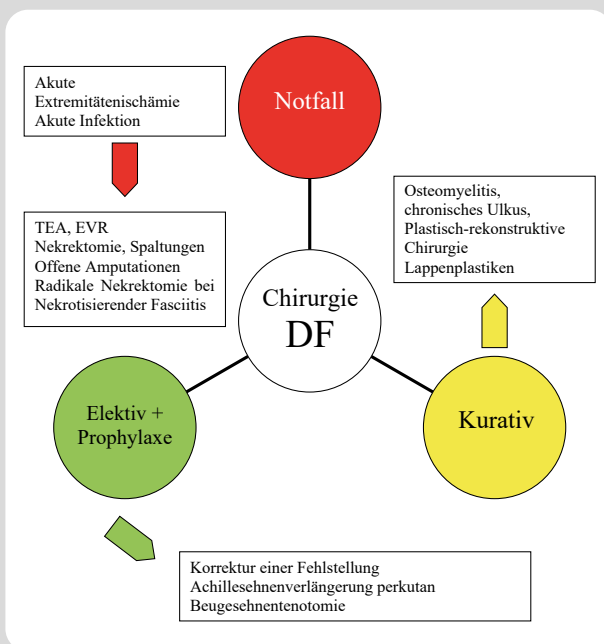


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Der Diabetische Fuß aus (plastisch-) chirurgischer Sicht

P. Funovits, A. Tuca, S. P. Nischwitz, M. Schintler

Influence of heliogeophysical factors on the development and outcomes of myocardial infarction

I. K. Moldotashev, T. T. Taalaibekova,
N. T. Kudaibergenova, M. D. Orozaliev,
N. N. Usubaliev, R. B. Kydyralieva

RUBRIKEN

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

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



Siehe Praluent[®] FKI auf Seite 22
*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

www.lipidmanagement.at

- 5 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 6 Der Diabetische Fuß aus (plastisch-) chirurgischer Sicht**
P. Funovits, A. Tuca, S. P. Nischwitz, M. Schintler
- 10 Influence of heliogeophysical factors on the development and outcomes of myocardial infarction**
I. K. Moldotashev, T. T. Taalaibekova, N. T. Kudaibergenova, M. D. Orozaliev, N. N. Usabaliev, R. B. Kydyralieva

Rubriken

16 News-Screen

Aktuelles

- 18 Modernes Lipidmanagement bei atherosklerotischer Erkrankung**
T. Metzner

20 Pharma-News

21 Medizintechnik

Titelbild: Chirurgie beim Diabetischen Fuß. DF: Diabetischer Fuß; EVR: Endovaskuläre Revaskularisation; TEA: Thrombendarteriektomie. Aus M. Schintler et al., Der Diabetische Fuß aus (plastisch-) chirurgischer Sicht, Abb. 2, S. 9.

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.

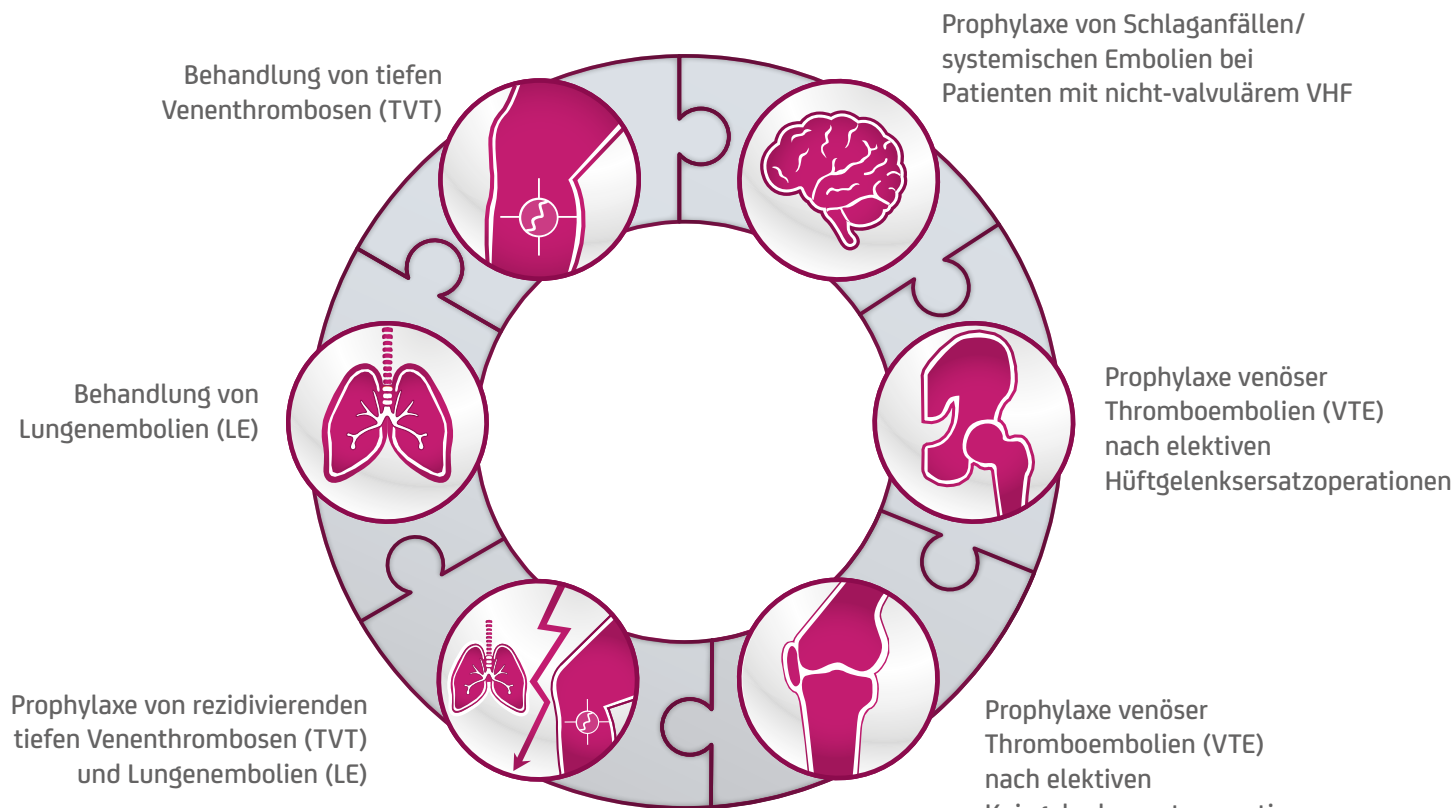
Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

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.

ELIQUIS®:

Überzeugt in 6 Indikationen



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

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

[#] Blutungsendpunkte der jeweiligen Zulassungsstudie

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

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

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

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

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

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

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 22

Eliquis®
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Am Beginn dieser Ausgabe steht diesmal ein Übersichtsartikel von **Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler** und seinen Kollegen aus der Abteilung für Plastische Chirurgie Graz. In diesem Artikel behandeln die Autoren Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Diabetischen Fußsyndroms aus plastisch-chirurgischer Sicht. Dieser Artikel dient als Ergänzung zum Artikel von PD Dr. Gerd Köhler in einer früheren Ausgabe unserer Zeitschrift, der dieses gefäßmedizinisch relevante Thema vom Blickwinkel des Endokrinologen aufarbeitete.

Im Anschluss präsentiert **Dr. Ishenbay K. Moldotashev** aus Kirgisistan, dass auch Klimaveränderungen Einfluss auf die Herzgesundheit der Menschen haben kann.

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

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

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

Der Diabetische Fuß aus (plastisch-) chirurgischer Sicht

P. Funovits, A. Tuca, S. P. Nischwitz, M. Schintler

Kurzfassung: Fußinfektionen stellen die Hauptursache von Spitalsaufnahmen bei Diabetikern dar. Meist sind diese Fußinfektionen mit einem Malum perforans, der typischen diabetischen Fußläsion, assoziiert. Obwohl die Infektion nicht als Ursache der Ulzeration anzusehen ist, präsentiert sie doch einen ausschlaggebenden Faktor für das Outcome dieser Patienten.

Vernachlässigte oder inkorrekt behandelte Plantarulkera sind häufig der Ausgangspunkt für schwere Hautweichteilinfektionen, die oft in Kombination mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit extremitätenbedrohend und letztendlich lebensbedrohlich sein können und schließlich in einer Majoramputation enden können. Da diese Fußinfektionen einen signifikanten prädisponierenden Faktor für eine Amputation der unteren Extremität präsentieren, obliegt es gleichermaßen den Patienten und

Ärzten, ein aggressives Vorgehen bezüglich Prävention und Management von Fußinfektionen einzuschlagen.

Trotz zunehmender Patientenschulung und einsetzendem Bewusstsein um Fußpflege und adäquatem Schuhwerk lässt sich ein Rückgang schwerer Fußinfektionen derzeit noch nicht bemerken.

Schlüsselwörter: Diabetische Fußinfektion, Malum perforans, Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Majoramputation

Abstract: Diabetic foot syndrome from a surgically point of view. Diabetic foot infections are the most common reasons for hospital admissions in diabetics. In most cases plantar ulcers or minor trauma present precursors of

infection. Foot infections, though not the cause of ulcers, significantly contribute to the outcome of these patients.

If neglected or treated too late or incorrectly, plantar ulcers often present the origin of severe limb and life threatening skin and soft tissue infections, finally resulting in major amputation. Since foot infections are a major contributing factor to lower limb loss, patients and physicians together should engage in an aggressive approach for prevention and management.

In spite of increasing patient education and awareness for professional foot care no numerically decrease of severe foot infections is observed. *Z Gefäßmed* 2021; 18 (4): 6–9.

Key words: diabetic foot infections, malum perforans, PAOD, peripheral arterial occlusive disease, major amputation

■ Einleitung

Die Prävalenz von Fußulzera in der diabetischen Bevölkerung beträgt 2–10 %. Die Hauptrisikofaktoren für Ulzera sind die periphere sensomotorische Neuropathie, die Fußdeformität und die Ischämie. Bakterielle Infektionen am Fuß können beim Diabetiker im klinischen Verlauf bis zum Verlust der Extremität führen. Ausgehend meist von Bagateltraumen oder von neuropathischen Plantarulkera kommt es zu tiefreichenden Infektionen mit Knochen- und Gelenkbeteiligung. Eine verzögerte Diagnostik durch vorbestehende Neuropathie und dadurch resultierende Schmerzlosigkeit einerseits, eine allzu lange konservative Therapie andererseits, begünstigen das Fortschreiten der Infektion. So werden die Patienten erst bei schweren, oft Extremitäten bedrohenden Fußinfektionen vorgestellt. Die Treppe zur Amputation wurde von Prompers et al. 2007 beschrieben. Der Chirurg sieht den Patienten meist erst am oberen Ende der Treppe [1] (Abb. 1).

