocytes, macrophages and lymphocytes, penetrate the tissue and remove dead myocytes. After an inflammatory response, cardiac fibroblasts proliferate and release extracellular matrix proteins, such as collagen I, to form a fibrous scar that replaces dead myocytes and serves to prevent rupture [12]. An increase in myocardial “stiffness” in fibrosis of both infarcted and intact myocardial areas contributes to diastolic dysfunction, which impairs the ability of the heart to increase its ejection [13].

As a result of “stretching” of the scarred area, which is not able to withstand the growth of intra-ventricular pressure, changes occur in unaffected parts of the ventricle, i.e. healthy cardiomyocytes hypertrophy and divide, adapting to new functioning conditions, which contributes to the process of cardiac remodelling [14]. Remodelling leads to structural and functional rearrangements in the myocardium and left ventricular chamber, associated with the presence of a section of post-infarction necrosis or scar, resulting in its impaired geometry (increase in the final diastolic and final systolic volumes) and decreased pumping ability (decreased ejection fraction), which contributes to the development and further progression of systolic and diastolic dysfunction [15]. Post-infarction remodelling is a complex mechanism and is triggered by the activation of neurohumoral (the renin-angiotensin-aldosterone system [RAAS]) and sympathetic nervous system, as well as cytokine-signalling pathways leading to the progression of chronic heart failure [16].

Chronic heart failure is strongly associated with inflammation in terms of pathogenesis, disease severity and prognosis [17].

Inflammatory mediators directly affect cardiomyocytes, fibroblasts and β -adrenergic receptors, resulting in hypertrophy, fibrosis and impaired contractility of the cardiac muscle, or induced by apoptosis through the stimulation of the corresponding genes. The balance between pro- and anti-inflammatory factors can have beneficial or harmful effects on the course of chronic heart failure [18]. Major pro-inflammatory cytokines that play a leading role in the development and progression of chronic heart failure include tumour necrosis factor- α , interleukin-1 and interleukin-6 [19].

In the post-infarction period, cytokines (TNF- α , IL-1 β and IL-6) can mediate the reconstruction of infarction areas, including phagocytosis and resorption of necrotic tissue, cell survival, hypertrophy of surviving cardiomyocytes, degradation and synthesis of extracellular matrix components (collagen, integrin), proliferation of myofibroblasts, angiogenesis, vasculogenesis and, to a limited extent, proliferation of progenitor cells [20]. The consequences of cytokine activation can be favourable, that is, can result in reparation and restoration of myocardial function, or unfavourable, can trigger the process of cell apoptosis and cause an additional inflammatory reaction, that is, result in acute cardiac rupture or chronic dilatation and the development of heart failure, which increases mortality.

■ Materials and Methods

According to the purpose and objectives of the study, 140 patients with chronic heart failure of ischemic genesis, of functional class II–III according to NYHA classification, were examined at a clinical centre, of which 100 patients had chronic heart failure associated with type 2 diabetes mellitus. All patients gave their consent to examination. The inclusion criteria were:

- 1) Signs of chronic heart failure. To assess the severity of chronic heart failure (functional class II–III), the functional classification of chronic heart failure proposed by the New York Heart Association (NYHA) was used.
- 2) A verified diagnosis of coronary heart disease (myocardial infarction more than 12 months prior to inclusion).
- 3) Type 2 diabetes mellitus in the stage of compensation and subcompensation.
- 4) An informed consent of the patient to participate in the study.

The exclusion criteria were: acute inflammatory, infectious, oncological, immune diseases; chronic diseases in the acute stage; chronic non-specific lung diseases; diabetic ulcers and gangrene of the lower extremities; acute myocardial infarction and surgical interventions within 12 months prior to inclusion. The patients included 59 (42.1%) men and 81 (57.9%) women. The age of the patients was 55–78 years with the median of 70.0 years. The median body mass index was 29.05 kg/m², which corresponds to overweight, and only 19 patients (13.6%) had normal body weight. According to echocardiography, the median left ventricular ejection fraction was 49.65%, with a minimum of 33.97% and a maximum of 64.85%. The 6-minute walk test showed that the median value was 332.5 m (the values ranged from 155 m to 395 m). In the group of patients with type 2 diabetes mellitus, the median of the test values was 315.0 m, and in the group without diabetes it was 345.0 m.

Chronic heart failure of functional class II was diagnosed in 88 patients (62.9%) and of functional class III – in 52 patients (37.1%). All patients were diagnosed with arterial hypertension, of which 31 (22.1%) had grade 1 and 109 (77.9%) had grade 2 hypertension. The medians of systolic blood pressure were 162.5 mmHg, diastolic – 95.0 mmHg, mean arterial pressure was 124.07 mmHg, and pulse pressure was 70.0 mmHg. The history of type 2 diabetes mellitus ranged from 1 to 10 years; the median value was 6 years. Coronary heart disease was observed in all cases, which was confirmed by myocardial infarction more than 12 months before the examination.

The group of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (study group) did not differ in sex (women/men), age, time after the onset of myocardial infarction, median systolic, diastolic, mean and pulse pressure, as well as mean values of the functional class of chronic heart failure, from the group of patients without diabetes (control group) ($p > 0.05$). The patients with type 2 diabetes mellitus had significantly ($p < 0.05$) higher heart rate and BMI and significantly lower median LV ejection fraction and the 6-minute walk test distance compared to patients without type 2 diabetes mellitus. Time from diagnosis of type 2 diabetes mellitus ranged from 1 to 10 years, and the median was 6.0 years. The patients with diabetes mellitus ($n = 100$) had maximum and minimum concentrations of glycosylated haemoglobin from 5.60 to 8.0% with a median level of 7.0%.

The patients with chronic heart failure with a lower ejection fraction ($EF < 40\%$) received standard therapy for chronic heart failure: an angiotensin-converting enzyme inhibitor (lisinopril 20–40 mg/day), a β -blocker (bisoprolol 5–10 mg/day), a mineralocorticoid receptor antagonist (spironolactone at a dose of 25–50 mg/day) and a diuretic (furosemide 20–40 mg/day). The patients with chronic heart failure with a preserved ejection fraction ($EF > 40\%$) received standard therapy (for patients with chronic heart failure with a preserved ejection fraction and concomitant arterial hypertension): ACE inhibitor (lisinopril 20–40 mg/day), β -blocker (bisoprolol 5–10 mg/day) and a diuretic (furosemide 20–40 mg/day).

Results and Discussion

The study of the myocardial contraction synchronization parameters in the patients with chronic heart failure of ischemic genesis of functional class II–III and type 2 diabetes mellitus showed that 61 of 100 patients had mechanical cardiac dyssynchronicity, which indicated a high (61%) incidence of cardiac dyssynchronicity in this population. In the patients with heart failure of functional class II–III ($n = 40$), myocardial dyssynchronicity was observed in a smaller portion of the patients, i. e. in 16 patients (40%). A significant increase in the incidence of dyssynchronicity in the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus by 21% ($p < 0.05$), compared to the patients with chronic heart failure without diabetes, indicates an increased risk of heart dyssynchronicity in type 2 diabetes mellitus patients with chronic heart failure.

Among all examined patients with chronic heart failure ($n = 140$), the rate of electrical dyssynchronicity, namely “widened” QRS complex >120 ms, was 17.14% (24 patients). The rate of the signs of mechanical dyssynchronicity was as follows: an

Table 1. Frequency of detection of various signs of cardiac dyssynchronicity in patients with CHF based on DM type 2 status.

Signs	Patients with CHF and DM 2 ($n = 100$)		Patients with CHF without DM 2 ($n = 40$)	
	Abs. value	%	Abs. value	%
Electrical dyssynchronicity				
QRS, ms	21	21.00*	3	7.50
Intraventricular dyssynchronicity				
Ts, ms	42	42.00*	9	22.50
Ts-SD, ms	40	40.00*	9	22.50
APEI, ms	33	33.00	9	22.50
PPEI, ms	42	42.00*	4	10.00
Interventricular dyssynchronicity				
IVMD, ms	31	31.00*	5	12.50
Atrioventricular dyssynchronicity				
LVFT, %	17	17.00	7	17.50

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the frequency of detection of dyssynchronicity signs in patients with chronic heart failure without diabetes.

increase in time from the onset of QRS to peak systolic velocity ($Ts \geq 100$ ms) was observed in 51 patients (36.43%), an increase in the standard deviation of time from the onset of QRS to peak systolic velocity ($Ts-SD \geq 33$ ms) was observed in 49 patients (35.00%), an increase in the aortic pre-ejection interval (APEI > 120 ms) was observed in 42 patients (30.00%), a decrease in the pulmonary pre-ejection interval (PPEI < 110 ms) was observed in 46 patients (32.86%), inter-ventricular mechanical delay (IVMD > 40 ms) was observed in 36 patients (25.71%), and left ventricular dyssynchronicity (LVFT $< 40\%$) was observed in 24 patients only (17.14%). As shown in Table 1, the rate of electrical cardiac dyssynchronicity (QRS > 120 ms) in the patients with chronic heart failure of ischemic origin and type 2 diabetes mellitus was 2.80-fold higher ($p < 0.05$) compared to the patients with chronic heart failure of ischemic origin without diabetes.

In patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus, there was a significant increase in the incidence according to 5 indicators than in the group of patients with chronic heart failure without type 2 diabetes: the increase in Ts 1.87-fold ($p < 0.05$), Ts-SD 1.78-fold ($p < 0.05$), AREI 1.47-fold ($p < 0.05$), PPEI 4.20-fold ($p < 0.05$), and IVMD 2.48-fold ($p < 0.05$). The incidence of IVMD in the groups was almost the same. During a study of the rates of combined types of myocardial dyssynchronicity in all patients with dyssynchronicity ($n = 77$), it was found that the combination of intraventricular and interventricular dyssynchronicity (Ts-SD + IVMD) was most common in 25.97% of cases (20 people), the second was a combination of intraventricular and atrioventricular cardiac dyssynchronicity (Ts-SD+LVFT) in 15.58% (12 patients), followed by the association of atrioventricular and interventricular dyssynchronicity (LVFT+IVMD), found in 10.39% (8 patients), but the combination of all types of dyssynchronicity (Ts-SD+LVFT+IVMD) was found only in 3 patients (3.90%).

Table 2 shows that among patients with dyssynchronicity, the rate of the association of Ts-SD + IVMD and LVFT + IVMD was significantly higher 4.98-fold ($p < 0.05$) and 1.84-fold

Table 2. Frequency of combined types of cardiac dyssynchronicity in patients with chronic heart failure and dyssynchronicity based on DM type 2 status (n = 77).

Signs	Patients with CHF, CD and DM 2 (n = 61)		Patients with CHF and CD without DM 2 (n = 16)	
	Abs. value	%	Abs. value	%
Ts-SD+LVFT	8	13.11*	4	25.00
Ts-SD+IVMD	19	31.15*	1	6.25
LVFT+IVMD	7	11.48*	1	6.25
Ts-SD+LVFT+IVMD	3	4.91	0	0.00

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the frequency of combined types of dyssynchronicity in patients with chronic heart failure without diabetes mellitus.

Table 3. Frequency of various signs of cardiac dyssynchronicity in patients with CHF, DM 2 type (n = 100) based on LVEF.

Signs	Patients with preserved LVEF > 40 % (n = 72)		Patients with reduced LVEF ≤ 40% (n = 28)	
	Abs. value	%	Abs. value	%
Electrical dyssynchronicity				
QRS, ms	14	19.44	7	25.00
Intraventricular dyssynchronicity				
Ts, ms	24	33.33	15	53.57*
Ts-SD, ms	22	30.56	14	50.00*
APEI, ms	23	31.94	10	35.71
PPEI, ms	29	40.28	13	46.46
Interventricular dyssynchronicity				
IVMD, ms	20	27.78	10	35.71
Atrioventricular dyssynchronicity				
LVFT, %	13	18.06	6	21.43

* Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the frequency of dyssynchronicity signs in patients with preserved LVEF > 40%.

($p < 0.05$), respectively, in a cohort of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes in relation to patients with chronic heart failure without diabetes. And the rate of Ts-SD + LVFT in the group with diabetes was significantly less by 1.91 times ($p < 0.05$). The combination of all types of dyssynchronicity in patients with chronic heart failure was not detected at all, in contrast to patients with chronic heart failure combined with type 2 diabetes mellitus, in which this combination occurred in 3 patients, which was 4.91% ($p > 0.05$).

Analysis of the frequency of dyssynchronicity markers in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (n = 100) showed that in patients with reduced LVEF ≤ 40% (n = 28), a significant increase in the incidence was observed only in 2 signs (Tab. 3) than in the group of patients with preserved LVEF > 40% (n = 72): the increased frequency of Ts 1.61-fold ($p < 0.05$), Ts-SD 1.64-fold ($p < 0.05$). The incidence of other dyssynchronicity markers in the groups was almost the same, which may indicate a high level of myocardial dyssynchronicity (as one of the important factors in the progression of chronic heart failure) not only in patients with systolic dysfunction, but also in patients with a preserved left ventricular

Table 4. Frequency of combined types of cardiac dyssynchronicity in patients with CHF, DM type 2 and myocardial dyssynchronicity (n = 61).

Signs	Patients with preserved LVEF > 40% (n = 42)		Patients with reduced LVEF ≤ 40% (n = 19)	
	Abs. value	%	Abs. value	%
Ts-SD+LVFT	4	9.52	4	21.05*
Ts-SD+IVMD	9	21.43	10	52.63*
LVFT+IVMD	5	11.90	2	10.53
Ts-SD+LVFT+IVMD	1	2.38	0	10.53*

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the frequency of combined types of dyssynchronicity in patients with chronic heart failure without diabetes.

ejection fraction. Therefore, we recommended echocardiography to identify dyssynchronicity markers in the early stages of chronic heart failure, even before the occurrence of impaired heart pumping function in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus.

Among patients with myocardial dyssynchronicity, chronic heart failure with reduced LVEF ≤ 40% and type 2 diabetes mellitus (n = 19), the rates of the associations were as follows: Ts-SD + IVMD 2.21-fold ($p < 0.05$), Ts-SD + IVMD 2.46-fold ($p < 0.05$) and Ts-SD + LVFT+IVMD 4.42-fold higher than the respective combinations in patients with preserved LVEF > 40% (Tab. 4).

Therefore, in the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus, the rate of electrical (QRS extension > 120 ms) dyssynchronicity was 2.80-fold higher ($p < 0.05$) and the rate of mechanical dyssynchronicity was higher (Ts 1.87-fold [$p < 0.05$], Ts-SD 1.78-fold [$p < 0.05$], AREI 1.47-fold [$p < 0.05$], PPEI 4.20-fold [$p < 0.05$], IVMD 2.48-fold [$p < 0.05$]); the rate of a combination of cardiac dyssynchronicity types also increased: Ts-SD + IVMD – 4.98-fold ($p < 0.05$), LVFT + IVMD – 1.84-fold ($p < 0.05$) and the rate of a combination of Ts-SD + LVFT decreased 1.91-fold ($p < 0.05$), compared to the patients without diabetes. The association of all types of dyssynchronicity (Ts-SD + LVFT + IVMD) was observed in 3 patients, and these were the patients with a combination of chronic heart failure and type 2 diabetes. In the patients with chronic heart failure with a decreased LVEF ≤ 40% and type 2 diabetes mellitus (n = 100), a significant increase in the rate of Ts (1.61-fold, $p < 0.05$) and Ts-SD (1.64-fold, $p < 0.05$) was observed, compared to the group of patients with preserved LVEF > 40%.

Among the patients with myocardial dyssynchronicity, chronic heart failure with a decreased LVEF ≤ 40% and type 2 diabetes mellitus, the rate of the following associations was higher (Ts-SD + IVMD – 2.21-fold ($p < 0.05$), Ts-SD + IVMD – 2.46-fold ($p < 0.05$) and Ts-SD + LVFT + IVMD – 4.42-fold) compared to the patients with preserved LVEF > 40%. The study of electrical dyssynchronicity in the patients with chronic heart failure (Tab. 5) showed that the concomitant type 2 diabetes mellitus contributed to an increase in the median value of the QRS complex by 25.00% ($p < 0.05$), Ts by 24.06% ($p < 0.05$), Ts-SD by 20.81% ($p < 0.05$) and IVMD by 2 ms ($p < 0.05$). The

Table 5. Characterization of dyssynchronicity in patients with chronic heart failure of ischemic origin.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _V
Study group – patients with CHF and CD 2 (n = 100)					
QRS, ms	0.106	0.10*	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	96.52	88.95*	16.9–260	64.50	118.55
Ts-SD, ms	33.22	29.9*	6.3–88.9	21.95	41.93
LVFT, %	50.96	52.0	31–70	43.75	58.00
APEI, ms	123.63	115.0	50–320	102.00	133.25
PPEI, ms	101.49	112.0	50–144	83.00	115.25
IVMD, ms	22.08	1.0*	-32–233	-10.00	52.00
Control group – with CHF (n = 40)					
QRS, ms	0.093	0.08	0.06–0.14	0.08	0.10
Ts, ms	76.28	71.7	21.5–154	55.75	92.83
Ts-SD, ms	25.74	24.75	6.4–51.9	20.83	29.23
LVFT, %	53.68	54.0	35–72	46.75	61.25
APEI, ms	114.40	111.5	78–85	98.00	118.00
PPEI, ms	112.50	112.0	95–124	110.00	117.25
IVMD, ms	1.65	-1.0	-33–75	-17.00	8.00

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to indicators of patients with CHF without diabetes.

Table 6. Signs of myocardial dyssynchronicity in groups of patients with dyssynchronicity.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _V
Group I – patients with CHF, DM 2 and dyssynchronicity (n = 61)					
QRS, ms	0.112	0.12	0.06–0.14	0.09	0.14
Ts, ms	118.58	113.8	23–260	92.30	135.00
Ts-SD, ms	41.00	39.4*	9.5–88.9	30.50	47.70
LVFT, %	47.39	48.0	31–66	40.00	55.00
APEI, ms	134.03	122.0	50–320	107.00	145.00
PPEI, ms	91.58	90.0*	50–144	78.00	112.00
IVMD, ms	42.39	43.0	-27–233	0	61.00
Group II – patients with CHF without DM 2 with synchrony (n = 16)					
QRS, ms	0.102	0.10	0.07–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	97.69	105.7	42.9–154	66.88	119.13
Ts-SD, ms	32.81	33.2	18.3–51.9	22.83	38.10
LVFT, %	46.81	46.0	35–67	37.75	53.50
APEI, ms	126.56	131.0	78–185	98.75	150.50
PPEI, ms	110.06	111.0	95–124	107.50	113.50
IVMD, ms	16.5	22.5	-33–75	-14.25	50.50

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to indicators of patients with CHF without DM and with synchrony.

Table 7. Values of dyssynchronicity markers in patients with heart failure and type 2 diabetes (n = 100) based on the duration from the moment of detection of diabetes.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _V
Duration of DM 2 type up to 5 years (n = 49)					
QRS, ms	0.104	0.10	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	90.07	87.0	16.9–183.5	64.60	114.00
Ts-SD, ms	31.69	30.3	6.3–68.5	22.50	42.80
LVFT, %	51.57	53.0	32–70	45.00	58.00
APEI, ms	131.67	116.0	50–320	110.00	140.00
PPEI, ms	102.98	112.0	50–125	97.00	117.00
IVMD, ms	28.27	1.0	-30–233	0	54.00
Duration of DM 2 type from 6 to 10 years (n = 51)					
QRS, ms	0.107	0.12	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	102.72	97.5	23.5–260	65.05	121.85
Ts-SD, ms	34.70	28.6	9.3–88.9	21.80	41.85
LVFT, %	50.37	52.0	31–66	43.00	57.00
APEI, ms	115.90	112.0	50–220	97.50	130.00
PPEI, ms	100.06	100.0	56–144	83.00	114.50
IVMD, ms	16.14	1.0	-32–137	-15.50	51.5

Group differences are not statistically significant.

Table 8. Values of dyssynchronicity in patients with CHF and type 2 diabetes mellitus (n = 100) based on the choice of therapy.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _V
With insulin (n = 35)					
QRS, ms	0.105	0.12	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	89.17	88.0	37–173	65.05	108.45
Ts-SD, ms	29.25	27.2	12.1–63.2	21.80	34.60
LVFT, %	50.00	52.0	31–65	42.50	57.50
APEI, ms	128.86	116.0	50–320	98.00	145.50
PPEI, ms	99.51	100.0	67–138	83.00	112.00
IVMD, ms	29.60	12.0	-32–220	-17.00	55.50
Without insulin (n = 65)					
QRS, ms	0.106	0.10	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	100.48	92.3	16.9–260	64.60	125.00
Ts-SD, ms	35.36	31.2	6.3–88.9	22.50	46.00
LVFT, %	51.48	52.0	32–70	45.00	58.00
APEI, ms	120.82	115.0	72–283	105.00	122.00
PPEI, ms	102.55	112.0	50–144	84.00	117.00
IVMD, ms	18.03	0	-30–233	-4.00	31.00

Group differences are not statistically significant.

median values of LVFT, APEI, and PPEI in the groups did not differ significantly ($p > 0.05$).

During the study of groups of patients with dyssynchronicity (Tab. 6), a considerable but not significant increase in the median QRS in patients of group I by 20.00% ($p > 0.05$) compared with group II of patients was revealed. Such changes in QRS indicate that the addition of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic heart failure contributes to the expansion of the QRS complex and thereby the progression of conduction disorders and the development of heart block.

Comparison of Ts values did not show a significant difference between group I and II, but there was an increase in this indicator in patients with diabetes by 7.66% ($p > 0.05$). The median Ts-SD was higher in the group with chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and cardiac dyssynchronicity (39.4 ms) and significantly different compared to the group of patients without diabetes (33.2 ms) by 18.67% ($p < 0.05$).

The median APEI values in group II were slightly higher (131.0 ms) compared to patients of group I by 7.38% ($p > 0.05$). The median PPEI was the lowest in the group with heart failure

Table 9. Indicators of myocardial dyssynchronicity in patients with ischemic CHF and DM type 2 (n = 100) based on the level of glycosylated haemoglobin.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _V
HbA _{1c} < 7.0 (n = 33)					
QRS, ms	0.095	0.09	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	60.14	60.0	16.9–173	43.10	76.00
Ts-SD, ms	21.72	21.1	6.3–63.2	14.90	27.80
LVFT, %	50.73	53.0	31–70	40.00	58.00
APEI, ms	125.12	115.0	50–320	103.00	122.00
PPEI, ms	106.61	112.0	50–138	97.00	120.00
IVMD, ms	18.61	0	-26–233	-17.00	23.00
HbA _{1c} ≥ 7.0 (n = 67)					
QRS, ms	0.111	0.12*	0.07–0.14	0.08	0.14
Ts, ms	114.44	107.7*	44.5–260	87.3	132.00
Ts-SD, ms	38.89	35.4*	15.1–88.9	27.60	46.10
LVFT, %	51.07	51.0	32–66	44.50	58.00
APEI, ms	122.90	115.0	78–250	102.00	133.50
PPEI, ms	98.97	110.0	50–144	79.50	115.00
IVMD, ms	23.79	6.0	-32–139	0	55.00

*Confidence level (p < 0.05) in relation to dyssynchronicity signs in the group of patients with glycosylated haemoglobin level HbA_{1c} < 7.0.

combined with type 2 diabetes mellitus and heart dyssynchronicity (90.0 ms) and significantly different by 23.33% (p < 0.05) compared to the group of patients with chronic heart failure and dyssynchronicity (111.0 ms). The IVMD and LVFT values between groups I and II did not have significant differences (p > 0.05). During the analysis of cardiac dyssynchronicity signs in patients with CHF and DM type 2 based on the DM duration since the detection (Tab. 7), there were no significant (p > 0.05) differences in myocardial dyssynchronicity signs between groups with the 5-year duration of DM since the detection and the group of patients with the duration of type 2 diabetes mellitus from 6 to 10 years.

No significant (p > 0.05) discrepancies were found in the values of cardiac dyssynchronicity markers in patients who received oral hypoglycaemic drugs or insulin (Tab. 8).

When comparing groups of patients with CHF and diabetes based on the content of glycosylated haemoglobin (Tab. 9), significant differences were identified by three indicators: an increase in the group with glycosylated haemoglobin HbA_{1c} ≥ 7.0 median QRS by 33.33% (p < 0.05), Ts by 79.50% (p < 0.05) and Ts-SD by 67.77% (p < 0.05) compared to the group of patients with the level HbA_{1c} < 7.0.

Therefore, in patients with ischemic CHF and DM type 2, there is a significant increase in median Ts by 24.06% (p < 0.05), Ts-SD by 20.81% (p < 0.05), IVMD by 2 ms (p < 0.05), when compared with a group of patients with ischemic CHF without diabetes. Moreover, in patients with glycosylated haemoglobin HbA_{1c} ≥ 7.0, a significant increase in dyssynchronicity markers was as follows: QRS by 33.33% (p < 0.05), Ts by 79.50% (p < 0.05) and Ts-SD by 67.77% (p < 0.05), compared with a group of patients with HbA_{1c} level < 7.0. Based on the study of the importance of myocardial dyssynchronicity marker in a group of patients with ischemic CHF and DM type 2 and

Table 10. Values of cardiac dyssynchronicity signs in patients with CHF, DM 2 type and CD (n = 61) based on CHF FC.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _V
CHF FC II (n = 34)					
QRS, ms	0.110	0.12	0.08–0.14	0.08	0.14
Ts, ms	97.34	103.3	23–135	86.65	113.88
Ts-SD, ms	33.92	33.2	9.5–49.5	27.65	41.88
LVFT, %	48.94	50.0	31–66	40.25	55.00
APEI, ms	123.12	122.0	50–217	98.25	141.75
PPEI, ms	94.79	95.5	56–144	78.00	112.75
IVMD, ms	28.44	22.5	-27–139	0	53.50
CHF FC III (n=27)					
QRS, ms	0.115	0.12	0.06–0.14	0.10	0.14
Ts, ms	145.31	140.0*	60–260	113.05	173.00
Ts-SD, ms	49.93	47.0*	20.6–88.9	36.15	63.20
LVFT, %	45.44	44.0	32–60	37.50	51.50
APEI, ms	147.78	128.0	88–320	111.00	153.00
PPEI, ms	87.48	83.0	50–120	75.00	111.50
IVMD, ms	59.96	55.0*	-26–233	17.50	82.00

*Confidence level (p < 0.05) in relation to patients with CHF FC II

Table 11. Cardiac dyssynchronicity in patients with CHF, DM 2 type and CD (n = 61) based on LV ejection fraction.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KWN	KWV
LVEF > 40% (n = 42)					
QRS, ms	0.111	0.11	0.08–0.14	0.09	0.14
Ts, ms	110.86	111.30	23–157	86.65	117.97
Ts-SD, ms	38.17	39.22	9.5–68.5	27.65	44.58
LVFT, %	47.76	47.51	31–66	39.25	55.00
APEI, ms	128.35	122.0	50–320	100.75	152.75
PPEI, ms	94.26	95.5	50–144	78.00	111.75
IVMD, ms	36.71	34.6	-27–233	0	62.25
LVEF ≤ 40% (n = 19)					
QRS, ms	0.114	0.14*	0.06–0.14	0.85	0.14
Ts, ms	169.9	172.53*	88.9–260	124.70	197.75
Ts-SD, ms	53.89	54.71*	30.6–88.9	40.70	65.55
LVFT, %	40.32	41.14*	32–60	43.00	51.50
APEI, ms	126.68	118.0	88–220	110.50	142.50
PPEI, ms	85.57	89.13*	50–119	70.00	113.00
IVMD, ms	58.32	60.1*	-26–137	12.50	78.50

*Confidence level (p < 0.05) in relation to patients with a preserved ejection fraction

myocardial dyssynchronicity (n = 61), it was established that patients with FC III had more severe cardiac synchronicity disturbances compared to patients with CHF FC II (Tab. 10).

The analysis of mechanical dyssynchronicity in the patients with FC III showed a significant increase in Ts medians by 35.53% (p < 0.05), in Ts-SD by 41.57% (p < 0.05) and in IVMD by 144.44% (p < 0.05), compared to the patients with FC II. In the patients with FC III, a significant decrease in the median LVFT by 13.64% (p > 0.05) and PPEI by 15.06% (p > 0.05), and an

increase in APEI by 4.92% ($p > 0.05$) were observed, compared to the patients with FC II of chronic heart failure. The markers of electrical dyssynchronicity in the patients with FC II and III of chronic heart failure did not differ significantly ($p > 0.05$).

The study of CD depending on LVEF (Tab. 11) in the patients with chronic heart failure, type 2 diabetes and dyssynchronicity ($n = 61$) showed that the patients with decreased LVEF $\leq 40\%$ ($n = 19$) demonstrated a significant aggravation of dyssynchronicity compared to the patients with LVEF $> 40\%$ ($n = 42$). The median values of both electrical dyssynchronicity (QRS > 120 ms, by 33.33% [$p < 0.05$]) and mechanical CD were significantly increased (intra-ventricular myocardial dyssynchronicity Ts increased by 55.01% [$p < 0.05$], Ts-SD by 39.49% [$p < 0.05$] and the median IVMD by 25.5 ms [$p < 0.05$]). The APEI values did not significantly differ between the groups ($p > 0.05$). The patients with LVEF $\leq 40\%$ also demonstrated a decrease in the median PREI by 6.67% ($p < 0.05$) and LVFT by 13.40% ($p < 0.05$), which indicated a further impairment of the synchronization of myocardial contraction.

The statistical analysis of electrical dyssynchronicity in the patients with CHF and type 2 diabetes mellitus, depending on the LV geometric models (Tab. 12) showed that the highest median values were observed in the group of patients with the most severe type of LV remodelling, i.e. in the patients with eccentric LV hypertrophy (group III) and the median was 20.00% ($p > 0.05$) higher compared to the patients with concentric LV remodelling, and 20.00% ($p > 0.05$) higher compared to the patients with concentric hypertrophy. At the same time, the patients with eccentric LV hypertrophy showed a significant increase by 142.99% ($p < 0.05$) in the median time from the onset of QRS to peak systolic velocity (Ts) compared to the patients with concentric remodelling and by 18.90% ($p < 0.05$) compared to the patients with concentric hypertrophy. In group II, a significant increase in Ts by 104.37% ($p < 0.05$) was observed compared to the patients from group III.

In group III, median Ts-SD was significantly higher, by 211.18% ($p < 0.05$), compared to group III and 79.32% ($p < 0.05$) higher compared to group II. In the patients with concentric hypertrophy, median Ts-SD was significantly higher, by 73.53% ($p < 0.05$), compared to the patients with concentric remodelling. No significant ($p > 0.05$) differences between such parameters of dyssynchronicity as APEI and LVFT were observed in the groups. The group of patients with eccentric hypertrophy showed a significant decrease in the median PREI values by 16.16% ($p < 0.05$) compared to the patients with concentric LV remodelling.

The highest median IVMD was observed in the group of patients with concentric hypertrophy with a significant difference from the median in the patients with concentric remodelling, by 17.0 ms ($p < 0.05$). In group III, median IVMD was 12.0 ms ($p < 0.05$) higher compared to the group. Therefore, in the patients with chronic heart failure of ischemic origin, type 2 diabetes mellitus and dyssynchronicity, an increase in the functional class from II to III results in a significant increase in Ts values, by 35.53% ($p < 0.05$), Ts-SD – by 41.57% ($p < 0.05$) and IVMD – by 144.44% ($p < 0.05$). This category of patients with a decrease in the ejection fraction ($EF \leq 40\%$) showed a significant increase

Table 12. Myocardial dyssynchronicity in patients with chronic heart failure of ischemic origin and type 2 diabetes, depending on the geometric models of the left ventricle.