■ Pathologie und Pathophysiologie

Zwei Prozesse begünstigen die Ausbreitung von Hautweichteilinfektionen beim Diabetiker. Einerseits produzieren einige Bakterienarten (Streptokokken, Clostridien und Pseudomonaspezies) Exotoxine und Enzyme, die das Wirtsgewebe schädigen und die Ausbreitung begünstigen. Hämolyisin, Fibrinolyisin und Hyaluronidase bewirken einen lokalen Abbau von Erythrozyten, Fibrin und interstitiellem Gewebe und vereiteln damit die Möglichkeiten des Wirtsorganismus, den infektiösen Prozess in Grenzen zu halten. Andererseits führen extensive entzündliche Prozesse durch die Schwellung und Bakterien-

invasion zu einer septischen Vaskulitis mit thrombotischer Unterbrechung der Blutversorgung und damit zum Zelltod. Nekrosen in der Folge schaffen exzellente Bedingungen für eine anaerobe bakterielle Proliferation und eine Beeinträchtigung des Abwehrsystems, mit diesen Mikroorganismen fertig zu werden.

Evaluation einer diabetischen Fußinfektion

Anamnestisch berichten Patienten mit Fußinfektionen manchmal über ein allgemeines Unwohlsein, erhöhte Blutzuckerwerte und/oder erhöhten Insulinbedarf. Dies ist beim Charcot-Fuß gewöhnlich nicht der Fall. Klinisch findet man eine infizierte Fußwunde beim Diabetiker mit Schwellung, Rötung, Spannungsgefühl und Überwärmung im Umkreis der Wunde. Der Übergang einer kolonisierten Wunde in eine infizierte Wunde zeigt sich meist in einer Veränderung des Wundsekretes, zuerst serös und klar, dann eitrig, dickflüssig und übelriechend. Eine Rötung, Schwellung und Überwärmung am Fuß alleine kann auch bei einem akuten Charcot-Fuß auftreten. Ein Abheben des Fußes über die Horizontale vermindert die Rötung beim

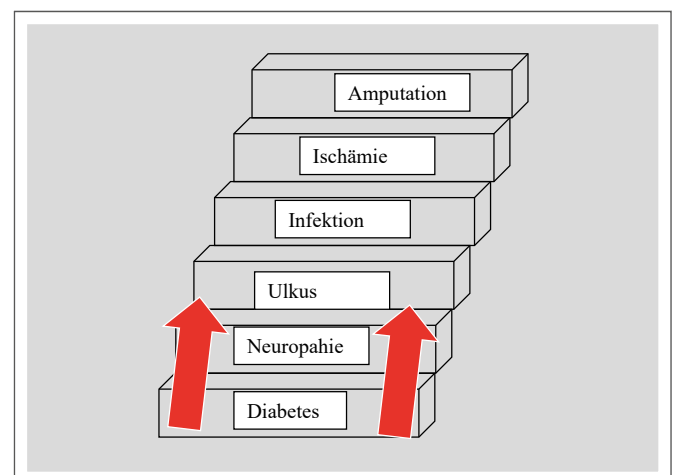


Abbildung 1: Treppe zur Amputation. Erstellt nach [1].
© M. Schintler.

Eingelangt und angenommen am 31. August 2021

Aus der Klinischen Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Priv. Doz. Dr. Michael Valentin Schintler, Klinische Abteilung für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29; E-Mail: michael.schintler@medunigraz.at

Charcot-Fuß, bei einer Infektion gewöhnlich nicht. Schmerzen können bei beiden Konditionen vorhanden sein oder fehlen.

Laborchemische Evaluation

Eine erhöhte Leukozytenzahl mit Linksverschiebung, eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins untermauern die klinische Diagnose einer Infektion. Aber nicht immer sind diese damit einhergehenden Parameter anzutreffen, wenn man eine gestörte Immunantwort und Fehlfunktion der Leukozyten mitberücksichtigt. Erhöhter Insulinbedarf und Blutzuckerwerte sind als typische Faktoren zu sehen.

Die klinischen Zeichen der Infektion und laborchemische Sepsiszeichen können auch mit einem guten Allgemeinzustand der Patienten einhergehen. Oft wird eine akute Situation nur durch einen faulig-süßlichen Gangrängeruch unterstrichen. Auch wenn sich scheinbar nur ein Ulkus mit putriden Sekretion, Schwellung, Rötung und Überwärmung zeigt, so ist mit einer tiefreichenden Infektion mit Einbruch in die präformierten Faszienräume und mit ausgeprägten Gewebse Nekrosen zu rechnen.

■ Klinische Manifestation diabetischer Fußinfektion: Klassifikation

Den Ausgangspunkt einer Infektion stellt typischerweise eine sogenannte Bagatelverletzung des diabetisch-neuropathischen Fußes oder ein vernachlässigtes bzw. lange bestehendes Malum perforans dar. Die Hautläsion ermöglicht Keimen den Zugang, die bei eingeschränkter Abwehrlage des Diabetikers ungehindert gedeihen können. Gerade bei Patienten mit vaskulärer Insuffizienz kann sich die Infektion rapide ausbreiten und schließlich in einen medizinischen Notfall verwandeln. Leider bleibt der Notfallcharakter des Problems dem neuropathischen Patienten oft verborgen, bis es zu spät ist, den Fuß ohne zumindest erforderliche Teilamputation zu retten. Auch die Unterschätzung der Schwere der Infektion und einer begleitenden Ischämie vonseiten der behandelnden Ärzte kann eine signifikante Quelle der Morbidität bei diesen Patienten darstellen. Jede Verzögerung der Einweisung dieser Patienten in ein Zentrum kann zu notwendigen weiter proximal gelegenen Amputationen führen. Da systemische Zeichen einer Infektion häufig fehlen oder sehr spät auftreten, müssen alle Infektionen aggressiv behandelt werden, um eine Ausdehnung nach proximal, einen Gewebsuntergang mit Sepsis verhindern zu können.

Die Klassifikation von Fußläsionen bezüglich Schwere, Ausdehnung und Tiefe, klinischer Charakteristik, anatomischer Lokalisation oder Ätiologie kann die Behandlung erleichtern und lenken. Karchmer und Gibbons schlagen eine Einteilung der Fußinfektionen in nicht-extremitätenbedrohende und extremitätenbedrohende Infektionen vor [2].

Nicht-extremitätenbedrohende Infektionen sind typischerweise oberflächlich, von einem Ulkus begleitet, mit weniger als 2 cm umgebender Cellulitis bzw. Begleitentzündung. Diese Patienten zeigen gewöhnlich keinerlei Zeichen einer systemischen Toxizität und können deshalb gut ambulant behandelt werden. Wenn ein Ulkus vorliegt, sollte die Probe-to-bone-Testung negativ sein.

Im Gegensatz dazu erfordern extremitätenbedrohende Infektionen immer eine sofortige Hospitalisierung, insbesondere in Hinsicht auf die Ausdehnung, dem begleitenden Fieber, der bestehenden Leukozytose und Hyperglykämie. Wobei Fieber nicht unbedingt als verlässlicher Faktor für die Schwere einer Infektion zu werten ist, da es nur in etwa 35 % der Fälle auftritt. Die begleitende Entzündungsreaktion betrifft mehr als 2 cm der Umgebung. Lymphangitis, Ödem und eine Bakteriämie liegen meist vor. Vorbestehende Ulzera lassen eine Sondierung tief bis zum Knochen oder in Gelenkräume bzw. in tiefe Faszienräume zu. Tiefe Abszesse, Gangrän und nekrotisierende Infektionen sind ebenfalls in diese Gruppe einzuordnen.

■ Chirurgisches Management

Um einen Extremitätenerhalt zu gewährleisten, ist ein aggressives, kompromissloses chirurgisches Vorgehen notwendig. Die breite Eröffnung der anatomischen Logen mit radikaler Nekrektomie, offener Zehen- oder Strahlamputation, Eröffnung der plantaren und/oder dorsalen Kompartments, Entfernen nekrotischer Sehnen, der Plantaraponeurose, die Resektion von infizierten und sequestrierenden Knochenanteilen stellen die Basis für jeden Extremitätenerhalt dar. Eine begleitende systemische Antibiotikatherapie ist erforderlich. Primäres Ziel ist es, die Infektion zu stoppen, dies ist nur durch absolutes Auslöschten der Keimretention in nekrotischen Höhlen und präformierten Faszienräumen möglich.

Bedenken bezüglich einer späteren plastisch-chirurgischen Rekonstruktion müssen primär außer Acht gelassen werden. Explorative Inzisionen müssen beim geringsten Zweifel bezüglich der Ausdehnung des Prozesses erfolgen. Die Präparation muß also solange durchgeführt werden, bis sicher vitales Gewebe erkennbar wird. Infizierte Faszienanteile verlieren ihren normalen Glanz, Sonden durchdringen ohne Widerstand die Schichten, wenn eine Faszitis vorliegt. Avitale Muskulatur blutet oder kontrahiert sich nicht mehr, ist mißfärbig und kann einen fauligen Geruch haben. Vitale Haut, welche avitale Faszien oder Muskulatur überdeckt, kann manchmal erhalten werden, um später als Lappen die entstandenen Defekte zu verschließen und die Regionen erforderlicher Hauttransplantate zu reduzieren.

Wenn die Ausdehnung so massiv ist, dass das unter der Haut gelegene Gewebe avital erscheint bzw. Teile oder der gesamte Fuß nekrotisch sind und/oder bei Vorliegen einer Sepsis, ist eine offene, **sogenannte Guillotineamputation** von einzelnen oder mehreren Strahlen des Fußes oder des gesamten Beines die Therapie der Wahl. Trotzdem sind alle vitalen Anteile des Fußes zu bewahren, um zumindest einen funktionell gewichttragenden Fußstumpf zu erhalten, wenn die Infektion beherrscht wird. Es können multiple Debridements notwendig werden, um eine adäquate Drainage und Kontrolle der Infektion zu erzielen. In vielen Fällen ist ein Beinerhalt abhängig von einer möglichen Revaskularisation. Trotzdem muß die Beherrschung bzw. Kontrolle einer Sepsis vor allen Versuchen einer möglichen Revaskularisation als Priorität behandelt werden. Eine systemische, anfänglich breite Antibiotikatherapie bis zum Ergebnis der Kulturen, danach spezifische systemische Antibiose ist erforderlich. Wichtig ist zu betonen,

dass eine **alleinige Antibiotikatherapie für diese schweren Fußinfektionen als absolut unzureichend** einzustufen ist und wohl nur in den seltensten Fällen zum Erfolg führen kann. Auch die Tatsache, dass **eine Fußphlegmone einen absoluten chirurgischen Notfall** darstellt, muß betont werden. Viel häufiger wird primär mit einer systemischen Antibiotikatherapie begonnen und erst bei fehlendem Ansprechen oder Progredienz der Chirurg zugezogen. Hier sei noch einmal die meist völlige Unterschätzung des Ausmaßes der Infektion und des versteckten Gewebeschadens zu betonen.