Signs	Statistical data				
	M	Median	Min–Max	KW _N	KW _L
Group I – patients with LV concentric remodelling ($n = 11$)					
QRS, ms	0.099	0.1	0.08–0.12	0.08	0.12
Ts, ms	40.47	43.5	16.9–64.2	23.25	54.40
Ts-SD, ms	15.62	17.0	6.3–28.2	9.40	20.00
LVFT, %	50.82	52.0	37–63	44.00	57.50
APEI, ms	103.00	111.0	50–142	93.50	115.00
PPEI, ms	111.09	115.0	68–138	105.50	121.50
IVMD, ms	-7.91	-11.0	-23–21	-17.50	0
Group II – patients with LV concentric hypertrophy ($n = 75$)					
QRS, ms	0.106	0.10	0.06–0.14	0.08	0.12
Ts, ms	92.87	88.9	28–173	67.20	113.60
Ts-SD, ms	31.62	29.5	7.6–68.5	25.15	39.10
LVFT, %	51.51	52.0	31–70	43.50	58.00
APEI, ms	129.05	117.0	78–320	104.00	140.50
PPEI, ms	101.56	111.0	50–144	83.50	115.00
IVMD, ms	27.31	6.0	-32–233	-6.00	54.00
Group III – patients with eccentric LV hypertrophy ($n = 14$)					
QRS, ms	0.113	0.12	0.07–0.14	0.08	0.14
Ts, ms	160.09	105.7	88–260	131.50	192.83
Ts-SD, ms	55.62	52.9	26.4–88.9	44.13	67.90
LVFT, %	48.14	47.5	32–61	44.25	52.50
APEI, ms	110.79	112.5	83–147	97.25	117.25
PPEI, ms	93.57	99.0	55–119	74.50	114.75
IVMD, ms	17.64	1.0	-29–74	0	52.00

in QRS by 33.33% ($p < 0.05$), Ts by 55.01% ($p < 0.05$), Ts-SD by 39.49% ($p < 0.05$), IVMD by 25.5 ms ($p < 0.05$), as well as a significant decrease in the median PREI by 6.67% ($p < 0.05$) and LVFT by 13.40% ($p < 0.05$) compared to the patients with preserved systolic function ($EF > 40\%$). In the process of inadequate post-infarction LV remodelling and the occurrence of inadequate models of left ventricular geometry in the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes, a significant increase in the markers of dyssynchronicity, i.e. Ts ($p < 0.05$), Ts-SD ($p < 0.05$), IVMD ($p < 0.05$), and a significant decrease in PPEI ($p < 0.05$) were observed.

The patients with chronic heart failure and preserved LV ejection fraction ($EF > 40\%$) received standard therapy (for patients with chronic heart failure with preserved LVEF and concomitant arterial hypertension): ACE inhibitor (lisinopril 20–40 mg/day), β -blocker (bisoprolol 5–10 mg/day) and a diuretic (furosemide 20–40 mg/day). All patients additionally received acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg/day and statins (atorvastatin – 10–20 mg/day). However, all patients with type 2 diabetes mellitus, according to international standards for the treatment of this disease) received biguanides (metformin at a dose of 1000 mg twice daily) and sulfonylurea derivatives (glibenclamide 5–10 mg/day) or, if necessary, insulin at a dose of 0.6–0.8 U/kg of body weight daily.

42 patients with type 2 diabetes and CHF with preserved ejection fraction ($EF > 40\%$) and myocardial dyssynchronicity were selected and divided into two groups: group I ($n = 20$) –

Table 13. Change in diastole values after standard therapy (Me, [KW_N; KW_v]).

Signs	Standard therapy (n = 20)	
	Before treatment	After treatment
E, m/s	0.92 [0.72; 0.99]	0.92 [0.73; 0.99]
A, m/s	0.73 [0.62; 0.83]	0.76 [0.65; 0.87]
E/A	1.20 [1.11; 1.29]	1.16 [1.08; 1.24]
DT, ms	178.5 [164.3; 192.0]	184.5 [172.3; 197.85]
IVRT, ms	85.5 [77.0; 93.0]	88.0 [79; 95.8]

Group differences are not statistically significant.

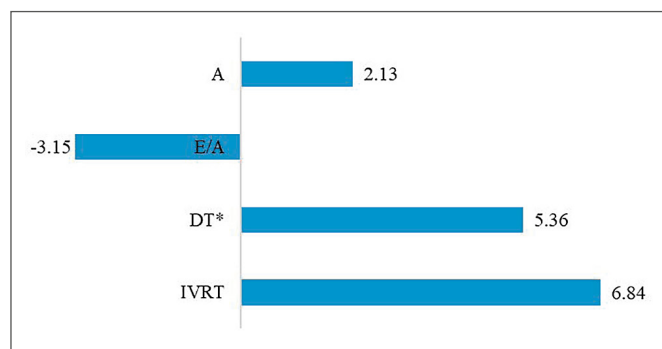
Table 14. Changes in diastolic function parameters in patients of group II after inclusion of coenzyme Q10 into the standard therapy (E, [KW_N; KW_v])

Signs	Standard therapy + coenzyme Q10 (n = 22)	
	Before treatment	After treatment
E, m/s	0.9 [0.77; 1.0]	0.9 [0.75; 0.97]
A, m/s	0.78 [0.64; 0.89]	0.84 [0.71; 0.91]
E/A	1.13 [1.06; 1.22]	1.06* [1.02; 1.10]
DT, ms	172.0 [163; 180.5]	187.0* [179; 203.5]
IVRT, ms	82.0 [77.5; 89]	90.0* [84; 96]

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the diastolic function values in patients before treatment with the inclusion of coenzyme Q10 into the standard therapy.

patients who received standard therapy and group II (n = 22) – patients who received standard therapy with coenzyme Q10 at a dose of 30 mg twice daily for 3 months. All patients were examined before and after a three-month course of treatment. The drugs were well tolerated by all patients. There were no side effects resulting in drug discontinuation. Changes in the parameters of diastolic function during standard therapy for 3 months in group I (n = 20) (Tab. 13) showed that the treatment did not result in significant changes in diastolic parameters.

Standard therapy for 3 months with coenzyme Q10 in the treatment of CHF of ischemic origin with preserved LV ejection fraction (EF > 40%), type 2 diabetes mellitus and myocardial dyssynchronicity (n = 22) (Tab. 14) resulted in a significant decrease in the medians of the E/A ratio by 6.60% ($p < 0.05$)

**Figure 1.** Effects of coenzyme Q10 on diastolic function in patients with ischemic chronic heart failure with preserved LV ejection fraction (EF > 40%), type 2 diabetes mellitus and myocardial dyssynchronicity.

*Significance level ($p < 0.05$) compared to diastolic function in the patients on standard therapy.

Table 15. Change in the values of the myocardial dyssynchronicity in group I after the standard therapy (Me, [KW_N; KW_v])

Signs	Standard therapy (n = 20)	
	Before treatment	After treatment
QRS, ms	0.12 [0.08; 0.12]	0.11 [0.08; 0.12]
Ts, ms	110.75 [93.98; 134.0]	106.0 [95.43; 122.88]
Ts-SD, ms	39.15 [30.53; 45.98]	34.8 [31.5; 41.23]
LVFT, %	49.5 [42.25; 57.25]	52.0 [46.25; 58.0]
APEI, ms	130.5 [114.25; 158.0]	122.0 [110.5; 146.0]
PPEI, ms	98.5 [78.0; 114.75]	100.0 [84.25; 113.0]
IVMD, ms	48.5 [0.0; 73.0]	34.0* [-1.75; 57.0]

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the dyssynchronicity values in patients before the standard therapy.

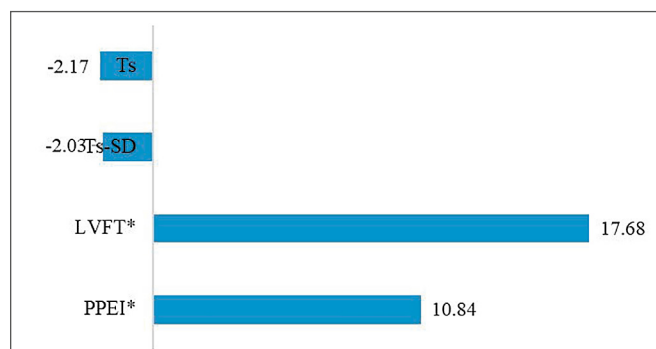
Table 16. Change in the values of the myocardial dyssynchronicity in group II after inclusion of coenzyme Q10 into the standard therapy (Me, [KW_N; KW_v])

Signs	Standard therapy + coenzyme Q10 (n=22)	
	Before treatment	After treatment
QRS, ms	0.12 [0.1; 0.14]	0.11 [0.1; 0.13]
Ts, ms	113.8 [90.5; 154.5]	106.7 [87.95; 128.3]
Ts-SD, ms	39.4 [30.5; 52.4]	34.4 [29.1; 37.5]
LVFT, %	44.0 [38.0; 51.5]	54.0* [42.5; 58.0]
APEI, ms	115.0 [96.0; 140.5]	111.0 [97.5; 126.0]
PPEI, ms	89.0 [77.0; 100.0]	100.0* [91.5; 110.0]
IVMD, ms	24.0 [3.0; 55.0]	18.0* [-1.5; 28.5]

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the dyssynchronicity values in patients before treatment with the inclusion of coenzyme Q10 into the standard therapy.

and an increase in delay of early diastolic filling (DT) by 8.72% ($p < 0.05$) and time of isovolumic LV relaxation (IVRT) by 9.76% ($p < 0.05$).

The comparison of diastolic values in the patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EF > 40%) and type 2 diabetes mellitus showed that in the patients who received a metabolic drug, coenzyme Q10, for 3 months together with standard therapy, an additional significant increase in the delay of early diastolic filling (DT) by 5.36% ($p < 0.05$) and

**Figure 2.** Effects of coenzyme Q10 on cardiac dyssynchronicity in the patients with ischemic chronic heart failure with preserved LV ejection fraction (EF > 40%), type 2 diabetes mellitus and myocardial dyssynchronicity.

*Significance level ($p < 0.05$) compared to diastolic function in the patients on standard therapy.

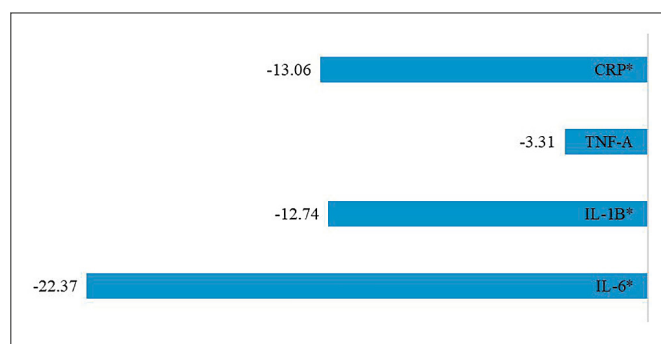


Figure 3. Effect of coenzyme Q10 on inflammation in patients with ischemic chronic heart failure with preserved LV ejection fraction (EF > 40%), type 2 diabetes mellitus and myocardial dyssynchronicity. *Significance level ($p < 0.05$) compared to diastolic function in the patients on standard therapy.

time of isovolumic LV relaxation (IVRT) by 6.84% ($p < 0.05$) was observed compared to the patients who received standard therapy only. The median maximum early peak velocity (E) in both cases remained unchanged (Fig. 1).

The analysis of myocardial dyssynchronicity in the group I patients receiving standard therapy ($n = 20$) showed a 42.65% decrease in IVMD (Tab. 15) ($p < 0.05$).

In group II, the patients (Tab. 16) who received coenzyme Q10 together with standard therapy ($n = 22$) showed significant differences in the following parameters of mechanical myocardial dyssynchronicity: median IVMD decreased by 33.33% ($p < 0.05$), while LVFT and PPEI increased by 22.73% ($p < 0.05$) and 12.36% ($p < 0.05$), respectively.

The patients who received coenzyme Q10 together with standard therapy showed an additional significant increase in the LVFT medians by 17.68% ($p < 0.05$) and PPEI by 10.84% ($p < 0.05$) compared to the patients who received standard therapy only. These changes indicate that additional therapy with coenzyme Q10 at a daily dose of 60 mg for 3 months improves the synchronous contractions of the chambers and myocardial segments, i.e. reduces cardiac dyssynchronicity (Fig. 2).

The study of the inflammatory parameters in the patients with CHF with preserved LVEF > 40%, type 2 diabetes and dyssynchronicity before and after 3 months of standard therapy ($n = 20$) showed a significant decrease in the median of one pro-inflammatory cytokine, TNF-α, by 41.05% ($p < 0.05$) (Tab. 17). A decrease in CRP by 7.07% ($p > 0.05$), interleukin-1β by 20.34% ($p > 0.05$) and interleukin-6 by 13.60% ($p > 0.05$) was significant, but not reliable.

The patients from group II who received coenzyme Q10 ($n = 22$) in addition to standard therapy showed a significant decrease in the median concentrations of all the studied inflammatory parameters (Tab. 18): CRP by 20.13% ($p < 0.05$), TNF-α by 44.36% ($p < 0.05$), IL-1β by 33.08% ($p < 0.05$), and IL-6 by 35.97% ($p < 0.05$).

The analysis of the above changes show that the inclusion of coenzyme Q10 in standard therapy at a dose of 60 mg daily for 3 months in patients with ischemic chronic heart failure with

Table 17. Changes in concentrations of inflammatory markers in group I after the standard therapy (Me, [KW_N; KW_V])

Signs	Standard therapy (n = 20)	
	Before treatment	After treatment
CRP, mg/L	5.6 [4.88; 7.19]	5.23 [3.82; 6.29]
TNF-α, pg/mL	178.5 [111.6; 209.3]	126.55* [87.85; 156.05]
IL-1β, pg/mL	154.4 [93.05; 214.9]	128.3 [70.48; 169.35]
IL-6, pg/mL	164.6 [119.8; 219.4]	144.9 [106.7; 174.7]

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the values of inflammation markers before treatment with standard therapy.

Table 18. Change in concentrations of inflammatory markers in group II after inclusion of coenzyme Q10 into the standard therapy (E, [KWN; KVV])

Tests	Standard therapy + coenzyme Q10 (n = 22)	
	Before treatment	After treatment
CRP, mg/L	5.37 [4.15; 7.28]	4.47* [3.25; 5.45]
TNF-α, pg/mL	161.4 [123.1; 186.0]	111.8* [82.25; 130.9]
IL-1β, pg/mL	123.9 [104.05; 179.25]	93.1* [75.65; 128.95]
IL-6, pg/mL	168.2 [119.35; 203.45]	123.7* [87.15; 166.75]

*Confidence level ($p < 0.05$) in relation to the values of inflammation markers before treatment with the inclusion of coenzyme Q10 into the standard therapy.

preserved ejection fraction (EF > 40%), type 2 diabetes mellitus and myocardial dyssynchronicity contributes to an additional significant decrease in the medians of C-reactive protein by 13.06%, interleukin-1β by 12.74% and interleukin-6 by 22.37% (Fig. 3), compared to the patients who received standard therapy only.

In patients with CHF with preserved LVEF > 40%, type 2 diabetes mellitus and dyssynchronicity, an inclusion of coenzyme Q10 in the standard therapy at a dose of 30 mg twice daily for 3 months contributed to a decrease in the intensity of symptoms associated with CHF. During the 6-minute walk test in the patients with ischemic heart failure with preserved EF > 40%, type 2 diabetes mellitus and dyssynchronicity before and after standard therapy, the median of this distance changed from 297 m to 332 m; this difference (increased by 10.54%) turned out to be unreliable ($p > 0.05$). In the patients who received additional coenzyme Q10, this difference was significantly higher by 16.71% ($p < 0.05$), with the median distance being 289 m before treatment and 347 m after treatment.

The study results showed that after 3 months of standard therapy in the patients with chronic heart failure of ischemic origin with preserved EF > 40%, type 2 diabetes and dyssynchronicity, a decrease in the functional class of chronic heart failure was observed in 3 patients (of them, in 2 patients, FC decreased from IIIII to III and in 1 patient from FC III to II), which is 15.0% ($p > 0.05$), and after the inclusion of coenzyme Q10 in the standard therapy for 3 months, it was observed in 6 patients (of which, in 4 patients, FC decreased from II to I and in 2 patients from FC III to II), which is 27.27% ($p < 0.05$). Therefore, mean functional class of chronic heart failure decreased by 10% ($p > 0.05$) on

standard therapy, from 2.2 to 2.0; and in the patients with coenzyme Q10 added to treatment, this value decreased from 2.18 to 1.91, i.e., 14.14% ($p < 0.05$). During standard therapy the type of diastolic dysfunction changed in 1 patient – 5.0% ($p > 0.05$) (from a pseudo-normal type to a milder type – relaxation disturbance), and in the patients who received coenzyme Q10 at a dose of 30 mg twice daily for 3 months, this change took place in 4 patients, which is 18.18% ($p < 0.05$).

■ Conclusions

The study confirmed the relationship between the severity of chronic heart failure and dyssynchronicity in patients with type 2 diabetes mellitus, i.e. patients of functional class III demonstrated a significant ($p < 0.05$) increase in the Ts, Ts-SD, APEI and IVMD markers compared to patients of functional class II. A decrease in ejection fraction ($EF < 40\%$) also resulted in impaired synchronization of heart contractions and a significant ($p < 0.05$) increase in QRS, Ts, Ts-SD, IVMD, as well as a decrease in PPE and LVFT compared to dyssynchronicity in patients with preserved $EF > 40\%$.

Many randomized clinical studies showed that cardiac resynchronization therapy improved the functional class of chronic heart failure, exercise tolerance according to the results of the 6-minute walk test and quality of life, decreased the frequency of hospitalizations for chronic heart failure, mortality caused by chronic heart failure and overall mortality.

This study data confirmed that during the process of inadequate post-infarction left ventricular remodelling and the occurrence of inadequate models of left ventricular geometry, there was a significant ($p < 0.05$) increase in the concentrations of inflammatory markers in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. These effects were proven in the experiments on transgenic mice with overexpression of tumour necrosis factor- α in the myocardium, which resulted in a gradual myocardial hypertrophy and development of dilated cardiomyopathy, inflammatory cardiac cell infiltration and increased interstitial fibrosis.

Additional therapy with coenzyme Q10 in patients with chronic heart failure of ischemic origin with preserved $EF > 40\%$, type 2 diabetes mellitus and dyssynchronicity resulted in a decrease in the inflammatory response, thereby slowing down the process of heart remodelling, positively affected the structural and functional parameters of the myocardium, synchronization of chamber and myocardial segment contraction, and slowed the progression of chronic heart failure. Therefore, the inclusion of coenzyme Q10 in a standard therapy at a dose of 60 mg/day for at least 12 weeks is feasible in this category of patients in order to correct impaired inflammatory response and asynchrony of heart contractions and improve the course of chronic heart failure.

■ Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References:

- Antoniadis AP, Sieniewicz B, Gould J, et al. Erratum to: Updates in cardiac resynchronization therapy for chronic heart failure: Review of multisite pacing. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 384.
- Wang JJ, Lin G, Wang CH, et al. Quantitative susceptibility map from the patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: P14.
- van Kessel P, de Boer D, Hendriks M, Plass AM. Measuring patient outcomes in chronic heart failure: psychometric properties of the care-related quality of life survey for chronic heart failure (CaReQoL CHF). *BMC Health Serv Res* 2017; 17: 536.
- van Kessel P, de Boer D, Hendriks M, Plass AM. Piroximone: can improve ventricular function and exercise performance in patients with chronic heart failure. *InPharma* 1987; 616: 5.
- No Autors listed. Pyridostigmine improves heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *InPharma Wkly* 2003; 1402: 17. DOI: 10.2165/00128413-200314020-00039.
- Recla S, Steinbrenner B, Logeswaran T, et al. Modern chronic heart failure therapy in context of pulmonary banding to avoid heart transplantation. *Mol Cell Pediatr* 2015; 2: A16.
- No Autors listed. Sildenafil increases flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery of patients with chronic heart failure. *InPharma Wkly* 2000; 1258: 19.
- No Autors listed. Degree of left ventricular systolic function impairment predicts long-term survival in patients with chronic heart failure. *InPharma Wkly* 2003; 1396: 17.
- Di Franco A, Sarullo FM, Salerno Y, et al. Erratum to: Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: From clinical trials to clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 333.
- No Autors listed. Carvedilol appears to reduce mortality in patients with advanced chronic heart failure. *InPharma Wkly* 2000; 1231: 13.
- No Autors listed. The under-use of β -blockers for treating chronic heart failure (HF) might be explained by the deteriorations associated with advanced disease. *Pharmacocon Outcomes News* 2008; 561: 8.
- Hori M, Nagai R, Izumi T, Matsuzaki M. Erratum to: Efficacy and safety of bisoprolol fumarate compared with carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure: results of the randomized, controlled, double-blind, Multistep Administration of bisoprolol IN Chronic Heart Failure II (MAIN-CHF II) study. *Heart Vessels* 2014; 29: 248.
- No Autors listed. Combination therapy with ACE inhibitors and eprosartan appears to improve cardiac output in patients with severe chronic heart failure. *InPharma Wkly* 2000; 1250: 15.
- No Autors listed. Calcium antagonists should not be given in chronic heart failure. *React Wkly* 1991; 348: 1.
- No Autors listed. The National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand have issued guidance on the detection, management and prevention of chronic heart failure. *Pharmacocon Outcomes News* 2006; 518: 3.
- No Autors listed. Vasodilators compared in chronic heart failure. *InPharma* 1980; 226: 16.
- No Autors listed. Long term hydralazine therapy in chronic heart failure. *InPharma* 1984; 460: 14.
- No Autors listed. Prescribing for chronic heart failure (HF) in Europe is largely influenced by a patient's country. *Pharmacocon Outcomes News* 2007; 527: 8.
- No Autors listed. Market for chronic heart failure treatments in for slow growth. *Pharmacocon Outcomes News* 2006; 496: 11.
- No Autors listed. The multidisciplinary disease management of chronic heart failure (CHF) is effective in a heterogeneous Asian community-based setting. *Pharmacocon Outcomes News* 2007; 535: 8.

Embolisation der A. gastroduodenalis bei hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis und monströser Pankreaskopfpseudozyste

F.-P. Pfabe

Aus der Klinik für Gefäßmedizin, Asklepios Klinikum Uckermark GmbH

Kurzfassung

Die vorliegende Kurzkasuistik beschreibt die Anwendung einer interventionellen Gefäßtherapie bei kompliziertem Verlauf einer chronisch rezidivierenden Pankreatitis. Es wird gezeigt, dass embolisierende Verfahren im Einzelfall eine Alternative zum offen viszeralchirurgischen Vorgehen bei abdominalen Blutungsereignissen darstellen. Diesbezüglich kommt einer interdisziplinären Abstimmung eine entscheidende Bedeutung zu.

Kasuistik

Im März 2016 wird ein damals 48-jähriger Patient erstmalig mit akuten Oberbauchschmerzen und rezidivierendem Erbrechen stationär aufgenommen. Anamnestisch chronischer Alkoholabusus, seit fünf Jahren glaubhaft abstinenter. Die klinische Verdachtsdiagnose einer akuten Pankreatitis bestätigte sich. In der Computertomographie des Abdomens erfolgte der Nachweis einer exsudativen Pankreatitis, die konservativ behandelt wurde.

Kurze Zeit später erneute stationäre Behandlung mit akuten abdominalen Beschwerden und Nachweis einer riesigen Pankreaspseudozyste. Anlage einer Pseudozystojejunostomie, die zu einer deutlichen Regredienz des Lokalbefundes führte.

Im Oktober 2018 exsudativ ödematöse Exazerbation der chronischen Pankreatitis, die in eine pankreaskopfbetonte hämorrhagisch nekrotisierende Form überging.

Im Verlauf wurden multiple Nekrosen im Kopf- und Korpusbereich sowie peripankreatische Zysten nachgewiesen.

Eine Größenzunahme der Pseudozysten durch rezidivierende massive Einblutungen in die Pankreasloge führte zu einer Kompression des *Ductus hepatocholedochus* (DHC) mit konsekutiver Stauung auf 18 mm. Der Durchmesser der Pseudozyste betrug im Kopfbereich 16 cm und im Schwanzbereich 7 cm (Abb. 1).

Des Weiteren bestanden eine Kompression der Pfortader, des Duodenums und ein Verschluss der V. lienalis.



Abbildung 1: Kontrastmittelverstärkte Abdomen-Computertomographie (CT), axiale Schnittebene. Es kommt eine große, komplexe Pankreaskopfpseudozyste mit einem Durchmesser von 16 cm zur Darstellung, bei hämorrhagisch nekrotisierender Pankreatitis Blutungszeichen im Bereich der Pankreasloge (roter Kreis).

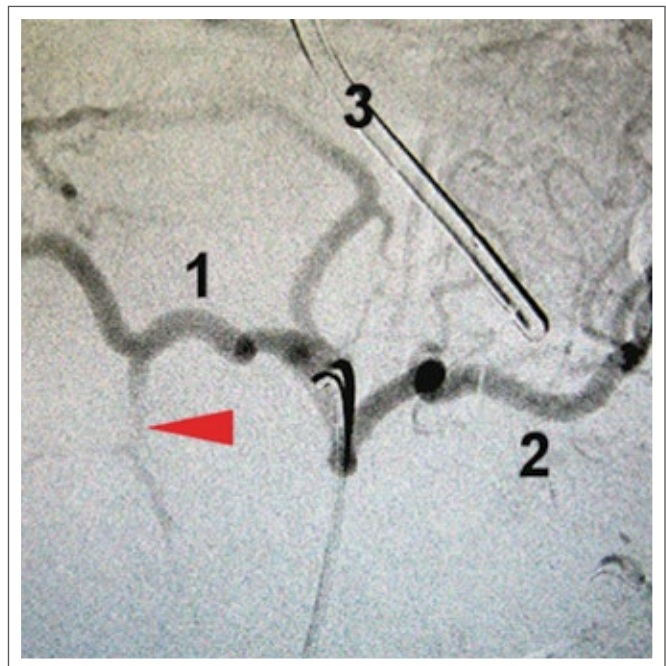


Abbildung 2: Selektive angiographische Darstellung des Truncus coeliacus in digitaler Subtraktionstechnik (DSA). Zur Darstellung kommen ein regelrechter Abgang und eine normale Aufteilung in drei Hauptäste (1= A. hepatica communis, 2 = A. lienalis, 3 = A. gastrica sinistra), spärliche Kontrastierung der A. gastroduodenalis (roter Pfeil).

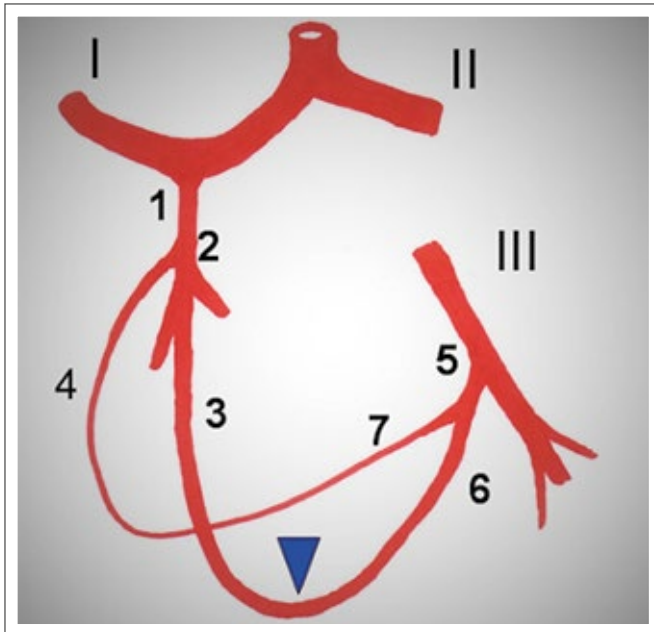


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Pankreaskaskade, die auf Verbindungen zwischen der A. hepatica communis und A. mesenterica superior beruht. Die Anastomose der anterioren Äste der A. pancreaticoduodenalis superior und inferior wird auch als Böhler'sche Anastomose bezeichnet.

(I = A. hepatica communis, II = A. lienalis, III = A. mesenterica superior, 1 = A. gastroduodenalis, 2 = A. pancreaticoduodenalis superior, 3 = Ramus anterior, 4 = Ramus posterior, 5 = A. pancreaticoduodenalis inferior, 6 = Ramus anterior, 7 = Ramus posterior. Böhler'sche Anastomose mit blauem Pfeil gekennzeichnet.)

Der Versuch einer Stentimplantation im DHC gestaltet sich frustan, die rezidivierende Einblutung in die Pankreaskopfgele führte passager zu einer hämodynamischen Instabilität und Transfusionspflichtigkeit.

Aufgrund des hohen OP-Risikos bei schwer reduziertem Allgemeinzustand und stattgehabter Voroperation (Pseudozystoduodenostomie) wurde eine invasive Gefäßdiagnostik in Interventionsbereitschaft zur Lokalisation und Ausschaltung der Blutungsquelle favorisiert.

Die Mesenterikographie erbrachte den Nachweis eines regelrechten renoviszeralen Gefäßstatus. Insbesondere der *Truncus coeliacus* und seine Äste (A. hepatica communis, A. gastrica sinistra, A. lienalis) stellten sich nach selektiver Sondierung hinsichtlich Ursprung und Aufzweigung unauffällig dar (Abb. 2). Eine Normvariation, Stenosen oder Viszeralarterienaneurysmen konnten ausgeschlossen werden. Die Darstellung der A. mesenterica superior wies ebenfalls keine Gefäßpathologie auf.

Die selektive Sondierung der A. gastroduodenalis mit einem 2,4 F-Mikrokatheter demaskierte ein extravaskuläres, umschriebenes Kontrastmitteldepot in Höhe des Pankreaskopfes, das als Folge einer Gefäßarrosion im Rahmen der Pankreatitis gewertet wurde und angiographisch einem Aneurysma spurium glich. Es wurde der Entschluss zur Embolisation der A. gastroduodenalis getroffen (Abb. 4a).

Das Gefäß entspringt in 75 % als erster Ast aus der A. hepatica communis, zieht hinter dem Duodenum nach unten und teilt sich in ihrem distalen Segment in die A. pancreaticoduodena-

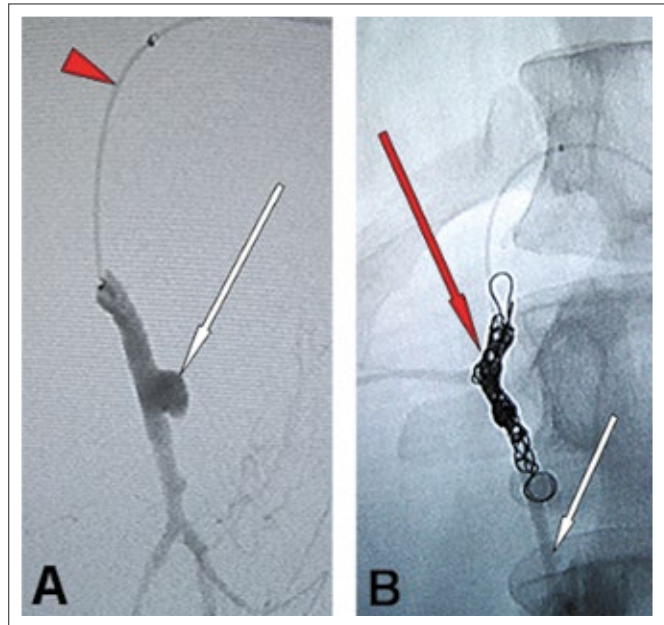


Abbildung 4: Selektive Darstellung der A. gastroduodenalis nach Sondierung mit einem Mikrokatheter.

(A): Darstellung in DSA-Technik nach selektiver Sondierung mit einem Mikrokatheter (roter Pfeil), Visualisierung des umschriebenen Paravasats (weißer Pfeil); (B): A. gastroduodenalis nach Coil-Embolisation (roter Pfeil) und nachweisbarer Kontrastierung distal des embolisierten Gefäßabschnittes unmittelbar nach Einbringen der Coils (weißer Pfeil).

lis superior und in die A. gastroepiploica dextra, die im Bereich der großen Magenkurvatur mit der A. gastroepiploica sinistra (A. lienalis) anastomosiert. Die A. pancreaticoduodenalis superior zweigt sich in einen Ramus anterior und posterior auf, die im Pankreaskopfbereich mit den Aa. pancreaticoduodenalis inferiores anterior und posterior (A. mesenterica superior) und dem übrigen Pankreasgefäßnetz (A. lienalis) anastomosieren. Diese vorgegebenen Anastomosen stellen in Bezug auf die Kollateralkompensation zwischen Truncus coeliacus und A. mesenterica superior die funktionstüchtigste Verbindung (Pankreaskaskaden) dar (Abb. 3) [1].

Bei einem Durchmesser der A. gastroduodenalis von 3–4 mm wurden drei Coils mit einem Diameter von 5–7 mm und einer Länge von jeweils 20–30 cm in das pathologische Gefäßareal eingebracht (Abb. 4b).

Durch mehrfache Reposition der Coils gelang weitestgehend ein „high density packing“ im Bereich der Gefäßarrosion. Nach 5 Minuten erfolgte ein kompletter Kontrastmittelstopp im embolisierten Gefäßsegment (Abb. 5).

Postinterventionell folgte eine 24-stündige Pausierung der Thromboseprophylaxe mit NMH. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Stabilisierung und Normalisierung der Hämodynamik und der Blutbildparameter. Mittels Ösophagogastroduodenoskopie konnte eindrucksvoll eine spontane Pseudozystoduodenostomie mit Entleerung des Zysteninhalts beschrieben und visualisiert werden (Abb. 6), computertomographisch wurde der Nachweis einer deutlichen Regression der Pankreaskopfyse erbracht (Abb. 7).