VAC – Vacuum Assisted Closure (Vakuumunterstützte Wundbehandlung)

Erst wenn ersichtlich ist, dass keine weitere Retention vorliegt und keine zusätzlichen Nekrosen entstehen, also meist 24–48 Stunden postoperativ, kommt das VAC-System zum Einsatz. Wenn die Wunde sauber erscheint, ist eine primäre Anlage möglich, muss aber dem Risiko einer Nachblutung bei Patienten mit Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern gegenübergestellt werden. Es trägt zur Stabilisierung der Wundverhältnisse durch Reduktion der Wundgröße und -tiefe sowie zu einem raschen Rückgang des Wundödems bei. Bei exponierten Sehnen und vitalem Knochen streckseitig kann der Einsatz einer Vakuuminstallationstherapie (VAC-Veraflo) erwogen werden. Die intermittierende Spülung und Einwirkung lokaler Antiseptika wie PHMB oder von 0,9 % steriler Kochsalzlösung führt einerseits zu einer rascheren zusätzlichen Infektkontrolle bzw. zur vermehrten Granulationsgewebsbildung.

Eine Konsolidierung der umgebenden Weichteile ermöglicht es nach ca. einer Woche, einen Verschluss der Wunde zu erwägen. Dies hat **ausschließlich nach Prüfen einer möglichen Revaskularisation** zu erfolgen. Das heißt, bei einer schweren Fußinfektion ist die **Infektbeherrschung** immer im Vordergrund, unabhängig, ob zusätzlich eine PAVK vorliegt oder nicht. Jede Verzögerung einer aggressiven chirurgischen Therapie führt unweigerlich zu einem weiteren Gewebsverlust und Ausbreitung der Infektion.

Die **endgültige Infektsanierung** mit erfolgreichem Wundverschluss gelingt dann aber nur, wenn eine entsprechende Revaskularisation möglich ist. Chirurgische Sekundärnähte unter Spannung, Nachamputationen ohne Abklärung oder Behandlung einer Durchblutungsproblematik sind als Behandlungsfehler zu werten und verringern die Chancen auf einen Extremitätenerhalt. Häufig schätzen betroffene Patienten ihre Gefäßsituation falsch ein, weil bisher keine angiologische Diagnostik bzw. Interventionen vorgenommen wurden. Oft gehen Aussagen der Patienten, wie „Bei meinen Gefäßen passt alles, das wurde schon überprüft“, nicht mit der Realität konform. Wenn ein Eingefäßabstrom am Unterschenkel vorliegt, sind die Gefäße nicht in Ordnung, trotz der scheinbaren Ausbildung von Kollateralen, vielmehr ist die Durchblutung trotz allem absolut grenzwertig und für eine Wundheilung oft nicht ausreichend. Ein offener und ehrlicher Umgang mit derartigen Situationen ist erforderlich und den Patienten sollte klar mitgeteilt werden, dass die Durchblutungssituation dürrig ist und leider nichts mehr verbessert werden kann. Die Erwartungshaltung gegenüber dem Chirurgen, der die Wunde verschließen soll, ist dann eine andere.

Ein möglicher Wundverschluss ist abhängig von der Lokalisation und von statischen und biomechanischen Grundprinzipien. Häufig reichen ein einfaches Hauttransplantat, eine atypische Vorfußamputation, lokale oder Filetlappenplastiken aus einer Zehe. Manchmal kommen aufwendigere Methoden wie gestielte oder freie mikrovaskuläre Lappenplastiken zum Einsatz.

Auch stark sklerotisch veränderte, verkalkte Gefäße können bei Beachtung spezieller mikrochirurgischer Techniken (Verwendung von Veneninterponaten und T-Stücken) als Anschlussgefäße für einen freien mikrovaskulären Gewebetransfer (sog. „nutrient flap“) geeignet sein. Voraussetzung für den mehrere Stunden dauernden Eingriff ist natürlich ein entsprechender Allgemeinzustand und die Narkosetauglichkeit der Patienten. Vielfach sind es auch polymorbide ausbehandelte Patienten mit kardialer und renaler Insuffizienz mit generalisierter Arteriosklerose, denen im besten Fall eine Amputation aus vitaler Indikation zumutbar ist.

Defektdeckung an der Fußsohle

Neuropathische Fußdeformitäten infolge von Diabetes mellitus, Alkoholmißbrauch oder auch genetischen Defekten führen zu schlecht heilenden Geschwüren an der Fußsohle mit tiefreichenden Infektionen bis hin zur Osteomyelitis mit drohendem Extremitätenverlust. Konservative Therapiemaßnahmen, wie Entlastungsapparate, Vollkontaktgipse und orthopädisches Schuhwerk, können nur bei fehlender Knocheninfektion zum Erfolg führen. Bei Vorliegen einer Osteitis bzw. Osteomyelitis ist meist eine chirurgische Intervention erforderlich, da systemische Antibiotika den nicht oder schlecht durchbluteten Knochen nicht erreichen können. Eine Sequestrektomie bedarf aber einer suffizienten Weichteildeckung, um die Eintrittsstelle, das neuropathische Ulkus, zu verschließen und die Infektion erfolgreich zu behandeln. Die Rekonstruktion der Fußsohle stellt besondere Anforderungen an die Plastische Chirurgie. Die anatomische Bauweise der Fußsohle mit der besonders dicken Haut, den unterkammerten Septen und den eingelagerten Fettpolstern ist in keiner Weise ideal zu ersetzen. Hauttransplantate sind oft instabil und können in der Belastungszone das Körpergewicht nicht aushalten, außerdem ist der freiliegende Knochen als Wundgrund nicht geeignet. Ein freier Gewebetransfer bringt zwar eine Luxusperfusion über den freiliegenden Knochen, ist andererseits jedoch wegen der übermäßigen Gewebsdicke ebenfalls oft problematisch. Fasziokutane Lappen mit normalem Fettgewebe sind den Belastungen an der Fußsohle (Abshiften von Haut und Subkutis, Scherbelastung) ebenfalls nicht gewachsen. Am ehesten kann ein freier Muskellappen mit Spalthaut die Sohlenhaut ersetzen. Die Operation erfordert mikrochirurgische Technik und ist sehr zeitaufwendig.

Eine in der Traumatologie eingesetzte Lappenplastik stellt der proximal gestielte „Planta instep flap“ dar. Er wird aus dem nicht gewichtstragenden Anteil der Fußsohle gehoben, bleibt an der A. plantaris medialis gestielt und kann Defekte an der Ferse und an der lateralen Fußwurzel erreichen. Der Hebedefekt muss mit einem Hauttransplantat gedeckt werden. Eine intraneurale Dissektion des N. plantaris medialis ermöglicht eine sensible Funktion. Bei neuropathischen Fußdeformitäten mit Verlust des medialen Gewölbes einerseits, begleitenden Gefäßkrankheiten andererseits, sollte die Indikation kritisch gestellt werden.

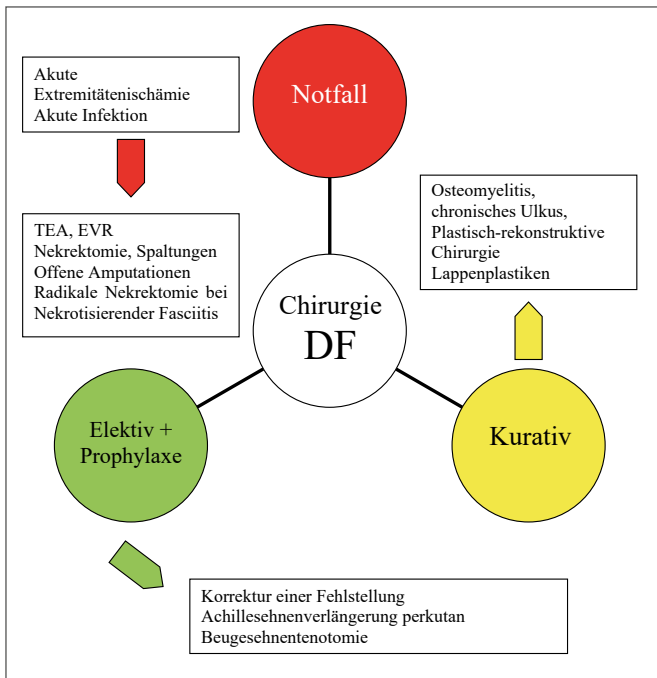


Abbildung 2: Chirurgie beim Diabetischen Fuß.
DF: Diabetischer Fuß; EVR: Endovaskuläre Revaskularisation;
TEA: Thrombendarteriektomie

Bei exakter Planung und Einbeziehung der pathologisch-anatomischen Fußdeformität stellt dieser Lappen trotzdem eine ausgezeichnete Option dar, chronische neuropathische Ulzera zu verschließen. Bei bestehender Neuropathie ist eine Nervenpräparation zur Erzielung eines sensiblen Lappens nicht sinnvoll.

Chirurgie beim Charcot-Fuß

Der Charcot-Fuß ist sicherlich die größte Herausforderung für den Chirurgen, er wird meist gar nicht oder falsch behandelt, dies führt unweigerlich zur Amputation. Das allerwichtigste ist die Entlastung. Der TCC (Total Contact Cast) ist der Goldstandard, wird aber in Österreich kaum angewandt. Die Klassifikation erfolgt nach Sanders und Frykberg nach Typ I (metatarsophalangeal), Typ II (tarso-metatarsal), Typ III (Chopart), Typ IV (OSG), und Typ V (Calcaneus) [3]. Wenn sich ein Charcot-Fuß durch Entlastung beruhigt, kann er trotz massiver röntgenologischer Destruktion wieder stabil werden. Wenn man darauf wartet, bis bei fortschreitender Belastung der Knochen abkippt und sich die Knochenkanten an der Fußsohle durchbohren, entstehen Ulzera, Infektionen und Osteomyelitis mit konsekutiv extremitätenbedrohenden Infektionen. Manchmal können eine Sequestrektomie, die Entfernung der betroffenen Knochenanteile und Defektdeckung mit einer Lappenplastik und langdauernde Ruhigstellung mit einem Ringfixateur

einen Extremitätenerhalt ermöglichen. Diese Eingriffe sollten interdisziplinär, orthopädisch und plastisch-chirurgisch erfolgen.

Elektive chirurgische Eingriffe beim Diabetischen Fuß

Wenn chronische Ulzera trotz konservativer Maßnahmen wie Druckentlastung und moderner Wundverbände nicht abheilen, kommen bei ausgeprägten Deformitäten einfache chirurgische Eingriffe zur Korrektur von Fehlstellungen zum Einsatz. Zehenfehlstellungen im Sinne von Flexionskontrakturen von Zehenendgliedern führen zu Zehenspitzenschwielen, Blutblasen und schließlich tiefen Ulzera mit Osteomyelitis des Endgliedes. Die einfache Durchtrennung der Beugesehnen in Höhe des Grundgliedes von plantar unter gleichzeitiger passiver Streckung der Zehe in lokaler Betäubung (bei Neuropathie meist ohne Lokalanästhesie möglich) verändert die Biomechanik. Spätestens nach 1–2 Wochen heilen diese Ulzera problemlos ab. Bei Vorliegen einer Osteitis des Endgliedes kann ein lokales Knochendebridement durch eine Miniluerzange eine Abheilung ermöglichen.

Bei vielen Diabetikern kommt es zu einer Spitzfußdeformität in Folge einer Achillessehnenverkürzung mit erhöhten Druckspitzen und Plantarulzera über den MTP-Gelenken. Eine perkutane Achillessehnenverlängerung kann zu einer Minderung der Druckspitzen beitragen (Abb. 2).