Abbildung 5: Selektive Darstellung des Truncus coeliacus und seiner Hauptäste (1 = A. hepatica, 2 = A. gastrica sinistra, 3 = A. lienalis) in DSA-Technik nach erfolgreicher Embolisierung der A. gastroduodenalis. Verschluss der A. gastroduodenalis, keine Kontrastierung distal des embolisierten Gefäßabschnitts (roter Kreis).

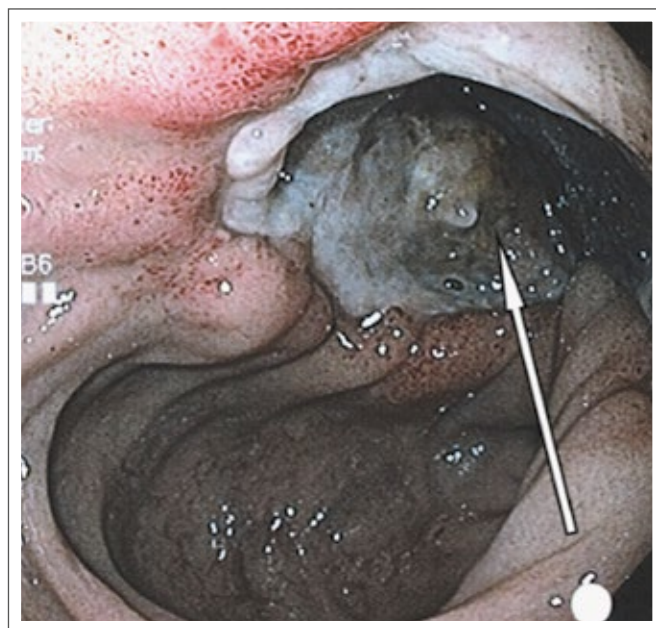


Abbildung 6: Ösophagogastroduodenoskopie: Blick ins Duodenum, Nachweis einer spontanen Pseudozystoduodenostomie (weißer Pfeil) mit Entleerung des Pseudozysteninhalts.

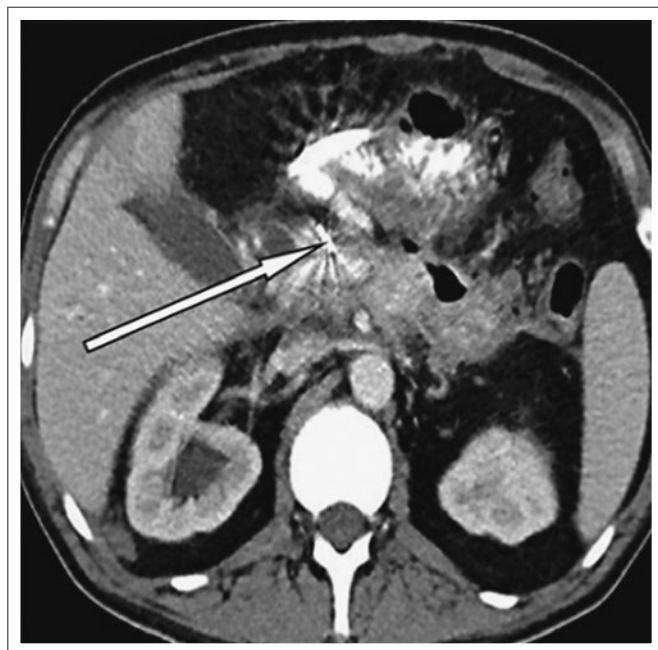


Abbildung 7: Kontrastmittelverstärktes Abdomen-CT, axiale Schnittebene. Regression der Pankreaskopf-pseudozyste. Die implantierten Coils zeigen eine deutliche Artefakt-Bildung (weißer Pfeil).

Der Patient konnte klinisch stabil in die Häuslichkeit entlassen werden.

■ Zusammenfassung

Diese Kasuistik zeigt die vielfältigen Möglichkeiten der interventionellen Gefäßtherapie im klinischen Alltag. Insbesondere Embolisationsverfahren stellen bei abdominalen Blutungsereignissen eine Alternative zum offen chirurgischen Vorgehen dar.

Kenntnisse der lokalen Gefäßanatomie und der lokoregionalen Kollateralzirkulation sind ebenso Voraussetzung für eine nachhaltig erfolgreiche Intervention, wie die exakte Kenntnis des zu therapierenden, pathologischen Gefäßkorrelats. Des Weiteren kommt der Wahl des Embolisationsmaterials in Abhängigkeit von der vaskulären Verschlusssebene (Gefäßdiameter) eine entscheidende Bedeutung zu. Bei R. Landwehr et al. findet sich zu dieser Thematik eine detaillierte Übersicht [2].

■ Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. R. Koll (Asklepios Klinikum Uckermark GmbH, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) für die Überlassung der Bilddokumentation der Ösophagogastroduodenoskopie (Abb. 6).

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Die Produktbeschreibung erfolgt neutral.

Literatur:

1. Schwilden ED. Anatomie und Physiologie im Splanchnikusgebiet. Gefäßchirurgie 2006; 11: 148–58.
2. Landwehr R, Arnold S, Voshage G, Reimer P. Grundlagen der Embolisierung und anderer verschließender Verfahren. Gefäßchirurgie 2008; 13: 437–61.

Korrespondenzadresse:

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

■ Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases

Larsson SC, et al. *Eur Heart J* 2020; 41: 3304–10.

Abstract

Aims: The aim of this study was to use Mendelian randomization (MR) to determine the causality of the association between smoking and 14 different cardiovascular diseases (CVDs).

Methods and Results: Our primary genetic instrument comprised 361 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with smoking initiation (ever smoked regularly) at genome-wide significance. Data on the associations between the SNPs and 14 CVDs were obtained from the UK Biobank study (N = 367 643 individuals), CARDIoGRAMplusC4D consortium (N = 184 305 individuals), Atrial Fibrillation Consortium (2017 dataset; N = 154 432 individuals), and Million Veteran Program (MVP; N = 190 266 individuals). The main analyses were conducted using the random-effects inverse-variance weighted method and complemented with multivariable MR

analyses and the weighted median and MR-Egger approaches. Genetic predisposition to smoking initiation was most strongly and consistently associated with higher odds of coronary artery disease, heart failure, abdominal aortic aneurysm, ischaemic stroke, transient ischaemic attack, peripheral arterial disease, and arterial hypertension. Genetic predisposition to smoking initiation was additionally associated with higher odds of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the UK Biobank but not with venous thromboembolism in the MVP. There was limited evidence of causal associations of smoking initiation with atrial fibrillation, aortic valve stenosis, thoracic aortic aneurysm, and intracerebral and subarachnoid haemorrhage.

Conclusion: This MR study supports a causal association between smoking and a broad range of CVDs, in particu-

lar, coronary artery disease, heart failure, abdominal aortic aneurysm, ischaemic stroke, transient ischaemic attack, peripheral arterial disease, and arterial hypertension.

■ Praxisrelevanz

In dieser großen Analyse mit Auswertung von mehreren hunderttausend Teilnehmern konnte eine starke Assoziation zwischen einer genetischen Prädisposition zu Nikotinabusus und der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden. Das größte Risiko bestand für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) sowie des abdominalen Aortenaneurysmas (AAA).

Diese genetische Studie bestätigt damit frühere Beobachtungsstudien, die das Rauchen als besonders relevanten Risikofaktor für PAVK und AAA identifiziert haben.

■ Evaluation of mortality following paclitaxel drug-coated balloon angioplasty of femoropopliteal lesions in the real world

Böhme T, et al. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2052–61.

Abstract

Objectives: This study sought to evaluate the long-term mortality after paclitaxel drug-coated balloon (DCB) angioplasty and plain old balloon angioplasty (POBA) of femoropopliteal lesions in real-world practice.

Background: A recent meta-analysis of randomized controlled trials suggested an increased long-term mortality risk following femoropopliteal angioplasty using paclitaxel-coated devices.

Methods: A retrospective mortality analysis of patients with at least 3-year follow-up who underwent balloon-based endovascular therapy of femoropopliteal lesions was performed.

Results: Overall, 7,357 patients with femoropopliteal lesions were treated within the study period receiving either DCB angioplasty or POBA. Of those, 1,579 fulfilled the study criteria. A total of 514 patients were treated with POBA without crossover to a paclitaxel-coated device during follow-up and 1,065 patients were treated with DCB angioplasty. Mortality incidence at mean follow-up of 52.0 ± 20.5 months (median 51 months) was 27.8% after POBA and 16.9% after DCB angioplasty ($p < 0.001$). Equally, for a cohort excluding patients over 80 years of age, the mortality rate after POBA treatment

was significantly higher (23.6% vs. 12.3%; $p < 0.001$). For the entire cohort, independent predictors for mortality were age ($p < 0.001$), type of treatment ($p = 0.009$), hyperlipidemia ($p = 0.010$), diabetes mellitus ($p = 0.010$), renal insufficiency ($p = 0.007$), stroke ($p = 0.017$), and Rutherford-Becker class 4 ($p < 0.001$). DCB length was not correlated to mortality rate. After propensity score matching, independent mortality predictors were POBA treatment ($p = 0.035$), age ($p < 0.001$), stroke ($p = 0.025$), and renal insufficiency ($p = 0.007$).

Conclusions: In this real-world retrospective analysis, the long-term mortality rate was lower after DCB angioplasty than after POBA of femoropopliteal lesions. Known comorbidities, risk factors, and disease severity were identified as mortality predictors but not paclitaxel.

Praxisrelevanz

In dieser monozentrischen retrospektiven Studie konnte kein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballons für femoropopliteale Interventionen nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 3 Jahren gezeigt werden. Zwar besteht weiterhin das Signal für eine erhöhte Mortalität aus randomisierten Studien, doch verdichtet sich die Evidenz aus Beobachtungsstudien, dass der Einsatz von Paclitaxel-beschichteten Devices nicht mit erhöhter Mortalität verbunden ist.

Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study

Carlsson LMS, et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 1535–43.

Abstract

Background: Obesity shortens life expectancy. Bariatric surgery is known to reduce the long-term relative risk of death, but its effect on life expectancy is unclear.

Methods: We used the Gompertz proportional hazards regression model to compare mortality and life expectancy among patients treated with either bariatric surgery (surgery group) or usual obesity care (control group) in the prospective, controlled Swedish Obese Subjects (SOS) study and participants in the SOS reference study (reference cohort), a random sample from the general population.

Results: In total, 2007 and 2040 patients were included in the surgery group and the control group, respectively, and 1135 participants were included in the reference cohort. At the time of the analysis (December 31, 2018), the median duration of follow-up for mortality was 24 years (interquartile range, 22 to

27) in the surgery group and 22 years (interquartile range, 21 to 27) in the control group; data on mortality were available for 99.9% of patients in the study. In the SOS reference cohort, the median duration of follow-up was 20 years (interquartile range, 19 to 21), and data on mortality were available for 100% of participants. In total, 457 patients (22.8%) in the surgery group and 539 patients (26.4%) in the control group died (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.68 to 0.87; $P < 0.001$). The corresponding hazard ratio was 0.70 (95% CI, 0.57 to 0.85) for death from cardiovascular disease and 0.77 (95% CI, 0.61 to 0.96) for death from cancer. The adjusted median life expectancy in the surgery group was 3.0 years (95% CI, 1.8 to 4.2) longer than in the control group but 5.5 years shorter than in the general population. The 90-day postoperative mortality was 0.2%, and 2.9% of the patients in the

surgery group underwent repeat surgery.

Conclusions: Among patients with obesity, bariatric surgery was associated with longer life expectancy than usual obesity care. Mortality remained higher in both groups than in the general population. (Funded by the Swedish Research Council and others; SOS ClinicalTrials.gov number, NCT01479452.)

Praxisrelevanz

Positive Effekte der Adipositaschirurgie konnten für verschieden Bereiche gezeigt werden, diese Studie bestätigt nun auch eine höhere Lebenserwartung im Vergleich zur üblichen Adipositas-Therapie. Allerdings findet sich im Vergleich zur Normalbevölkerung weiterhin eine erhöhte Mortalität für beide Gruppen.

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

Highlights Lipidmanagement Kongresse und Publikationen

T. Metzner

Abkürzungen:

ACS	Acute Coronary Syndrome
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
Carotis	Arteria carotis communis
CI	Confidence Interval
C-IMT	Carotis-Intima-Media-Thickness
CTA	computertomographische Angiographie
CV	Cardio-Vascular
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol Particles
RR	Risk Ratio

Veröffentlichungen und Kongressbeiträge der vergangenen Monate standen ganz im Zeichen einer raschen und anhaltenden Senkung von LDL-Cholesterinpartikel bei vorliegender Diagnose einer atherosklerotisch-bedingten, kardiovaskulären Erkrankung oder Risiko-äquivalenten Begleiterkrankungen – wie Diabetes mellitus, pAVK, Niereninsuffizienz oder einer familiären Hypercholesterinämie. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang zwei Meta-Analysen, die den Therapieeffekt einer intensivierten LDL-Cholesterinsenkung in Bezug auf die Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen und Sterblichkeit untersuchten. Für diese Analysen wurde eine Vielzahl von prospektiven randomisierten klinischen Studien mit einer Patientenanzahl von insgesamt > 300.000 herangezogen, was eine unvergleichlich hohe medizinische Evidenzlage widerspiegelt. Die Untersuchungen zeigten, dass die absolute Risikoreduktion hinsichtlich schwerwiegender Ereignisse und Sterblichkeit nicht nur abhängig von vorliegenden Begleiterkrankungen ist, sondern vor allem auch vom Ausmaß der LDL-C-Senkung und der Dauer dieser intensivierten Lipidtherapie. Bei einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation gilt bezüglich LDL-C-Senkung also: „Rasch, intensiv

und anhaltend“ [1, 2]. Dieser kausale Zusammenhang von LDL-Cholesterinbelastung und Atherosklerose wurde ebenfalls in einem eigenen Konsensus im *European Heart Journal* publiziert [3].

Bei einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation gilt bezüglich LDL-C Senkung: „Rasch, intensiv und anhaltend“.

Auch die Ergebnisse der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie mit dem PCSK9-Antikörper Alirocumab sind im Rahmen dieser Meta-Analysen nochmals gesondert untersucht worden. Man errechnete bei dieser post-ACS-Patientenpopulation eine absolute Risiko-Reduktion von > 10 % über einen Therapiezeitraum von 10 Jahren bei maximaler oraler lipidsenkender Begleittherapie. Dies entspricht einer „Number Needed to Treat (NNT)“ von 9 Patienten, um ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern und wird bei Patienten mit einem Ausgangs-LDL von > 100 mg/dl weiter auf eine NNT von 6 reduziert [1]. Alirocumab ist bisher der einzige PCSK9-Hemmer, der neben einer signifikanten CV-Ereignisreduktion auch eine Assoziation mit einer Gesamt-Mortalitätssenkung zeigen konnte (HR: 0,85; 95%-CI: 0,73–0,98), und dies bereits bei einer Behandlungsdauer von nur 2,8 Jahren [4]. In einer weiteren Analyse wurde entsprechend der Erwartungen gezeigt, dass bei längerer Behandlungsdauer (≥ 3 Jahre) oder bei hohem Ausgangs-LDL (> 100 mg/dl) der Effekt von Alirocumab auf eine Gesamt-Mortalitätssenkung noch stärker ausfällt, HR: 0,78; 95%-CI: 0,65–0,94 bzw. HR: 0,71; 95%-CI: 0,56–0,90 [5].

Die Reduktion der Sterblichkeit durch eine therapeutische Intervention wird allgemein als der „härteste“ zu erreichende Studienendpunkt betrachtet, nachdem einzelne klinische Prüfungen – meist aus methodischen Gründen – hier in der Regel keine validen Schlussfolge-

rungen zulassen. Die beiden genannten großen Meta-Analysen unterstützen nun diesen Zusammenhang der LDL-C-Senkungs-Intensität und -Dauer mit der Ereignisreduktion und Mortalitäts-senkung. Man konnte nachvollziehbar darstellen, dass pro 38,7 mg/dl LDL-C-Senkung das Risiko der kardiovaskulär-bedingten Sterblichkeit im Mittel um 15 % reduziert wird (RR: 0,85; 95%-CI: 0,81–0,89), in Abhängigkeit des Ausgangs-LDL und einer Interventionsdauer von etwa 2–5 Jahren der untersuchten klinischen Studien [1, 2].