Relevanz für die Praxis

Diabetische Fußinfektionen sind oft in Kombination mit einer arteriellen Durchblutungsstörung Ursache für Majoramputationen. Ausschließlich das frühzeitige Erkennen einer Infektion und das rasche, aggressive chirurgische Vorgehen unter Einsatz aller modernen plastisch-chirurgischen Methoden – mit Rekonstruktion bis hin zum freien mikrovaskulären Gewebetransfer – können eine Majoramputation verhindern. Biomechanische Grundlagen zur Erzielung eines belastungsfähigen Fußes/Fußstumpfes sind zu berücksichtigen.

Interessenkonflikt

MS: Mitglied International Advisory Panel 3M VAC Therapy.
PF, AT, SPN: Keiner.

Literatur:

1. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18–25.
2. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994; 14: 1–22.
3. Sanders LJ, Frykberg RG. The Charcot Foot in the high risk foot in diabetes mellitus. Churchill Livingstone 1991; 325–35.

Influence of heliogeophysical factors on the development and outcomes of myocardial infarction

I. K. Moldotashev¹, T. T. Taalaibekova¹, N. T. Kudaibergenova²,
M. D. Orozaliev³, N. N. Usubaliev², R. B. Kydyralieva⁴

Abstract. The paper investigates the influence of heliogeophysical factors on the development and outcomes of myocardial infarction. It has been established that the dependence of cardiovascular pathology on the action of heliogeophysical stimuli is mediated by a complex interaction of natural, regional and social factors.

An in-depth study of mortality from myocardial infarction in various climatic and geographical regions showed the dependence of the number of deaths on the season of the year and sharp fluctuations in individual meteorological parameters of the weather to a much greater extent in the year of solar activity. It is shown that global climatic changes occurring in the 21st century on our planet have a significant impact on the health of people on every continent of the Earth.

It was found that patients with cardiovascular diseases, in particular with myocardial infarction, are especially susceptible to heliogeophysical disturbances. Despite the numerous literature data on the close dependence of the development and outcomes of myocardial infarction on heliogeophysical factors, many studies have not found a connection between the incidence rate and the course of the 11-year solar activity cycle.

Thus, the presence of contradictory literature data on the influence of heliogeophysical factors on patients with myocardial infarction, the short duration of observations (all studies were carried out in terms of one to 15 years, i.e. within one solar cycle), as well as ongoing global climatic changes dictate the need for

further research for at least 3 solar cycles (i.e. 33 years). Of particular interest is the study of the influence of heliogeophysical factors on the development and outcomes of myocardial infarction in the mountainous regions of Central Asia, where the mountain systems (Pamir, Altai, Tien Shan, Himalayas) generate powerful mountain waves that have a significant effect on the oscillatory characteristics of electromagnetic and thermodynamic parameters of the atmosphere.

Key words: space weather, mountain climate, ischemic heart disease, mortality

Kurzfassung: Einfluss heliogeophysikalischer Faktoren auf die Entwicklung und das Ergebnis von Myokardinfarkten. Die Arbeit untersucht den Einfluss heliogeophysikalischer Faktoren auf die Entwicklung und das Ergebnis von Myokardinfarkten. Es wurde festgestellt, dass die Abhängigkeit der kardiovaskulären Pathologie von der Wirkung heliogeophysikalischer Reize durch ein komplexes Zusammenspiel natürlicher, regionaler und sozialer Faktoren vermittelt wird.

Eine eingehende Untersuchung der Mortalität verursacht durch Myokardinfarkte in verschiedenen klimatischen und geografischen Regionen zeigte die Abhängigkeit der Todesfälle von der Jahreszeit und starke Schwankungen in besonders heißen Jahren. Es wird gezeigt, dass die im 21. Jahrhundert auftretenden globalen Klimaveränderungen auf unserem Planeten einen erheblichen Einfluss auf die Ge-

sundheit der Menschen auf allen Kontinenten haben.

Es zeigte sich, dass Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere mit Myokardinfarkt, besonders anfällig für heliogeophysikalische Störungen sind. Trotz der zahlreichen Literaturdaten zur engen Abhängigkeit der Entwicklung und des Outcomes des Myokardinfarkts von heliogeophysikalischen Faktoren, konnte in vielen Studien kein Zusammenhang zwischen der Inzidenzrate und dem Verlauf des 11-jährigen Sonnenaktivitätszyklus gefunden werden. So erfordern das Vorliegen widersprüchlicher Literaturdaten zum Einfluss heliogeophysikalischer Faktoren auf Patienten mit Myokardinfarkt, die kurze Beobachtungsdauer (alle Studien wurden in einem Zeitraum von einem bis 15 Jahren, also innerhalb eines Sonnenzyklus, durchgeführt) sowie laufende globale Klimaveränderungen weitere Untersuchungen für mindestens 3 Sonnenzyklen (d. h. 33 Jahre).

Von besonderem Interesse ist die Untersuchung des Einflusses heliogeophysikalischer Faktoren auf die Entwicklung und die Folgen von Myokardinfarkten in den Bergregionen Zentralasiens, wo die Gebirgssysteme (Pamir, Altai, Tien Shan, Himalaya) mächtige Bergwellen erzeugen, die einen signifikanten Einfluss auf die oszillatorischen Eigenschaften elektromagnetischer und thermodynamischer Parameter der Atmosphäre haben. **Z Gefäßmed 2021; 18 (4): 10–4.**

Schlüsselwörter: Weltraumwetter, Bergklima, ischämische Herzkrankheit, Sterblichkeit

Abbreviations:

ACI: acute coronary syndrome
AMI: acute myocardial infarction
CS: cerebral stroke
CVD: cardiovascular disease
CVS: cardiovascular system
DST: daylight saving time
GMA: geomagnetic activity
GMS: geomagnetic storm
HMD: heliomagnetic disturbances
IHD: ischemic heart disease
MACE: major cardiovascular events
MI: myocardial infarction
MS: magnetic storm
SA: sun activity

■ Introduction

Using data on the effect of space weather on a person from France, Germany, China, Israel, Lithuania, Georgia, a number of Russian clinics, wherever patients with ischemic heart disease were observed, during magnetic storms, the number of myocardial infarctions and mortality from them has approximately doubled. One of the most acute international problems of the 21st century is the change in global climate. To date, a sufficient number of generally known and relatively unknown facts for the world community have accumulated, which indicate various changes on the planet that have occurred in a relatively short period of time. This is the acceleration of tec-

Received June 10, 2021; accepted August 18, 2021

From the ¹Department of Family Medicine, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; the ²Department of Therapy, International Higher School of Medicine; the ³Institute of Innovative Professions, Kyrgyz State University of Construction, Transport and Architecture named after N. Isanov; the ⁴Department of Morpho-Clinical Discipline, Ala-Too International University

Correspondence to: Ishenbay K. Moldotashev, Department of Family Medicine, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 720020, 92 Akhunbaev Str., Bishkek, Republic of Kyrgyzstan; e-mail: moldotashev6035@murdoch.in

tonic movements, and the increase in the activity of processes, and the aggravation of problems of global nature. This includes seismic, volcanic, solar activity, change in the Earth's magnetic field, drifting speed of magnetic poles, displacement of the Earth's axis, change in the albedo of the planet, its orbital parameters. In addition, there is an increase in surface temperature, permafrost thawing, a reduction in the area and mass of the ice sheet of the land and polar seas, an increase in the level of seas and oceans, a change in river flow, the occurrence of dangerous hydrometeorological phenomena (droughts, floods, typhoons) and much more.

Global climate change is already affecting the health, living conditions and livelihoods of people on all continents. According to many researchers [1–3], the deterioration of the patient's condition is manifested after a solar flare, with the onset of a magnetic storm (MS). After 8 minutes from the beginning of a solar flare, the streams of solar cosmic rays reach the Earth's atmosphere in two days, causing the MS. It was found that patients with cardiovascular diseases (CVD) are especially susceptible to heliogeophysical disturbances. Incidence, complications and mortality from CVD increase on magnetically disturbed days in comparison with magnetically quiet days by 1.5–2 times. The number and severity of CVD depends on many environmental factors (atmospheric pressure, air temperature, precipitation, cloud amount, ionisation, radiation regime etc.), a reliable and stable relationship of CVD is revealed with chromospheric flares and geomagnetic storms (GMS). An increase in the number of patients with myocardial infarction (MI) is observed on magnetically disturbed days and reaches a maximum on the second day after geomagnetic event took place [4]. In patients with MI, the change in psychophysiological parameters depends to a greater extent on the amplitude of the peaks of X-ray radiation from the Sun [5]. Periods of solar activity (SA) repeat on average once every 11 years [6].

■ Materials and Methods

The study of the relationship between the incidence of acute myocardial infarction and mortality from ischemic heart disease (IHD) among the population of Kaunas showed that for both men and women aged ≥ 65 years, the greatest increase in the average mortality from ischemic heart disease was noted on the second day after heliomagnetic disturbances (HMD). When estimating solar flares, the average number of cases per day was the highest for 55–64-year-old women and men on the same and second days. The increase in the average number of MI cases per day among 25–54-year-old men was greatest (30%) in 1 day, and death from ischemic heart disease (54%) was observed among women aged ≥ 65 years 2 days before increasing of the energy of proton fluxes of the sun [7]. Space weather increases the risk of developing not only myocardial infarction, but also cerebral stroke (CS). Risks increase on days of extreme weather events, 1–5 days before and after. It was found that at least 75% of magnetic storms are accompanied by an average 1.5-fold increase in the number of persons hospitalised with CVD [8].

According to the results of 214,908 ambulance calls from patients, it was proved with a confidence level ($r = 0.95$) that the frequency of cerebral strokes increases in men in a year of low

solar activity (SA), and in women in a year of high SA. In the year of high SA, cases of sudden death, clinical death, and cardiogenic shock were more often recorded. The largest number of ambulance calls related to myocardial infarction was recorded from 9 to 12 hours, the smallest from 3 to 6 hours. An increase in the frequency of myocardial infarctions during the light period of the day compared to the dark period has been proved. The most intense seasons were autumn and to a lesser extent winter; as for months: December due to low SA, May due to high SA [9]. Studies of the influence of SA dynamics on the state of the cardiovascular system (CVS) of a person in the conditions of Eastern Transbaikalia revealed a significant relationship between the rhythms of the average daily cases of MI occurrence and the daylight saving time (DST). In the years when the DST-variation had the largest number of days with a high negative value, there were a lot of calls to the cardiology team. The most biotropical months were in the summer [10].

In areas located in high latitudes, there is an increased level of influence of helio-geospheric, cosmophysical factors on biological organisms. The intensity of responses to HMD depends on the individual adaptive capabilities of the human body, formed in the course of evolution, and on the state of human health. Hospitalisation in the intensive care unit with MI occurs 3.6 times more often in men than in women. On magnetically quiet days, gender differences were revealed in the MI occurrence: women were admitted to the hospital more often from 1 pm to 1 am (70.0%), men from 7 am to 7 pm (62.7%). On the days with the HMD, men and women were more often hospitalised from 7 am to 7 pm (67.7% and 69.2%, respectively) [11]. The dependence of cardiovascular pathology on the action of heliogeophysical stimuli is mediated by the most complex interaction of natural and social factors. In addition to the direct exposure to radiation and flares, an influence of different order acts on the body, which can act as synergists or antagonists of solar influences on the human body.

■ Results and Discussion

Based on the results of a six-year clinical and statistical study of all reliable cases of MI in the city of Sverdlovsk (about 3000 cases) and its mortality (about a 1000 cases) in comparison with geomagnetic activity (GMA), an interesting clinical fact was found: the highest percentage of severe macrofocal myocardial damage was observed at high values of HMD, whereas piecemeal necrosis in the heart muscle often developed at weaker degrees of GMA. For example, during the MS with a C-index of 0.5 out of 206 cases of heart attacks, 127 heart lesions were macrofocal (including transmural), that is, in a percentage ratio of 61.6%; for magnetic storms with a C-index of 1.0 this figure was 91.2% (54 out of 57) and with a C-index of 1.5 100% [12]. Ambulance data in the city of Stavropol and materials from the city weather station on SA for 1964 showed that between the relative Wolf number and the frequency of MI related calls, there was an average connection ($r +0.60$). The relationship between magnetic activity (K-index) and the occurrence of MI is strong ($r +0.9$). The dynamics of MI related ambulance calls in Stavropol is characterised by a pronounced seasonality, most of them were in winter and spring [13]. In Vladikavkaz, which is distinguished by its environmental conditions mountainous landscape and altitude above sea level a

retrospective analysis of the incidence of MI was carried out depending on solar and geomagnetic activity in 2007–2010. The findings revealed that on the days of GMA there was a significant increase in the number of myocardial infarction cases, and mainly in the age group of 50–69 years [14].

The study of the influence of variations in solar and geomagnetic activity on the incidence and complications of MI in the Republic of Tajikistan revealed that climatic and geographical conditions can aggravate the negative biotrophic effect of the HMD in different seasons of the year. The summer season with the highest SA compared to the equinox and winter is the most unfavourable for patients with MI. The age of 60–69 years is the most critical in terms of the influence of changes in SA: in the years of the maximum values of the Wolf number, the number of MI cases in this group increased to 37.7%, and in the years of the minimum SA decreased to 30.4% of cases [15]. The study of the influence of space weather on the state of CVS showed that the number of ambulance calls from patients with CVD increased in the autumn and spring, with the highest HMD. The risk of developing myocardial infarction in women over 50 was several times higher than in men aged 50 and over. After 50 years in men, the sensitivity to HMD decreased due to the stabilisation of the adaptive processes in the body and development of resistance to external factors. Women over 50 years turned out to be more sensitive to HMD. There were two maxima in the distribution of patients' complaints about CVD, one of which coincided with the disturbance on the Sun, and the second lagged 2–4 days behind the HMD. The MI incidence has increased when the HMD exceeded the usual unperturbed level by 7–8 times [16].

An in-depth study of mortality from myocardial infarction and cerebral stroke in Moscow showed the dependence of the number of deaths on sharp fluctuations in individual meteorological parameters of the weather. The average daily mortality rate from MI and CS increased with sharp fluctuations in atmospheric pressure, on days of cloudy weather with wind and precipitation, with frontal weather, and during periods of warm front passage. Meteorological, synoptic, heliogeophysical factors exerted their influence on the mortality rate from vascular accidents to a much greater extent in the year with high SA. The response of men and women to the influence of heliogeophysical factors was not the same: the average stable mortality rate in men during MS was significantly higher than on magnetically stable days, while in women, such a relationship was not revealed [17]. The study of the incidence of MI by seasons in the city of Frunze revealed that the largest number of cases occurs in the summer and winter. When comparing the frequency of MI cases with day-to-day fluctuations in atmospheric pressure, it turned out, that the largest number of cases occurred on days when the atmospheric pressure was 910–925 mbar – 198 cases (24.5%), 930–935 mbar – 285 cases (35.4%). At the same time, it was found that the largest number of MI cases occurs on days with fluctuations in atmospheric pressure above average values by 10–15 mbar: over 150 such days, 191 cases were registered. The largest number (32.0%) of MI cases, observed in winter-spring and autumn, falls on days with very humid and damp weather. In the summer, 57.9% of MI cases occurred on hot dry days (relative humidity up to 55.0%) [18]. Analysis of mortality rates from acute myocardial infarction (AMI) depending

on the average annual air temperature in Novosibirsk showed that MI more often develops during the cold autumn-winter seasons. The influence of meteorological and geophysical factors increases with the approach to high latitudes. Mortality in working age depends on the minimum air temperature in January, the average annual temperature, and on the geographical latitude of the territories. In high latitudes, in addition to temperature, the condition of patients with CVD is affected by unfavourable climatic and geographic conditions that worsen the course of the disease [19]. In the conditions of the city of Karaganda, the majority of patients with MI had meteorological stability. In these patients, the onset of the disease, as well as the deterioration in their health, always coincided with a change in weather conditions. These fluctuations were especially pronounced in the spring-autumn (March, November) and winter months (December, January) [20].

Studies in the city of Zaporizhzhia showed that when analysing the frequency of major cardiovascular events (MACE) by months of the year, there are regular seasonal fluctuations. Thus, the maximum increase in MACE was observed in the winter: the frequency of MI and unstable angina (UA) reached 10.2–10.9% of all cases, hypertensive crises in 9.2–10.2% of cases. In summer, the incidence of MACE was minimal: MI and UA – 5.4–6.4% of cases, hypertensive crises – 6.0–6.9% of cases [21]. The study of the influence of unfavourable weather conditions on the incidence and mortality of MI in Dushanbe revealed direct links between the combination of differences in atmospheric pressure and air temperature, which were most often encountered during spring, early autumn and late winter [22]. Studies of the role of meteorological factors in the occurrence of MI and CS with fatal outcomes in Samarkand revealed that the greatest number of cases of sudden death from MI was observed in the winter and spring months (January, February, March) and in July, the hottest month [23].

In North China, the influence of ambient temperature on the incidence of MI was studied. A total of 2033 patients were investigated in the period from January 2003 to December 2011. It was found that the day before the development of MI, an increase in the average daily temperature by 50 °C led to a decrease in the occurrence of MI by 5%. Two days before the development of MI, an increase in ambient temperature by 50 °C led to a decrease in the development of MI by 6%, and a decrease in temperature by 2 °C to an increase in the incidence of MI by 4% [24]. A similar study was conducted by doctors in Vietnam. The climate of Vietnam is diverse depending on the territory. The researchers compared the climate effects of two different coasts: South-Central and North-Central. On the South-Central coast, the tropical savanna type of climate prevailed, and on the North-Central coast the tropical monsoon. The study analysed data from 3 different clinics in the period from 2008 to 2015. A significant negative relationship was found between the incidence of MI and the climate of the North-Central coast of Vietnam, and vice versa, a positive relationship between the climate of the South-Central coast and the incidence of MI [25].

Sharp fluctuations in meteorological factors have a negative effect on patients with CVD. The number of patients with MI and exacerbation of chronic coronary insufficiency increases

in spring and winter. The change in weather classes has a significant effect on the occurrence of CVD, regardless of what this change is caused by (the passage of the front or the rapid invasion of a powerful anticyclone etc.) [26]. The study of morbidity by individual months and seasons has shown that the greatest number of heart attacks occurs in the winter and spring months and the smallest in the summer and autumn. It was also found that the adverse effect on patients with CVD is exerted not so much by high and low air temperatures as by sharp barometric fluctuations [27]. The weather with sharp fluctuations in temperature and air pressure, humidity, wind speed and atmospheric phenomena (fog, rain, blizzard, thunderstorm, hailstorm etc.) has an adverse effect on patients with MI. Apparently, during periods of sharp fluctuations in atmospheric pressure, in patients with coronary atherosclerosis, deterioration of coronary circulation occurs more often, due to significant fluctuations in the tone of the vessel wall, the occurrence of spastic vascular reactions. The most unfavourable type of weather, in which myocardial infarctions occur more often, are 3rd and 4th classes [28].

A meta-analysis of 19 studies on the effect of ambient temperature on the incidence of MI showed that 8 of 12 studies in winter and 7 of 13 studies in summer showed a significant increase in the risk of MI. Some differences were identified in the studies depending on the population, demography, and location. The authors believe that further research is needed [29]. A meta-analysis of 26 studies according to Medline, Web of Science from 2000 to 2015 that examined the relationship between cardiovascular mortality and ambient temperature found that the risk of mortality increased by 5% at low temperatures and by 1.3% at high temperatures. In the elderly, the risk of mortality increased to 8.1% and 6%, respectively [30]. A study of the influence of weather and climate on 6560 patients with acute coronary syndrome showed a statistical relationship between the occurrence of MI by high atmospheric pressure (pressure gradient) and wind force. Temperature, warm and dry wind, lightning did not reveal a significant statistical relationship. Snow and rain had inconsistent effects [31]. A reliable relationship was found between the frequency of MI, the minimum daytime ambient temperature and the maximum daytime humidity [32]. It was shown that with a decrease in temperature by 10 °C, the number of hospitalisations of persons over 65 years old increased by 19% [33]. A significant increase in the frequency of hospitalisations of young women with MI with ST-segment elevation on days with high fever in the summer was found [34].

A study of the relationship between climate change in Italy (the city of Florence) and the frequency of hospitalisations for myocardial infarction showed a significant increase in the number of hospitalisations after 24 hours of the day characterised by anticyclonic, continental air masses [35]. A study of the impact of climate on non-fatal acute coronary syndrome (ACS) in the Mediterranean Sea (Greece, Crete, Leranetra) showed that the maximum number of ACS occurred in August and May. A relatively high frequency of ACS was observed at the beginning of winter. The influence of weather (temperature, air humidity, wind speed and cloudiness) on the incidence of ACS was not statistically significant [36]. The study of the influence of temperature, relative humidity, wind speed, barometric pressure

and thermo-hydrological index on the frequency of hospitalisations of patients with ACS in the region of the city of Athens showed that a decrease in air temperature by 10 °C led to an increase in the number of hospitalisations by 5% ($p < 0.05$). This relationship was more significant in older adults and women. A positive correlation was found between relative humidity and hospital admission rates for ACS. Despite the short follow-up period (2 years), a significant relationship was found between cold weather and the frequency of ACS, especially among the elderly and women [37]. At the same time, a study of the relationship between the frequency of hospitalisations of patients with MI and the winter season in Sweden found that weather conditions (temperature, wind speed, acceleration and atmospheric pressure) are not a trigger factor for MI in Sweden [38]. The study of the relationship between meteorological factors and AMI during the year in the city of Helsinki showed that the highest frequency of MI was observed in late autumn, and the lowest in summer. Ambient temperature did not correlate with the incidence of AMI, but deaths were more frequent on cold days. The greatest correlation was with atmospheric pressure. A sharp decrease in atmospheric pressure triggered an increase in the number of MI cases. Relative humidity had little effect. The most adverse impact was associated with cold and wet weather with low atmospheric pressure, which is common in Helsinki in early winter and late autumn [39].