Ein weiteres Highlight dieses Jahres betrifft die grundlegende Definition und Diagnose einer klinisch relevanten und signifikanten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD) und das damit einhergehende therapeutische LDL-Cholesterin-Ziel von < 55 mg/dl bzw. < 40 mg/dl bei Progression [6]. Eine rezente Empfehlung der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie vom August 2020 sieht hier den „Cut-off“ für eine signifikante und klinisch relevante ASCVD bei einer dokumentierten Carotisplaquehöhe ≥ 1,5 mm oder bei einer diffusen fortgeschrittenen C-IMT-Verdickung (Grad II). Ab diesem Atherosklerose-Grad konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Steigerung von schweren kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden. Im Weiteren wird auch eine genaue Beschreibung der gesamten Plaquebelastung in der Befundung (z. B. Plaquehöhe und -Fläche) empfohlen [7]. Diese Empfehlung ist eine wertvolle Ergänzung zur europäischen Dyslipidämie-Leitlinie der ESC/EAS aus dem Jahr 2019, bei welcher hinsichtlich der bildgebenden Diagnostik auf den Carotisschall und auf die koronar-CTA je nach regionalen Möglichkeiten hingewiesen wird. Im Falle des CT-Scans sollten zumindest 2 Koronararterien mit > 50%iger Stenose vorliegen oder im Falle des Ultraschalls eben „signifikante“ bzw. „klinisch relevante“ Plaques [6] (Abb. 1).

Rezente Studienergebnisse konnten weiters zeigen, dass eine vorliegende

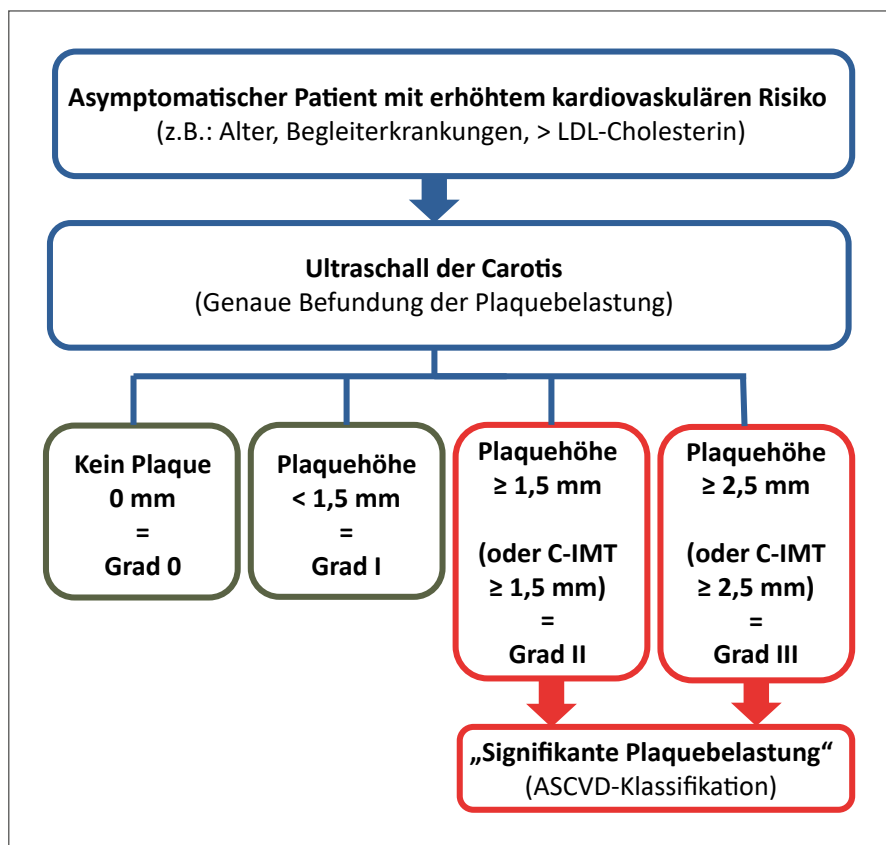


Abbildung 1: Kardiovaskuläre Risikostratifizierung durch Plaqueklassifizierung mittels Carotis-Ultraschall. Eine Plaquehöhe oder C-IMT von $\geq 1,5$ mm war in klinischen Studien mit einer signifikanten Steigerung von schweren kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Mod. nach [7]. ©sanofi-aventis GmbH

Ischämie bzw. eine höhergradige Stenose nur einen kleineren Teil des Risikos widerspiegelt. Mehr Bedeutung sollte man jedoch dem „vulnerablen“ Plaque bzw. der Plaquemorphologie widmen, wie zum Beispiel bei Diagnose eines großen Lipidkerns oder einer Intra-Plaque-Blutung [7–10]. Spätestens seit Veröffentlichung der SCOT-HEART-Studie gilt es als evident, dass allein die nicht-invasive Diagnostik Myokardinfarkte und KHK-Mortalität in kurzer Zeit relevant reduzieren kann (HR: 0,59; 95%-CI: 0,41–0,84; 4,8 Jahre Follow-

up), vermutlich über Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten und deren längerfristigen Adhärenz [11]. Ein möglichst frühzeitiges diagnostisches Screeningverfahren wäre wahrscheinlich auch die richtige Strategie bei asymptomatischen Patienten mit längerer Diabetesdauer oder familiärer Hypercholesterinämie, nachdem etliche Untersuchungen die hohe Prävalenz einer fortgeschrittenen, atherosklerotischen Erkrankung bei diesen Patientenpopulationen zeigen konnten [12, 13].

Literatur:

1. Khan I, et al. Time-dependent cardiovascular treatment benefit model for lipid-lowering therapies. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016506.
2. Khan SU, et al. Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: Does baseline LDL-Cholesterol really matter? *Am J Prev Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100013>.
3. Boren J, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41: 2313–30.
4. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
5. Steg PG, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019; 140: 103–12.
6. 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.
7. Johri AM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 917–33.
8. Lu MT, et al. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: Management and outcomes in the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1350–8.
9. Emami H, et al. Nonobstructive coronary artery disease by coronary CT angiography improves risk stratification and allocation of statin therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1031–8.
10. Ahmadi A, et al. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1608–17.
11. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of Myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–33.
12. Patsouras A, et al. Screening and risk assessment of coronary artery disease in patients with Type 2 diabetes: An updated review. *In Vivo* 2019; 33: 1039–49.
13. Perez de Isla L, et al. Coronary computed tomographic angiography findings and their therapeutic implications in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. Lessons from the SAFEHEART study. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 948–57.

Korrespondenzadresse:

Mag. Thomas Metzner
Sanofi-Aventis GmbH, Österreich
Medical Scientific Liaison
Diabetes & Cardiovascular
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail: thomas.metzner2@sanofi.com
www.sanofi.at

Projekt HerzIntakt



L. Seitz¹, H. Wallner², B. Hölzl³

Aus der ¹Anstaltsapotheke, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach, dem ²Interdisziplinären Gefäßzentrum, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach, und dem ³Uniklinikum Salzburg, Landesklinik St. Veit, Abteilung für Innere Medizin

■ Background

Kardiovaskuläre Erkrankungen bilden die häufigste Todesursache in Österreich [1]. Jährlich sterben etwa 4500 Menschen an einem akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt [2]. Die Prävalenz, einen Herzinfarkt zu erleiden, steigt mit zunehmendem Alter an. Als Hauptursache gilt die Atherosklerose, deren Fortschreiten durch kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmt wird.

Zu diesen Risikofaktoren gehören unter anderem Tabakkonsum, arterielle Hypertonie, Übergewicht und psychosoziale Faktoren [3, 4]. Studien zeigen, dass hohe LDL-Cholesterinwerte mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [5–7]. Eine Änderung des Lebensstiles stellt die Basis jeder lipidsenkenden Therapie dar [8]. Die Notwendigkeit einer medikamentösen Lipidsenkung leitet sich vom individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko des jeweiligen Patienten ab. Ein sehr hohes Risiko haben Patienten mit einer manifesten atherosklerotischen Erkrankung. Für diese Patientengruppe besteht eine Indikation zur Sekundärprävention mittels einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie [9]. Aufgrund ihrer soliden Datenlage zur Reduktion kar-

diovaskulärer Ereignisse bilden Statine den Goldstandard der lipidsenkenden Therapie [8]. Die Therapie kann bei unzureichendem Ansprechen durch Ezetimib und im weiteren Verlauf durch einen PCSK9-Hemmer erweitert werden [10].

Das Absetzen der lipidsenkenden Therapie, allen voran die Therapie mit Statinen, ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden [11, 12]. Studien zeigen, dass Patienten Statine oftmals bereits in den ersten 12 Behandlungsmonaten absetzen [13, 14]. Des Weiteren wird eine verbesserte Adhärenz bei Patienten, bei denen eine regelmäßige Kontrolle der LDL-Cholesterinwerte durchgeführt wird, gegenüber Patienten ohne regelmäßige Kontrolle diskutiert [15, 16]. Eine Statinunverträglichkeit gehört zu den häufigsten Ursachen für das Absetzen der Therapie [17, 18].

■ Projektvorstellung

Ziel des Projektes „HerzIntakt“ ist es, kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zu beraten und zu begleiten, deren lipidsenkende Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überwachen und gegebenenfalls zu optimieren.

Zielgruppe sind Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko: Dazu gehören Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) und darauffolgender Intervention/Stent-Implantation mit LDL-Cholesterinwerten > 100 mg/dl zum Zeitpunkt des ACS. Das Projekt richtet sich ebenfalls an Patienten mit einer chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK), welche unter Berücksichtigung ihres kardiovaskulären Gesamtrisikos in die Hochrisikogruppe fallen.

Das Projekt beinhaltet 3 Konsultationen zwischen den Patienten und einer klinischen Apothekerin. Das erste Treffen findet dabei noch während des Krankenhausaufenthaltes im Anschluss an die Koronarangiographie/Intervention statt. Es folgen 2 weitere ambulante Termine im Abstand von 8–12 Wochen und 5–6 Monaten.

Patienten werden durch einen Kardiologen unter Berücksichtigung der Komplexität der koronaren Herzkrankheit in Kombination mit hohen LDL-Cholesterinwerten und weiteren Risikofaktoren ausgewählt und dem klinischen Apotheker/der klinischen Apothekerin zugewiesen. Es erfolgt eine kritische Überprüfung der Medikation auf mögliche Wechselwirkungen sowie Kontra-



Abbildung 1: Hochproximale subokklusive LAD-Stenose bei Hyperlipoproteinämie



Abbildung 2: Postinterventionelles Bild

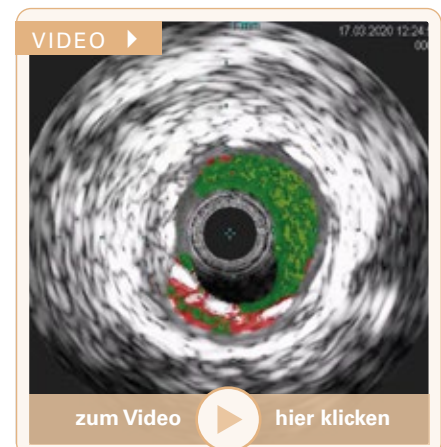


Abbildung 3: IVUS (Intravaskulärer Ultraschall) mit vorwiegend Soft-plaque-Komponenten in der virtuellen Histologie (VH)

Tabelle 1: Aufteilung der Patienten nach kardiovaskulärer Erkrankung

	Patienten mit ACS	Patienten mit chron. KHK
Gesamtzahl Patienten	15	6
Aktiv	STEMI (3) NSTEMI (5)	KHK-2 (1)
Abgeschlossen	STEMI (3) NSTEMI (3) iAP (1)	KHK-3 (2) KHK-2 (2) KHK-1 (1)

indikationen und eine Empfehlung für eine lipidsenkende Therapie durch die klinische Apothekerin. Empfehlungen werden mit dem Kardiologen und verantwortlichen Stationsarzt besprochen und umgesetzt.

Während des Erstgesprächs zwischen dem Patienten und der klinischen Apothekerin wird der Patient umfassend über die Erkrankung und die kardiovaskulären Risikofaktoren informiert. Die Assoziation zwischen hohen Cholesterinwerten und dem Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis werden diskutiert und die Vorteile einer lipidsenkenden Therapie zur Sekundärprophylaxe erklärt. Des Weiteren erfolgt eine pharmazeutische Beratung zu den neuverordneten Medikamenten. Auf Wunsch der Patienten wird ein individueller Medikationsplan erstellt. Während des 2. und 3. Termins werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der lipidsenkenden Therapie evaluiert.

Basierend auf dem kardiovaskulären Gesamtrisiko wird ein leitliniengerechter LDL-Cholesterinzielwert festgelegt. Die Therapie wird mit einem hochpotenten Statin begonnen und kann im weiteren Verlauf durch Ezetimib bzw. einen PCSK9-Hemmer erweitert werden. Das Projekt ist abgeschlossen, wenn ein Patient nach 6 Monaten seinen individuellen LDL-Cholesterinzielwert erreicht hat oder trotz maximal tolerierter Kombinationstherapie die LDL-Cholesterinwerte deutlich erhöht bleiben. Patienten, deren Werte unter einer Kombinationstherapie eines Statins mit Ezetimib weiterhin deutlich erhöht sind (z. B. LDL-C > 100 mg/dl), werden an das Stoffwechselzentrum der Landesklinik St. Veit zur Einstellung einer Therapie mit einem PCSK9-Hemmer überwiesen. Das Projekt beinhaltet zudem ein Jahr nach Abschluss ein Follow-up-Gespräch zwischen dem Patienten und der klinischen Apothekerin, durch dieses sollen Adhärenz, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie überprüft werden.

Von insgesamt 21 Patienten haben 12 das Projekt bereits abgeschlossen. Unter den Patienten, welche das Projekt bereits abgeschlossen haben, befinden sich 2 Frauen und 10 Männer im Alter von 43–81 Jahren. Tabelle 1 zeigt die Aufteilung der Patienten nach ACS und chronischer KHK.

Die Mehrheit der ACS-Patienten schloss das Projekt unter einer Monotherapie mit einem Statin ab. Eine Therapieeskalation unter Hinzufügung von Ezetimib erfolgte bei 2 Patienten. Keiner der ACS-Patienten erhielt eine Überweisung an das Stoffwechselzentrum St. Veit. Eine Überweisung an das Stoffwechselzentrum St. Veit zur Verordnung eines PCSK9-Hemmers erfolgte bei 3 Patienten mit chronischer KHK. Der Grund für diese Überweisung lag bei allen 3 Patienten in einer Unverträglichkeit gegenüber mindestens 3 unterschiedlichen Statinen.

Das Projekt wird laufend hinsichtlich der Zufriedenheit der Patienten evaluiert. Insgesamt wurde das Projekt überaus positiv und von allen teilnehmenden Patienten als sehr hilfreich bewertet.

Patientenfall 1

Alter: 64 Jahre
Geschlecht: männlich
Kardiovask. Erkrankung: KHK-3 und NSTEMI (Stentimplantation)

Risikofaktoren:

- Nichtraucher
- HbA_{1c} normal
- BP kontrolliert (antihypertensive Therapie)

Labor: Chol. 250 mg/dl, LDL-C 192 mg/dl, HDL-C 57 mg/dl

Komorbiditäten: Art. Hypertonie

Komedikation:

Aufnahmemedikation:

Lisinopril/Amlodipin

(5 mg/10 mg) Tbl.

Atorvastatin 40 mg Tbl.

1-0-0

0-0-1

Stationäre Medikation (nach Stentimplantation):

Lisinopril/Amlodipin

(5 mg/10 mg) Tbl.

1-0-0

Acetylsalicylsäure 100 mg Tbl.

0-1-0

Clopidogrel 75 mg Tbl. (1 Jahr)

1-0-0

Pantoprazol 20 mg Tbl.

1-0-0

Atorvastatin 40 mg Tbl.

0-0-1

Arzneimittel-bezogenes Problem (AbP):
Adhärenz: Patient gibt an, zuvor seine Medikamente inklusive Atorvastatin nur unregelmäßig eingenommen zu haben.

Therapieoptimierung:

- Eskalation der lipidsenkenden Therapie: Atorvastatin/Ezetimib (Kombinationspräparat zur besseren Adhärenz)
- Adhärenz: Umstellung der mittäglichen (T-ASS) und abendlichen Medikation (Atorvastatin) auf morgendliche Einnahme, damit 3× tgl. Einnahme auf 1× tgl. Einnahme reduziert.

Ergebnis

Entlassungsmedikation:

Lisinopril/Amlodipin

(5 mg/10 mg) Tbl.

1-0-0

Acetylsalicylsäure 100 mg Tbl.