Despite the numerous literature data on the close dependence of the development and outcomes of myocardial infarction on heliogeophysical factors, there are studies in which the relationship between the incidence rate and the course of the 11-year solar cycle was not noted, and no connection was found when comparing the monthly incidence with the average monthly values of Wolf numbers, due to which, it seems that the course of CVD is a test incomparably more complex than chemical, leukocyte and epidemiological tests, and its correlation with SA is much more complicated than with simple tests. Similar results were obtained by American researchers for 4 years of studying mortality from coronary insufficiency and cerebral strokes (275 million indicators). These studies did not reveal statistically significant linear correlations of medical and heliogeophysical parameters, which contributed to the emergence of serious scepticism towards this problem in the Western World [40].

■ Conclusion

Summarising the literature data on the influence of heliogeophysical factors on patients with MI, it can be concluded that all studies were carried out within a period from one to 15 years, i.e. within one solar cycle, while the International Meteorological Conferences (in 1935 in Warsaw and in 1957 in Washington) recommended to select thirty-year averaging periods to determine the characteristics of the modern atmospheric climate. The presence of conflicting literature data on the influence of heliogeophysical factors on patients with MI, dictates the need for research for at least 3 solar cycles (i.e. 33 years).

Of particular interest is the study of the influence of heliogeophysical factors on the development and outcomes of MI in the mountainous regions of Central Asia, where mountain

systems (Pamir, Altai, Tien Shan, Himalayas) generating powerful orographic waves have a strong effect on the oscillatory behaviour of electromagnetic and thermodynamic parameters of the atmosphere.

Conflict of interest

None.

References

- Stoupe E, Tamosiunas A, Radishauskas R, Bernotiene G, Abramson E, Israelevich P. Acute myocardial infarction (AMI) (n-11026) on days of zero geomagnetic activity (GMA) and the following week: differences at months of maximal and minimal solar activity (SA) in solar cycles 23 and 24. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2012; 23: 5–9.
- Jaruševičius G, Rugelis T, McCraty R, Landauskas M, Berškie K, Vainoras A. Correlation between changes in local earth's magnetic field and cases of acute myocardial infarction. *Intern J Environment Res Publ Health* 2018; 15: 399.
- Venclovenė J, Babarskiene R, Milvidaitė I, Kubilius R, Stasionyte J. The effect of solar-geomagnetic activity during and after admission on survival in patients with acute coronary syndromes. *Intern J Biomet* 2014; 58: 1295–303.
- Levina TA, Ternovskaya EB. Relation between heliogeophysical factors and myocardial infarcts in Odessa. In: *Climate and cardiovascular pathology*. Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, 1969; 66–73.
- Kameneva EG. Influence of heliogeomagnetic activity on the functional state of the cardiovascular system in healthy people and patients with ischemic heart disease. *Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*, 2009; 140.
- Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, Watanabe Y, Katinas GS, et al. Cross-spectrally coherent – 10.5- and 21-year biological and physical cycles, magnetic storms and myocardial infarctions. *Neuroendocrinology Letters* 200; 21: 233–58.
- Vidmantas V, Ricardas R, Ruta U, Kaliniene G, Tamosiunas A. Associations of morbidity and mortality from coronary heart disease with heliogeophysical factors. *Environment Science Poll Res* 2016; 23: 18630–8.
- Allahverdiyev AA, Babayev ES, Khalilov EN, Gahramanova NN. Possible space weather influence on the functional state of the human brain. In: *Proceedings of the ESA Space Weather Workshop "Looking towards a European space weather programme"*. 17–19 December 2001, ESTEC, Noordwijk, Netherlands; 380.
- Kornilova LS, Nikitin GA. Features of the onset and course of myocardial infarction in different periods of solar activity. *Clin Med* 2008; 86: 39–44.
- Dashieva DA. Influence of the dynamics of solar activity on the state of the human cardiovascular system in the conditions of Eastern Transbaikalia. *Modern High Technologies* 2007; 4: 73–7.
- Prokopyev MN. The incidence of acute myocardial infarction in men and women against the background of magnetic storms in the Northern region. *Arch Mod Nat Scie* 2014; 11: 110–20.
- Novikova K, Ryvkin BA. Solar activity and cardiovascular pathology. In: *Questions of climatopathology in the clinic of cardiovascular diseases*. Medgiz, Moscow, Russian Federation, 1961; 167–8.
- Alabovskiy YI, Babenko AN. Heliogeophysical factors, meteorological conditions and complications of cardiovascular diseases. *Medicine, Stavropol, Russian Federation*, 1963; 185.
- Botoeva NK, Khetagurova LG, Rapoport SI. Incidence of myocardial infarction in Vladikavkaz, depending on solar and geomagnetic activity. *Clin Med* 2013; 10: 27–30.
- Rakhmonov HE. Influence of variations in solar and geomagnetic activity on the incidence of acute myocardial infarction and its complications in the natural and climatic conditions of the Republic of Tajikistan. *Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan*, 2012; 127.
- Samsonov SN. Space weather and condition of cardiovascular system of a human being at auroral and subauroral zones. *Health & Education Millennium* 2012; 14: 265–7.
- Slavova, TN. Influence of meteorological, synoptic and heliogeophysical factors on mortality from myocardial infarction and cerebral stroke. *Medicine, Moscow, Russian Federation*, 1971; 21.
- Abdrakhmanova ZA. To the question of the influence of weather factors in the city of Frunze on the occurrence of myocardial infarction. In: *Climate and cardiovascular pathology*. Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, 1969; 30–50.
- Khasnulin VI, Gafarov VV, Voevoda MI, Artamonova MV. Mortality rates from diseases of the circulatory system, depending on the average annual air temperature and the geographical latitude of residence in the Russian Federation. *Intern J Appl Basic Res* 2015; 6: 255–9.
- Ivanova AV, Tastambekova MSh. Influence of weather factors on the occurrence and course of myocardial infarction in the conditions of Karaganda. In: *Climate and cardiovascular pathology*. Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, 1966; 205–10.
- Dotsenko SYa. Influence of seasonal, meteorological and geophysical factors on the development of acute cardiovascular events. *Zaporozhye Medical Journal* 2015; 4: 35–9.
- Khasanov MKh. Influence of unfavorable weather conditions in a big city on the development of myocardial infarction in meteorological patients with cardiovascular diseases. *Tajik State Medical University named after Abuali Ibni Sino, Dushanbe, Tajikistan*, 2007; 120.
- Adylov AK, Pushkareva SY. To the study of climatopathology of cardiovascular catastrophes in Samarkand. In: *Climate and cardiovascular pathology*. Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, 1965; 85–93.
- Zhao HY, Cheng JM. The associations between incidence of acute myocardial infarction. *Open Medicine* 2018; 14: 14–21.
- Thi A, Thu D, Darren W, Bambrick H, Dung N, et al. Short-term effects of temperature on hospital admissions for acute myocardial infarction: A comparison between two neighboring climate zones in Vietnam. *Environmental Research* 2019; 175: 167–77.
- Gurov GF, Dakhin AD. Vector and ballistocardiographic changes in patients with coronary atherosclerosis under the influence of meteorological fluctuations. In: *Climate and cardiovascular pathology*. Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, 1965; 175–84.
- Sedov KR. Climatic features and prevalence of some cardiovascular diseases in the Irkutsk region. In: *Climate and cardiovascular pathology*. Medicine, St. Petersburg, Russian Federation, 1965; 185–90.
- Chekin VY. Influence of meteorological factors of the north on the occurrence of myocardial infarction and hypertensive crises. In: *Questions of climatopathology in the clinic of cardiovascular diseases*. Medgiz, Moscow, Russian Federation, 1965; 155–65.
- Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction. *Br Med J* 2009; 95: 1760–9.
- Moghadamnia MT, Ardalan A, Mesdaghinia A, Keshkar A, Naddafi K, Yekaninejad MS. Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2017; 4: e3574.
- Gorres S, Egli C, Gerber S, Defila C, Minder C, et al. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Intern J Cardiol* 2007; 118: 36–40.
- Abriagnani MG, Corrao S, Biondo GB, Renda N, Braschi A, et al. Influence of climatic variables on acute myocardial infarction hospital admissions. *Intern J Cardiol* 2009; 137: 123–9.
- Abriagnani MG, Corrao S, Biondo GB, Lombardo RM, Di Girolamo P, et al. Effects of ambient temperature, humidity and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris. *Euro J Prev Cardiol* 2021; 19: 342–8.
- Moschos N, Cristoforaki M, Antonatos P. Seasonal distribution of acute myocardial infarction and its relation to acute infections in mild climate. *Intern J Cardiol* 2004; 93: 39–44.
- Biyik I, Canbaz MA, Ergene O. Seasonal variability of acute myocardial infarction in a Western Anatolian city and its relations and climate. *Intern Angiol* 2007; 26: 285–9.
- Morabito M, Crisci A, Grifoni S, Cecchi L, Bacci L, et al. Winter air-mass-based synoptic climatological approach and hospital admissions for myocardial infarction in Florence, Italy. *Environment Res* 2006; 102: 52–60.
- Nastos PT, Giaourzaki KN, Kampanis NA, Matzarakis A. Acute coronary syndromes related to bio-climate in a Mediterranean area. The case of Ierapetra, Crete Island, Greece. *Intern J Environment Health Res* 2013; 23: 76–90.
- Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Pitsavos C, Nastos P, Anadiotis A, et al. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *Intern J Cardiol* 2004; 94: 229–33.
- Ohlson CG, Bodin L, Bryngelsson IL, Helsing M, Malmberg L. Winter weather conditions and myocardial infarctions. *Scand J Soc Med* 1991; 19: 20–5.
- Breus TK. Influence of solar activity on biological objects. *Space Research Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*, 2003; 274.

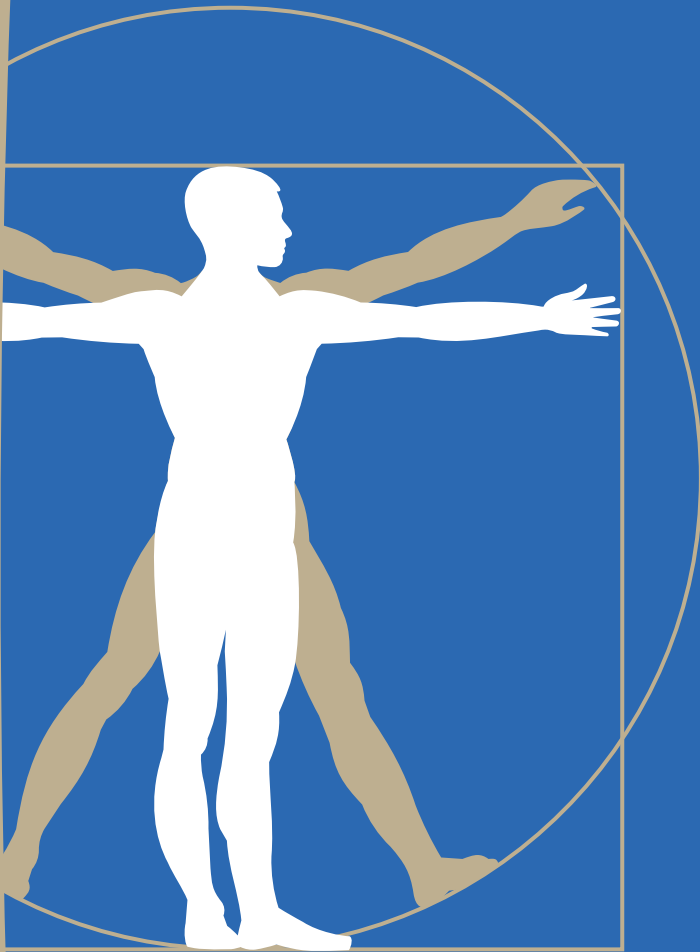
AUCH ALS LIVESTREAM 

2022

ANGIO UPDATE

13. Interdisziplinäres Update Gefäßmedizin

11. und 12. März 2022, Berlin



- Topaktuelle Studien
- Abdeckung des gesamten Fachbereichs
- Studienüberblick kompakt in zwei Tagen
- Praxisrelevante Studienergebnisse
- Interaktive Diskussionen vor Ort oder per Chat
- CME-Zertifizierung
- Handbuch als eBook mit allen Studienergebnissen
- Vorträge als Livestream und Video-on-Demand

Wissenschaftliche Leitung

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

Anmeldung und weitere Informationen unter
angio-update.com



Premiumsponsor



Eine Veranstaltung von



Kooperationen



SpringerMedizin

SpringerMedizin.at



Schirmherrschaft



■ Ticagrelor versus clopidogrel in *CYP2C19* loss-of-function carriers with stroke or TIA

Wang Y, et al. *N Engl J Med* 2021; online ahead of print.

Abstract

Background: Comparisons between ticagrelor and clopidogrel for the secondary prevention of stroke in *CYP2C19* loss-of-function carriers have not been extensively performed.

Methods: We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial at 202 centers in China involving patients with a minor ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) who carried *CYP2C19* loss-of-function alleles. Patients were assigned within 24 hours after symptom onset, in a 1:1 ratio, to receive ticagrelor (180 mg on day 1 followed by 90 mg twice daily on days 2 through 90) and placebo clopidogrel or to receive clopidogrel (300 mg on day 1 followed by 75 mg once daily on days 2 through 90) and placebo ticagrelor; both groups received aspirin for

21 days. The primary efficacy outcome was new stroke, and the primary safety outcome was severe or moderate bleeding, both within 90 days.

Results: A total of 11,255 patients were screened and 6412 patients were enrolled, with 3205 assigned to the ticagrelor group and 3207 to the clopidogrel group. The median age of the patients was 64.8 years, and 33.8% were women; 98.0% belonged to the Han Chinese ethnic group. Stroke occurred within 90 days in 191 patients (6.0%) in the ticagrelor group and 243 patients (7.6%) in the clopidogrel group (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval, 0.64 to 0.94; $P = 0.008$). Secondary outcomes were generally in the same direction as the primary outcome. Severe or moderate bleeding occurred in 9 pa-

tients (0.3%) in the ticagrelor group and in 11 patients (0.3%) in the clopidogrel group; any bleeding occurred in 170 patients (5.3%) and 80 patients (2.5%), respectively.

Conclusions: Among Chinese patients with minor ischemic stroke or TIA who were carriers of *CYP2C19* loss-of-function alleles, the risk of stroke at 90 days was modestly lower with ticagrelor than with clopidogrel. The risk of severe or moderate bleeding did not differ between the two treatment groups, but ticagrelor was associated with more total bleeding events than clopidogrel. (Funded by the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China and others; CHANCE-2 ClinicalTrials.gov number, NCT04078737.).

Kommentar

Bei der Biotransformation von Clopidogrel in seine aktive Metaboliten sind verschiedene CYP-Isoenzyme beteiligt, die viele Polymorphismen aufweisen. Insbesondere die Allelvarianten von *CYP2C19* scheinen mit einer verminderten Wirksamkeit von Clopidogrel vergesellschaftet zu sein, wobei die klinische Relevanz bei verschiedenen kardiovaskulären Patientenpopulationen weiterhin unter Diskussion steht. Diese genetischen Varianten spielen keine Rolle für die Wirksamkeit von Ticagrelor, da hier keine derartige Metabolisierung erfolgt. In dieser großen chinesischen Studie wurden Patienten mit der *CYP2C19*-Loss-of-function-Allelvariante nach zerebrovaskulären Ereignissen eingeschlossen und zu einer Therapie mit Clopidogrel oder Ticagrelor unter Addition von Aspirin für 21

Tage in beiden Gruppen randomisiert. Nach 3 Monaten zeigte sich eine moderate Reduktion der Schlaganfall Ereignisse in der Ticagrelor-Gruppe bei allerdings höherer totaler Blutungsrate.

■ Praxisrelevanz

Die Wertigkeit einer routinemäßigen Genotypisierung von Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Clopidogrel zum Ausschluß einer Loss-of-function-Allelvariante ist weiterhin nicht etabliert.

Bei zerebrovaskulären Hochrisikopatienten mit dieser Mutation könnte eine alternative Therapie mit Ticagrelor einen Benefit bringen, wobei mit vermehrten Blutungsereignissen zu rechnen ist.

■ Safety and effectiveness of paclitaxel drug-coated devices in peripheral artery revascularization: Insights from VOYAGER PAD

Hess CN, et al. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1768–78.

Abstract

Background: Paclitaxel drug-coated devices (DCDs) were developed to improve lower extremity revascularization (LER) patency in peripheral artery disease (PAD) but have been associated with long-term mortality.

Objectives: This study assessed DCD safety and effectiveness in LER for PAD.

Methods: VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of ASA [acetylsalicylic acid] Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revasculari-

zation for PAD) randomized patients with PAD who underwent LER to rivaroxaban or placebo. The primary VOYAGER PAD study efficacy and safety outcomes were composite cardiovascular and limb events and Throm-

bolysis In Myocardial Infarction major bleeding. For prespecified DCD analyses, primary safety and effectiveness outcomes were mortality and unplanned index limb revascularization (UILR). Major adverse limb events (MALE) were a secondary outcome. Inverse probability treatment weighting was used to account for each subject's propensity for DCD treatment. Effects of rivaroxaban were assessed with Cox proportional hazards models.

Results: Among 4,316 patients who underwent LER, 3,478 (80.6%) were treated for claudication, and 1,342 (31.1%) received DCDs. Median follow-up was 31 months, vital status was ascertained in 99.6% of patients, and there were 394 deaths. After weighting, DCDs were not associated with mortal-

ity (HR: 0.95; 95% CI: 0.83–1.09) or MALE (HR: 1.08; 95% CI: 0.90–1.30) but were associated with reduced UILR (3-year Kaplan-Meier: 21.5% vs 24.6%; HR: 0.84; 95% CI: 0.76–0.92). Irrespective of DCD use, consistent benefit of rivaroxaban for composite cardiovascular and limb events (Pinteraction = 0.88) and safety of rivaroxaban with respect to bleeding (Pinteraction = 0.57) were observed.

Conclusions: In > 4,000 patients with PAD who underwent LER, DCDs were not associated with mortality or MALE but were associated with persistent reduction in UILR. These findings provide insight into the safety and effectiveness of DCDs in PAD. (Vascular Outcomes Study of ASA [acetylsalicylic acid] Along with Rivaroxaban in Endo-

vascular or Surgical Limb Revascularization for PAD [VOYAGER PAD]; NCT02504216)

Praxisrelevanz

Wie in zahlreichen anderen Analysen fand sich auch in dieser Post-hoc-Analyse der Voyager-Studie kein Hinweis einer erhöhten Langzeit-Mortalität nach Verwendung von Paclitaxel-freisetzenden Ballonen oder Stents im Vergleich zu unbeschichteten Devices bei femoropoplitealen endovaskulären Eingriffen. Wesentlich ist jedoch in dieser Analyse, dass sich auch ein klinischer Vorteil für Paclitaxel-beschichtete Devices mit einer geringeren Notwendigkeit von ungeplanten Re-Eingriffen zeigte.

Differences between patients with intermittent claudication and critical limb ischemia undergoing endovascular intervention: Insights from the excellence in peripheral artery disease registry

Patel K, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; online ahead of print.

Abstract

Background: There are limited data on differences in angiographic distribution of peripheral artery disease and endovascular revascularization strategies in patients presenting with intermittent claudication (IC) and critical limb ischemia (CLI). We aimed to compare anatomic features, treatment strategies, and clinical outcomes between patients with IC and CLI undergoing endovascular revascularization.

Methods: We examined 3326 patients enrolled in the Excellence in Peripheral Artery Disease registry from 2006 to 2019 who were referred for endovascular intervention for IC (n = 1983) or CLI (n = 1343). The primary outcome was 1-year major adverse limb events, which included death, repeat target limb revascularization, or target limb amputation.

Results: Patients with CLI were older and more likely to have diabetes and chronic kidney disease and less likely to

receive optimal medical therapy compared with IC. Patients with IC had higher femoropopliteal artery interventions (IC 87% versus CLI 65%; $P < 0.001$), while below the knee interventions were more frequent in CLI (CLI 47% versus IC 12%; $P < 0.001$). Patients with CLI were more likely to have multilevel peripheral artery disease (CLI 32% versus IC 15%, $P < 0.001$). Patients with IC were predominantly revascularized with stents (IC 48% versus CLI 37%; $P < 0.001$) while balloon angioplasty was more frequent in CLI (CLI 37% versus IC 25%; $P < 0.001$). All-cause mortality was higher in patients with CLI (CLI 4% versus IC 2%; $P = 0.014$). Major adverse limb event rates for patients with IC and CLI were 16% and 26%, respectively ($P < 0.001$) and remained higher in CLI after multivariable adjustment of baseline risk factors. **Conclusions:** Patients with IC and CLI have significant anatomic, lesion, and

treatment differences with significantly higher mortality and adverse limb outcomes in CLI.

Registration: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT01904851.

Praxisrelevanz

In dieser rezenten amerikanischen Register-Analyse bestätigten sich ältere Studien, dass bei Patienten mit kritischer Extremitäten-bedrohender Ischämie (CLTI) signifikant häufiger Mehrstagen-Eingriffe und infrapopliteale Eingriffe im Vergleich zu Patienten mit Claudicatio intermittens durchgeführt werden. Auch hier zeigte sich wieder die Beobachtung, dass gerade CLTI-Patienten signifikant seltener eine optimale medikamentöse Therapie erhalten, worauf in der klinischen Routine unbedingt reagiert werden sollte.

Korrespondenzadresse:

Prof. PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

Modernes Lipidmanagement bei atherosklerotischer Erkrankung

T. Metzner

Abkürzungen:

CTA: Computertomographie Angiographie

CVD: Cardiovascular Disease

LDL: Low-Density Lipoprotein Partikel

PCI: Perkutane koronare Intervention

Das Lipidmanagement hat in den vergangenen 5 Jahren von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und pharmazeutischen Innovationen profitiert. Im Zentrum der aktuellen Diskussionen stehen vor allem die Ergebnisse der beiden beobachtenden Studien zur LDL-Cholesterin Zielwerterreichung (Da-Vinci) und der kardiovaskulären Ereignisreduktion durch eine intensivierte LDL-Cholesterinsenkung direkt nach einem Herzinfarkt (Swedeheart) [1, 2].