1-0-0

Clopidogrel 75 mg Tbl. (1 Jahr)

1-0-0

Pantoprazol 20 mg Tbl.

(1 Jahr – R/V)

1-0-0

Atorvastatin/Ezetimib

40 mg/10 mg Tbl.

1-0-0

2. Termin nach 8 Wochen: Chol. 127 mg/dl, LDL-C 66 mg/dl, HDL 59 mg/dl

3. Termin nach 20 Wochen: Chol. 131 mg/dl, LDL-C 70 mg/dl, HDL 59 mg/dl

Patientenfall 2

Alter: 67

Geschlecht: männlich

Kardiovask. Erkrankung: KHK CCS II (Stentimplantation)

Komorbiditäten: Diastolische Dysfunktion (HFpEF), Arterielle Hypertonie

Risikofaktoren:

- Nichtraucher
- HbA_{1c} normal
- BP kontrolliert

Labor: Chol. 221, LDL-C 164,8 mg/dl, HDL-C 46,4 mg/dl

Komedikation:

Aufnahmemedikation:

Metoprolol 47,5 mg

Stationäre Medikation (nach Stent-implantation)/Entlassungsmedikation:

Acetylsalicylsäure 100 mg	0-1-0
Clopidogrel 75 mg (6 m)	0-1-0
Pantoprazol 20 mg	1-0-0
Ramipril 2,5 mg	½ -0-0
Metoprolol 47,5 mg	1-0-½
Atorvastatin 40 mg	0-0-½

Termin (1. Kontrolltermin) nach 8 Wochen: Chol. 148 mg/dl, LDL-C 99,2 mg/dl, HDL-C 46,9 mg/dl

Therapieeskalation: Atorvastatin 40 mg/ Ezetimib 10 mg (Kombinationspräparat)

3. Termin (2. Kontrolltermin) nach 2 Wochen: Chol. 231 mg/dl, LDL-C 187,8 mg/dl, HDL-C 47,1 mg/dl, CK 231

Der Patient gibt an, eine Unverträglichkeit gegenüber Atorvastatin (Myopathie) entwickelt zu haben. Die Kombinationstherapie habe er aufgrund der Beschwerden nicht begonnen. Er sei indes durch seinen niedergelassenen Kardiologen nach einem 2-wöchigen Auslassversuch vor Kurzem auf Fluvastatin 80 mg umgestellt worden. Die Therapie mit Fluvastatin wird vorerst beibehalten.

4. Termin (3. Kontrolltermin) nach 22 Wochen: Chol. 223, LDL-C 164,6, HDL-C 46,8, CK 204

Der Patient berichtet unter der Therapie mit Fluvastatin über erneutes Auftreten von Muskelschmerzen. In Absprache mit seinem niedergelassenen Kardiologen wird ein Therapieversuch mit Rosuvastatin 5 mg und Ezetimib 10 mg unternommen.

Der Patient wird ca. 4 Wochen später durch seinen niedergelassenen Kardiolo-

gen aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber der aktuellen Therapie an das SVZ St. Veit zur Einstellung einer Therapie mit einem PCSK9-Hemmer überwiesen. Die aktuelle Therapie wird vom Patienten gut vertragen, die erste Kontrolle der Lipidwerte ist zum Zeitpunkt dieses Artikels noch ausstehend.

■ Conclusio

Mit dem Projekt werden kardiovaskuläre Hochrisikopatienten hinsichtlich ihrer Erkrankung und Arzneimitteltherapie beraten und über die ersten Monate in Folge einer Stentimplantation begleitet. Wirksamkeit und Verträglichkeit der lipidsenkenden Therapie werden laufend kontrolliert und die Therapie bei Bedarf optimiert. Es ergibt sich ein positiver Einfluss auf die Therapieadhärenz von Patienten, da Probleme direkt erkannt und gelöst werden. Überdies werden durch das Projekt kardiovaskuläre Hochrisikopatienten hinsichtlich einer Notwendigkeit einer Therapie mit einem PCSK9-Hemmers vorselektiert.

Literatur:

1. Statistik Austria. Todesursachen im Überblick. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/121158.html (zuletzt gesehen: 08.09.2020).
2. Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2018. Wien, Statistik Austria, 2020.
3. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke* 2012; 43: 1818–23.
4. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–39.
7. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
8. Fettstoffwechselstörungen. 3. Aufl. Arzneimittelkomm. der Dt. Ärzteschaft, Köln, 2012; 51 (Arzneiverordnung in der Praxis).
9. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. National Institute for Health and Care Excellence, London, 2014.
10. 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. *JACC* 2019;73: e285–350.
11. Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 260–8.
12. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2083–91.
13. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455–61.
14. Lemstra M, Blackburn D. Nonadherence to statin therapy: discontinuation after a single fill. *Can J Cardiol* 2012; 28: 567–73.
15. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 638–45.
16. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2007; 16: 385–92.
17. Bradley CK, Wang TY, Li S, et al. Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: Insights from the PALM Registry. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011765.
18. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–22.

Korrespondenzadresse:

Direktor Dr. Hubert Wallner
Interdisziplinäres Gefäßzentrum
Kardinal Schwarzenberg Klinikum
A-5620 Schwarzach
Kardinal Schwarzenbergplatz 1
E-Mail: hubert.wallner@ks-klinikum.at

■ Stellungnahme aus der Sicht des Lipidzentrums – Prim. Univ.-Doz. Dr. Bertram Hölzl

Eine Indikation für eine PCSK9-Hemmer-Therapie besteht immer dann, wenn die aktuellen Zielwerte mit einer Statin/Ezetimib-Kombination nicht erreicht werden bzw. eine Unverträglichkeit plausibel belegt werden kann. In der Praxis stellen LDL-Werte zwischen 70 und 100 mg/dl verschreibungstechnisch keine Hürde mehr dar, bei Hinweis auf eine KHK-Progression wird als Ziel < 55 mg/dl

durchwegs von den Kassen akzeptiert. Bei Nicht-Zielwerterreichung unter Statin/Ezetimib sollte der PCSK9-Inhibitor additiv gegeben werden, d. h. die bisherige Therapie nicht ersetzt werden.

Es stehen im Prinzip 2 gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung: Alirocumab (Praluent) 75 oder 150 mg und Evolocumab (Repatha) 140 mg, beide

Präparate werden alle 2 Wochen sc verabreicht. Als Nebenwirkung treten selten leichte Lokalreaktionen auf. Die effektive LDL-Senkung (60 % und mehr) bleibt unter Langzeitbehandlung aufrecht. Durch die optimale Zusammenarbeit von interventionellen Kardiologen und Lipidzentrum kann der bestmögliche Langzeiteffekt für den Patienten erreicht werden.

Zielwerte 2020

Parameter	Einheit	Zielwert bei Risiko			
		Niedrig	Mäßig	Hoch	Sehr hoch
Gesamt-Cholesterin	mg/dL	< 190	< 190		
LDL-C	mg/dL	< 116	< 100	< 70*	< 55*
HDL-C	mg/dL	m: > 40 f: > 48	m: > 40 f: > 48		
Non-HDL	mg/dL	< 146	< 130	< 100	< 85
Triglyceride	mg/dL	keine Zielwertangabe, < 150 mg/dL bedeutet geringeres Risiko und bei höheren Werten sollten weitere Risikofaktoren erhoben werden.			
ApoA1	mg/dL	> 125	> 125		
ApoB	mg/dL		< 100	< 80	< 65
Lp(a)	nmol/Lmg/dL	Eine einmalige Messung des Lp(a) Spiegels sollte zumindest einmalig erwogen werden, um Patienten mit sehr hohen Lp(a) Spiegeln (>180 mg/dL) zu identifizieren, welche ein ähnlich hohes Risiko wie Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie haben könnten.			

*und Reduktion um ≥ 50 % vom Ausgangswert

In der Tabelle sind die aktuellen Zielwerte für LDL, Non-HDL und Apo B bzw. auch Lp(a) – obwohl therapeutisch nur bedingt beeinflussbar – für die Höchstrisikogruppe angeführt.

Indikation für eine PCSK9-Hemmer-Therapie

Bei Triglyceridwerten > 200 mg/dL sollte das sogenannte Nicht-HDL-Cholesterin (Gesamt-Cholesterin – HDL-Cholesterin) als Zielparameter verwendet werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Bertram Hölzl
Abteilung für Innere Medizin
Landeslinik St. Veit
A-5621 St. Veit im Pongau
St. Veiter Straße 46
E-Mail: b.hoelzl@salk.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14783 oder mittels Eingabe von A14783 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR.

Helfen Sie, folgenschwere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. REPATHA® unterstützt Sie dabei.^{1,2}



REPATHA® senkt das kardiovaskuläre Risiko durch eine schnelle* und anhaltende LDL-C Reduktion bei Patienten mit sehr hohem Risiko, wie nach einem rezenteren MI, die ihr LDL-C Ziel trotz maximal verträglicher Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen.¹⁻⁶



* 55–75% LDL-C Reduktion ab der ersten Woche.² 1. Sabatine MS, et al. Circulation. 2018; 138: 756–66. 2. Aktuelle Repatha® Fachinformation 3. Robinson J.G et al. JAMA. 2014; 311 (18): 1870–82. 4. Giugliano RP, et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71. 5. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 111–88. 6. Gencer B et al. JAMA Cardiol. 2020; 5 (8): 1–6

Noch präzisere Gefäßanpassung mit den neuen Stentgrößen von Supera™

Zur Behandlung von atherosklerotischen Verengungen oder Verschlüssen der Arteria femoralis und poplitea werden häufig selbstexpandierende Stents eingesetzt. Hierbei ist neben der Stabilität und Flexibilität des Stents auch die Stentgröße von Relevanz. Mit den beiden neuen Durchmessern von 5,0 und 6,0 mm bietet der geflochtene Nitinol-Stent Supera™ ab sofort noch bessere Anpassungsmöglichkeiten an die Gefäßanatomie.

Zur Behandlung atherosklerotischer Gefäßverengungen und -verschlüsse peripherer Gefäße werden Stents implantiert, die sich selbstexpandierend dem Gefäß angleichen. Klassische Nitinol-Stents, die mittels Laser aus einer Röhre ausgeschnitten werden, müssen jedoch meist aufgrund ihrer geringen radialen Stabilität im Verhältnis zur Zielarterie überdimensioniert werden. Die hieraus resultierende hohe chronische Reizung der Gefäßwände kann zu erhöhten Restenoseraten führen [1]. Dieses Risiko wird durch den Supera™-Stent minimiert [2]. Ermöglicht wird dies durch das mimetische Design des Stents, der aus 6 miteinander verwobenen Nitinol-drähten besteht, wodurch er trotz hohem Kompressionswiderstand bei gleichzeitig niedriger „Chronic outward Force“ (CoF) ähnlich flexibel ist wie die femoralen und poplitealen Arterien [2, 3].

Individuelle Behandlungsoptionen durch neue Zwischengrößen

Mit den neuen Durchmessern der Supera™-Stents von 5,0 und 6,0 mm können behandelnde Ärzte nun noch besser auf die individuelle Gefäßsituation eingehen. Durch die Wahl des jeweils am besten passenden Durchmessers kann ein angemessener Lumengewinn in Relation zur ermittelten Gefäßgröße erreicht werden. Mit den beiden neuen Stentdurchmessern stehen nun insgesamt weitere 26 Größen von Supera™ zur optimalen Behandlung der Patienten zur Verfügung. Die Zwischengrößen in 0,5-mm-Schritten können vor allem für kleinere Gefäße und bei langen Läsionen relevant sein.

Erfahrung als Basis für Zuverlässigkeit und Lebensqualität

Die Implantation von Nitinol-Stents gehört zu den bewährten Eingriffen,

um die Arterien der Oberschenkel und Kniekehlen vor einem Verschluss zu bewahren [3]. Im Falle der Supera™-Stents ist es dabei essentiell, die Läsion durch eine sorgfältige Ballondilatation auf die Implantation vorzubereiten und die Stentgröße so zu wählen, dass sie dem Gefäßdurchmesser entspricht. Dies ermöglicht eine optimale Expansion des Stents ohne Kompression oder Elongation. War dies der Fall, wurde unter anderem in der SUPERB-Studie nach einem Jahr eine primäre Offenheitsrate von 91 % sowie eine Bruchrate von 0 % gezeigt [4, 5]. Zudem waren 94 % der Patienten auch nach 3 Jahren frei von einer erneuten Behandlung der Ziel-läsion (Target Lesion Revascularisation, TLR) [5].

In zahlreichen klinischen Studien mit insgesamt mehr als 2000 Patienten hat Supera™ gleichbleibend gute Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Effektivität erzielt und sich damit für die Behandlung von peripheren Läsionen bewährt [3, 5–20]. Auch im Langzeit-Follow-up bestätigt Supera™ seine Wirksamkeit mit hohen Offenheitsraten, die für die Lebensqualität der Patienten fundamental sind [21].

Die neuen Supera™-Stents mit 5,0 und 6,0 mm Durchmesser sind ab sofort erhältlich.

Literatur:

1. Zhao HQ, et al. Late stent expansion and neointimal proliferation of oversized Nitinol stents in peripheral arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 720–6.
2. Test(s) performed by and data on file at Abbott.
3. Chan YC, et al. Predictors of restenosis in the use of helical interwoven nitinol stents to treat femoropopliteal occlusive disease. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1201–9.
4. Garcia L, et al. Wire-interwoven nitinol stent outcome in the superficial femoral and proximal popliteal arteries: Twelve-month results of the SUPERB Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e000937.

5. Garcia L, et al. SUPERB final 3-year outcomes using interwoven nitinol biomimetic supra stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 1259–67.
6. Brescia AA, et al. Stenting of femoropopliteal lesions using interwoven nitinol stents. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1472–8.
7. Dumantepe M, et al. Retrograde popliteal access to percutaneous peripheral intervention for chronic total occlusion of superficial femoral arteries. *Vasc Endovascular Surg* 2017; 51: 240–6.
8. George JC, et al. SUPERA interwoven nitinol Stent outcomes in Above-Knee Interventions (SAKE) study. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 954–61.
9. Goltz JP, et al. Endovascular treatment of popliteal artery segments P1 and P2 in patients with critical limb ischemia: initial experience using a helical nitinol stent with increased radial force. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 450–6.
10. León LR, et al. Preliminary results of the initial United States experience with the Supera woven nitinol stent in the popliteal artery. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1014–22.
11. Montero-Baker M, et al. Analysis of endovascular therapy for femoropopliteal disease with the Supera stent. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1002–8.
12. Myint M, et al. A real-world experience with the Supera interwoven nitinol stent in femoropopliteal arteries: midterm patency results and failure analysis. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 433–41.
13. Palena LM, et al. Precise retrograde Supera stenting of the ostium (PRESTO) of the superficial femoral artery for complex femoropopliteal occlusions: The PRESTO Technique. *J Endovasc Ther* 2018; 25: 588–91.
14. Scheinert D, et al. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 65–71.
15. Scheinert D, et al. A novel self-expanding interwoven nitinol stent for complex femoropopliteal lesions: 24-month results of the SUPERA SFA registry. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 745–52.
16. Steiner S, et al. Midterm patency after femoropopliteal interventions: A comparison of standard and interwoven nitinol stents and drug-coated balloons in a single-center, propensity score-matched analysis. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 347–55.
17. Werner M, et al. Treatment of complex atherosclerotic femoropopliteal artery disease with a self-expanding interwoven nitinol stent: midterm results from the Leipzig SUPERA 500 registry. *EuroIntervention* 2014; 10: 861–8.
18. San Norberto EM, et al. Impact of implantation defects on intermediate outcome of Supera stent for popliteal artery stenosis. *Ann Vasc Surg* 2017; 41: 186–95.
19. Teymen B, et al. Comparison of drug-eluting balloon angioplasty with self-expanding interwoven nitinol stent deployment in patients with complex femoropopliteal lesions. *Vascular* 2018; 26: 54–61.
20. Bhatt H, et al. SUPERA stent outcomes in above-the-knee interventions: Effects of COMPRESSION and ELONGATION (SAKE-COMPEL) Sub-study. *Cardiovasc Revasc Med* 2018; 19: 512–5.
21. Chan YC, et al. A midterm analysis of patients who received femoropopliteal helical interwoven nitinol stents. *J Vasc Surg* 2020; 71: 2048–5.

Weitere Informationen:

Judith Freitag
Abbott Medical Austria Ges.m.b.H.
A-1230 Wien, Perfektastraße 84A
E-Mail: judith.freitag@abbott.com

Real-World-Daten zu Effektivität und Blutungsrisiko unter Apixaban

Die Schlaganfallprophylaxe mit nicht-Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) hat bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) in den vergangenen Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Besonders häufig kommen hier die beiden Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zum Einsatz, wobei Apixaban aktuell das weltweit am häufigsten verschriebene NOAK ist*. Während Evidenz aus randomisierten Head-to-Head-Vergleichsstudien für diese beiden Substanzen fehlt, findet man immer öfter Auswertungen aus dem Versorgungsalltag. Im Rahmen des ESC 2020 wurden Ergebnisse aus einer Subgruppenanalyse einer französischen Real-World-Daten-Analyse mit Fokus auf schwere Blutungen unter NOAKs präsentiert.

Vorhofflimmern betrifft > 30 Millionen Menschen weltweit [1]. Ab einem gewissen Risikoprofil ist lebenslange Antikoagulation angezeigt, um das Risiko für Schlaganfall und systemische Embolien zu senken [2, 3]. In den vergangenen Jahren haben sich die NOAKs aufgrund ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit und einfachen Anwendung gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchgesetzt [5–7]. Bei der Ersteinstellung zur Antikoagulation kommen die beiden Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban besonders häufig zur Anwendung*. In randomisierten klinischen Studien konnte Apixaban bisher als einziges NOAK im direkten Vergleich mit Warfarin sowohl das Risiko für Schlaganfälle/systemische Embolien (1,27 % vs. 1,60 %/Jahr, Hazard Ratio [HR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–

0,95) als auch das für schwere Blutungen (2,13 % vs. 3,09 %/Jahr, HR 0,69; 95%-KI: 0,60–0,80) bei Patienten mit VHF signifikant senken. In der klinischen Zulassungsstudie für Rivaroxaban konnte kein Vorteil im Endpunkt Schlaganfall/systemische Embolie (HR 0,88 [95%-KI 0,75–1,03]), sowie im sekundären Sicherheitsendpunkt „schwere Blutungen“ vs. Warfarin gezeigt werden (HR 1,04 [95%-KI 0,90–1,20] [6]**. Rezente Real-World-Daten-(RWD-)Analysen ergänzen das positive Nutzen-Risiko-Profil von Apixaban.

NAXOS-Studie: Effektivität und Blutungsrisiko unter Antikoagulation bei Patienten mit VHF

Die NAXOS-Studie [8], eine große, landesweit und behördlich auferlegte, retrospektive Kohortenstudie aus

Frankreich, verglich die Versicherungsdaten von mit Apixaban (n = 87.565), Rivaroxaban (n = 100.063), Dabigatran (n = 21.245) oder VKA (n = 112.628) behandelten VHF-Patienten im Zeitraum 2014 bis 2016 mittels Propensity-Score-Matching. Zum einen wurden Effektivität und Sicherheit (Blutungsrisiko) von Apixaban mit jener von VKA verglichen, zum anderen verglich man diese Outcomes unter Apixaban auch gegenüber Rivaroxaban und Dabigatran. Der primäre Effektivitätseffekt (Entlassungsdiagnosen Schlaganfälle und/oder systemische Embolien) trat unter Apixaban signifikant seltener auf als unter VKA (HR 0,60 [95%-KI: 0,56–0,65]). Die Unterschiede von Apixaban zu Rivaroxaban und zu Dabigatran waren für diesen Endpunkt statistisch nicht signifikant. Der primäre Sicherheitsendpunkt, definiert als schwere, zur Hospitalisierung führende Blutungen, war für Apixaban verglichen zu VKA und Rivaroxaban mit einem signifikant geringeren Risiko für schwere Blutungen assoziiert, HR = 0,43 (95%-KI: 0,40–0,46) bzw. HR = 0,67 (95%-KI: 0,63–0,72). Gegenüber Dabigatran war das Outcome bezüglich dieses Endpunktes vergleichbar: HR 0,93 (95%-KI: 0,78–1,11).

Im Rahmen des ESC 2020 wurden nun eigens die Sicherheitsdaten der NAXOS-Studie, spezifiziert nach Blutungsstelle (gastrointestinal, intrakraniell, ande-

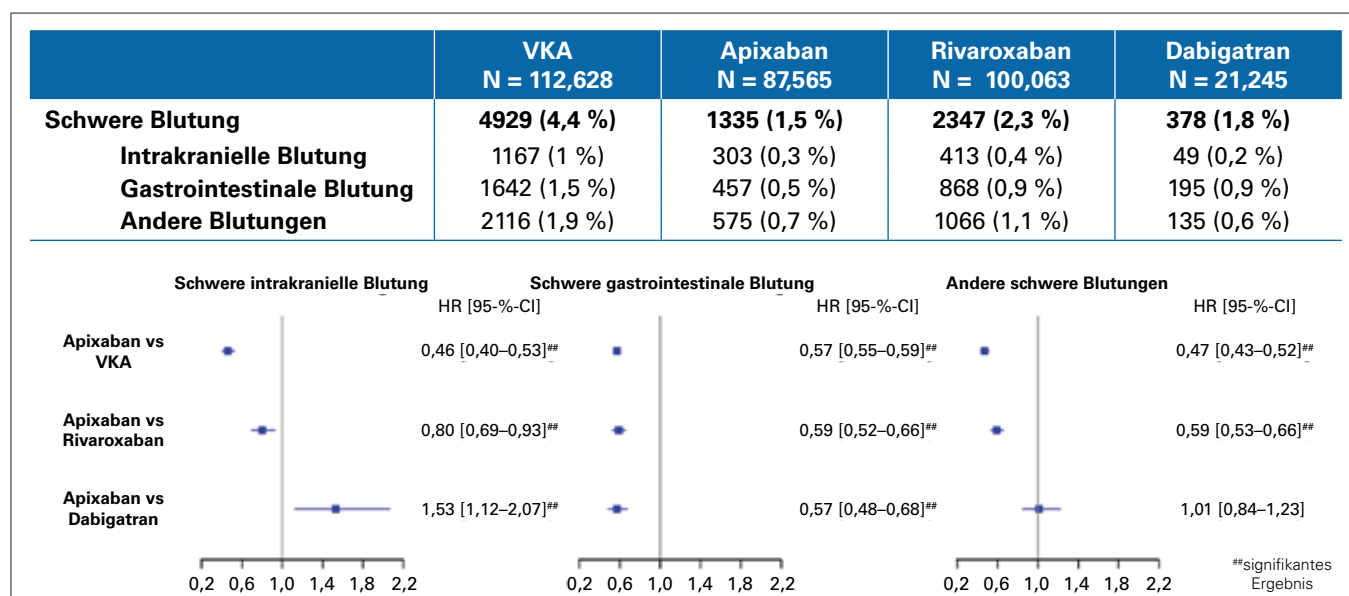


Abbildung 1: Häufigkeit und Risikoabschätzung des Auftretens schwerer intrakranieller-, gastrointestinal-, anderer schwerer Blutungen. © Pfizer

*Quelle: in DOT (Days of Treatment) – basierend auf IQVIA MIDAS Q3 2020 Sell in/Sell out

**Im primären Sicherheitsendpunkt „schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen“ waren Rivaroxaban und Warfarin ebenfalls vergleichbar (14,9 % vs. 14,5 % Ereignisse/Jahr, HR 1,03 [95%-KI: 0,96–1,11], p = 0,44).

re schwere Blutungen) präsentiert [9] (Abb. 1).

Schwere gastrointestinale Blutungen waren unter Apixaban verglichen zu VKA (HR = 0,57 [95%-KI: 0,55–0,59]), Rivaroxaban (HR = 0,59 [95%-KI: 0,52–0,66]) und Dabigatran (HR = 0,57 [95%-KI: 0,48–0,68]) signifikant reduziert. In der Zulassungsstudie für Apixaban waren die schweren gastrointestinalen Blutungen mit denen unter VKA vergleichbar (HR = 0,89 [95%-KI: 0,70–1,15]) [5]. Einen direkten Vergleich der Raten an schweren gastrointestinalen Blutungen der NOAKs aus klinischen Studien gibt es derzeit nicht.

Weitere Kohortenstudie zu Effektivität und Blutungsrisiko von Apixaban bei VHF-Patienten

Auch in einer rezenten amerikanischen Kohortenstudie aus einer überregionalen U.S. Versicherungs-Datenbank („Optum“) wurden nach 1:1 Propensity-Score-Matching jeweils 39.351 VHF-Patienten mit Apixaban und Rivaroxaban verglichen [10]. Apixaban war gegenüber Rivaroxaban mit einem geringeren Risiko sowohl für Schlaganfälle und systemische Embolien (zusammengefasst 6,6 vs. 8,0 Events pro 1000 Patientenjahre^{***}, HR 0,82 [95%-KI: 0,68–0,98]), als auch für schwere intrakranielle und gastrointestinale Blutungen (12,9 vs. 21,9 pro 1000 Patientenjahre^{***}) assoziiert (HR

0,58 [95%-KI: 0,52–0,66]). Daten zum direkten Vergleich der NOAKs zu Effektivität und Blutungsrisiko aus klinischen Studien gibt es bisher nicht.

Bezüglich einer möglichen Ursache für die Unterschiede im Blutungsprofil der beiden NOAKs beziehen sich die Autoren auf pharmakokinetische Vergleichsstudien zur 2× täglichen Einnahme von Apixaban vs. 1× täglicher Einnahme von Rivaroxaban. Die höheren Spitzenspiegel (und potenziell damit verbundene höhere Blutungsraten) und niedrigeren Talspiegel (und potenziell damit verbundene höhere Rate an ischämischen Ereignissen) bei einer 1× täglichen Einnahme im Vergleich zur 2× täglichen Gabe könnten, nach Einschätzung der Autoren, ein Grund für die Unterschiede in den Endpunkten sein [10].

Real-World-Daten: Nutzen und Limitationen

Daten aus randomisierten, klinischen Studien sollten die Basis jeder Therapieentscheidung sein. Dennoch sind Beobachtungen aus dem Versorgungsalltag gerade für das komplexe Thema Antikoagulation wichtig, da sie die klinische Praxis darstellen, ohne das kontrollierte Umfeld einer klinischen Studie. Allerdings dürfen die Limitationen von RWD hierbei nicht außer Acht gelassen werden. So können aus RWD statistische Assoziationen, jedoch keine Kausalitäten abgeleitet werden. Aufgrund fehlender Randomisierung kann das Ergebnis

durch Confounder beeinflusst sein, und selbst ein Propensity-Score-Matching kann Störfaktoren nicht vollständig eliminieren. Auch sind die Endpunkte anders definiert als in klinischen Studien. Die Datentiefe ist stark begrenzt (meist liegen nur Diagnosecodes und Abrechnungsdaten vor) und auch unvollständige Datensätze sind eine Limitation.

Literatur:

1. Rahman F, et al. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 639–54.
2. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609–78.
3. Lip G, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2017; 60: 1230–9.
4. Weitz JI, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376: 1211–22.
5. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
6. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
7. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J* 2016; 14 (Suppl 1): 17.
8. Van Ganse E, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke* 2020; 51: 2066–75.
9. Danchin N, et al. Risk of bleeding with oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients in France: The NAXOS study. Poster presented at: ESC Congress 2020, the digital experience, August 29 – September 1, 2020
10. Fralick M, et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: A cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 172: 463–73.

Fachkurzinformation siehe Seite 38

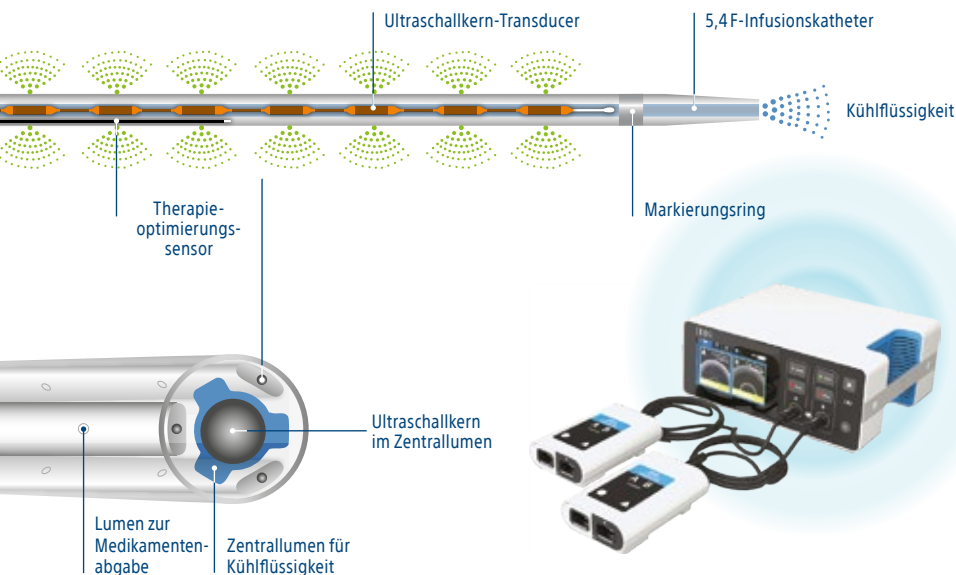
Weitere Informationen:

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

^{***}nach Propensity-Score-Matching

Die schnelle, sichere Lösung bei Lungenembolie

Boston Scientific
Advancing science for life™



PI-899706-AA © 2020 Boston Scientific Corporation oder deren Tochterunternehmen. Alle Rechte vorbehalten

2014 | ULTIMA

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

2015 | SEATTLE

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

2018 | OPTALYSE

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

2019 | KNOCKOUT

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

2020 | OPTALYSE – follow up nach 1 Jahr

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

www.bostonscientific.eu

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 $\geq$ 75 Jahren, 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 (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 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.

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 $\geq$ 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, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrotischer 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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.

▼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 Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird.

Liste der sonstigen Bestandteile: Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** Juni 2020.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

ANGIO UPDATE 2021

12. Interdisziplinäres Update Gefäßmedizin

12. und 13. März 2021, Berlin

AUCH ALS LIVESTREAM •))

Jetzt anmelden!

Aktuellstes angiologisches Wissen in zwei Tagen auf den Punkt gebracht!

Melden Sie sich am besten noch heute zu unserem Angio Update an. Unsere Leistungen für Sie:

- Umfangreiche und ausführliche Seminarunterlagen als Handbuch/eBook mit allen Studienergebnissen
- Interaktive Diskussionen vor Ort oder per Chat
- CME-Zertifizierung
- Kostenfreies Nacharbeiten aller Vorträge des Updates als Video-on-Demand unter www.streamed-up.com

Freitag
Vaskuläre Funktionsdiagnostik und Ultraschall Michael Czihal, München
Aortenerkrankungen Dittmar Böckler, Heidelberg
Supraaortale Äste – Invasive Therapien Martin Störck, Karlsruhe
Hot Topic: Gerontopharmakologie Nils von Hentig, Frankfurt
Oberflächenthrombose, Varikosis, CVI Markus Stücker, Bochum
pAVK: Konservativ Christine Espinola-Klein, Mainz
Hot Topic: Kompressionssyndrome Eike Sebastian Debus, Hamburg
Dialysezugänge Richard Kellersmann, Fulda

Samstag
Schlaganfall Matthias Sitzer, Herford
Hot Topic: Vaskulitiden und Raynaud-Syndrom Ludwig Caspary, Hannover
pAVK: Operativ Ralph-Ingo Rückert, Berlin
pAVK: Interventionell Sabine Steiner, Leipzig
Hot Topic: Covid-19 und Gefäße Marianne Brodmann, Graz
Beinvenenthrombosen und Lungenembolien Rupert Bauersachs, Darmstadt

Wissenschaftliche Leitung

Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt
Eike Sebastian Debus, Hamburg
Richard Kellersmann, Würzburg
Sabine Steiner, Leipzig

Die Anmeldung und weitere
Informationen finden Sie unter
angio-update.com



aktuell · komplett · kompakt · neutral

ER ÜBERLEBTE EIN CV EREIGNIS. SENKEN SIE SEIN KARDIOVASKULÄRES RISIKO MIT PRALUENT®



Einziger PCSK9-Hemmer, der mit einer Reduktion der Gesamtmortalität* assoziiert ist.

Praluent® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusätzlich zu weiteren lipidsenkenden Therapien, um das kardiovaskuläre Risiko durch Senkung des LDL-Spiegels zu reduzieren.



Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern

Zentren für Erstverordnung von
PCSK9-Hemmern und Erstattungskriterien
finden Sie auf www.sozialversicherung.at



Fachkurzinformation siehe Seite 39

Praluent® Fachinformation, Stand 06/2020.

*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

www.lipidmanagement.at