Die Da-Vinci-Studie verdeutlicht die ausgeprägte und anhaltende Kluft zwischen den aktuellen ESC/EAS-Leitlinien-Empfehlungen zur LDL-Cholesterin Zielwerterreichung aus dem Jahr 2019 und der tatsächlichen Zielwerterreichung in der klinischen Praxis. Besonders alarmierend sind die Ergebnisse

bei der Patientenpopulation mit bereits diagnostizierter atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankung („Sekundärprävention“). In dieser Patientenpopulation sind die Datenlage und Wichtigkeit einer raschen und starken LDL-Cholesterinsenkung hinsichtlich der Vermeidung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse besonders evident. Von 2039 Patienten erreichten nur 18 % den LDL-Cholesterin-Zielwert von < 55 mg/dl, es erhielten nur 9,3 % der Patienten eine Ezetimib-Kombination, und lediglich 1,1 % erhielten eine Therapie mit PCSK9-Antikörper [2, 3].

Im Rahmen der schwedischen Kohortenstudie aus dem Swedeheart-Register untersuchte man die Bedeutung einer raschen, intensivierten LDL-Cholesterinsenkung im Vergleich zu einer weniger ausgeprägten Senkung 6–10 Wochen nach einem akuten Herzinfarkt. In der Kohorte, die weniger als 14 mg/dl LDL-Cholesterinreduktion erreichte ($n = 10.262$) hatten nach 10 Jahren Beobachtungszeit 35 % ein weiteres schweres kardiovaskuläres Ereignis, während in der Kohorte mit einer LDL-Cholesterinsenkung von mehr als 70 mg/dl

($n = 10.062$) nur 18 % ein schweres Ereignis verzeichneten. Eine Risikoreduktion in ähnlichem Ausmaß konnte auch für die Gesamtmortalität beobachtet werden. In der Kohorte mit geringer LDL-Cholesterinsenkung waren 30 % der Patienten verstorben, während in der Kohorte mit starker LDL-Cholesterinsenkung nur 15 % der Patienten verstorben waren. In absoluten Zahlen würde das, bei insgesamt 10.000 behandelten Patienten, 1500 Tote weniger bedeuten (Abb. 1). Die Ereigniskurven der beiden Kohorten trennten sich bereits nach wenigen Monaten, und der positive Effekt blieb über die gesamte Beobachtungszeit erhalten [1].

Die vollhumanen PCSK9-Antikörper, die bereits seit mehr als 5 Jahren auf dem Markt verfügbar sind, wurden in prospektiv randomisierten kardiovaskulären Endpunktstudien untersucht. Beide Antikörper zeigten bei einer LDL-Cholesterinreduktion von 60 % (ca. 50 mg/dl) eine signifikante, relative Risikoreduktion von 15 % hinsichtlich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, und dies bei einer medianen Beobachtungsdauer von nur 2–3 Jahren [4, 5]. Der PCSK9-Antikörper Alirocumab war sogar mit einer

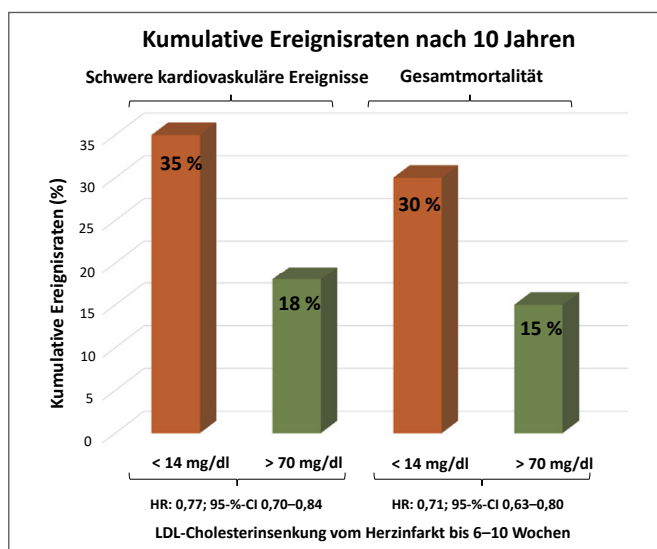


Abbildung 1: Proportionale kumulative Ereignisraten in Prozent der beiden Kohorten/Quartile von < 14 mg/dl ($< 0,36$ mmol/l) versus > 70 mg/dl ($> 1,85$ mmol/l) LDL-Cholesterinsenkung nach 10 Jahren Beobachtungszeit. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse sind definiert als: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall. Approximative Darstellung [1]. © sanofi-aventis GmbH.

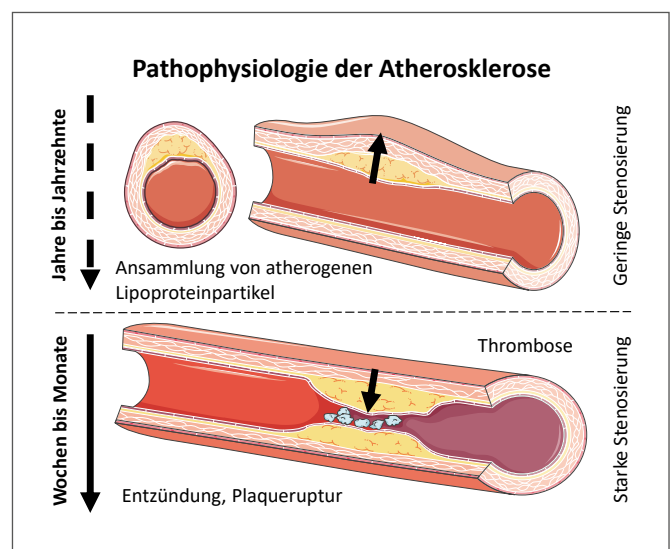


Abbildung 2: Die Ansammlung von atherogenen Lipoprotein-Partikel erfolgt über viele Jahre bis Jahrzehnte und ist abhängig von der gesamten Partikel-Belastung. Vorwiegend erfolgt erst kurz vor einem kardiovaskulären Ereignis bzw. Symptomatik eine hämodynamisch relevante Stenose des Gefäß-Lumens. Schematische Darstellung nach Ahmadi A. et al. [8, 11]. Gefäßdarstellung von Servier Medical ART: SMART. © sanofi-aventis GmbH.

Senkung der Gesamt-Mortalität assoziiert, obwohl dies in der Studie nur als sekundärer Endpunkt kalkuliert war (HR: 0,85; 95%-CI: 0,73–0,98; n = 18.924) [4]. Ein rezenter, systematischer Review der PCSK9-Antikörper-Studienresultate durch die Cochrane-Gruppe bestätigte jetzt diese Ergebnisse und konkludierte: „The evidence for the clinical endpoint effects of PCSK9-antibodies was graded as high.“ [6].

Eine spannende Ergänzung hinsichtlich medikamentöser LDL-Cholesterinsenkung bietet in Zukunft vermutlich auch die Hemmung der PCSK9-Genexpression mittels RNA-Interferenz-Technologie. Während die vollhumanen PCSK9-Antikörper im Blutplasma die PCSK9-Aktivität hemmen, wird der medikamentöse RNA-Komplex in die Leberzellen eingebracht. Rezente Studienergebnisse aus der Phase III berichteten im Mittel eine LDL-Cholesterinsenkung von 50 % (n = 3178) [7]. Es fehlen allerdings noch prospektive, kardiovaskuläre Endpunktstudien mit längerer Beobachtungszeit und größerer Patientenzahl, sowie systematische Untersuchungen in der klinischen Routine, nachdem Patientenpopulationen im Studiensetting immer eine gewisse Selektion voranstehen.

Ein spannendes Thema bleibt nach wie vor auch die Pathophysiologie der Atherosklerose und deren medikamentöse Behandlung [8]. Betrachtet man die aktuelle Evidenzlage hinsichtlich aller kardiovaskulärer Endpunktstudien (Statine, Ezetimib, PCSK9-Antikörper), so ist die kausale Bedeutung der LDL-Cholesterinpartikel an der atherosklerotischen Progression am größten [9]. Ergebnisse aus randomisierten, klinischen Studien zeigten, dass eine intensivierte Lipid-Therapie die Progression der Atherosklerose verhindern kann (< 70 mg/dl LDL-Cholesterin), oder es darunter sogar zu einer Regression der Erkrankung kommt [8]. Die aktuellen ESC/EAS-Leitlinien zur Dyslipidämie von 2019 und zur CVD-Prävention von 2021 definieren den zu erreichenden LDL-Cholesterin Zielwert nach individuellem Ausgangsrisiko des Patienten, dies benötigt eine genaue Befundung und Dokumentation aller Risikofaktoren [3, 10]. Ebenfalls wurde die bildgebende Diagnostik (Ultraschall, Koronar-CTA) aufgewertet, um eine atherosklerotische Erkrankung rechtzei-

tig zu erkennen und zu therapieren [3]. Neue Studienergebnisse zeigten, dass der alleinige Stenosegrad des Gefäßlumens das kardiovaskuläre Risiko nur ungenügend beschreibt (Abb. 2) [8, 11, 12]. Die bildgebende Diagnostik (Koronar-CTA) kann die Adhärenz zur medikamentösen Therapie verbessern und damit schwere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern, ohne die PCI-Rate zu erhöhen [13, 14]. Ein Review zu dieser Thematik wurde kürzlich im *Journal of the American College of Cardiology* veröffentlicht und sieht die subklinische Atherosklerose als „Sekundärprävention“. Man sollte nicht auf ein kardiovaskuläres Ereignis warten müssen, um die Lipidtherapie zu intensivieren und damit die Progression der Erkrankung zu verhindern. Die mittlerweile kosteneffektive, bildgebende Diagnostik (z. B. Ultraschall, Koronar-CTA) ermöglicht diese Herangehensweise. Es ginge in erster Linie auch um die Behandlung der Erkrankung selbst und nicht des Erkrankungsrisikos [8].

Zuletzt zeigt ein kurzer Blick über den Tellerrand zur Thematik des modernen Lipidmanagements, dass trotz intensiver LDL-Cholesterinsenkung ein residuales kardiovaskuläres Risiko bestehen bleibt. Dieses ist durch Inflammation, Thrombogenität, Triglyceride, Lipoprotein-(a) und Diabetes bedingt [15]. Bei der Behandlung des Diabetes mellitus haben die SGLT-2-Hemmer verdientermaßen Einzug gehalten. Rezente Studienergebnisse bei der Herzinsuffizienz unterstützen den breiteren Einsatz dieser Medikamentenklasse [16, 17]. Dennoch zeigen aktuelle Registerdaten, dass 25 % aller Typ-2 Diabetiker eine Insulin-Defizienz aufweisen [18]. Die Innovationen im Insulinbereich hin zu modernen Basalinsulinanaloge der 2. Generation erlauben jetzt ein starke HbA_{1c}-Senkung bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko [19].

Fazit: Die medikamentöse LDL-Cholesterinsenkung ist evidenzbasiert wohl der wichtigste Pfeiler in der kardiovaskulären Prävention, jedoch mit großem Optimierungsbedarf in der praktischen Umsetzung. Der personalisierte Anspruch bei Diagnostik, sowie beim therapeutischen Management von weiteren Risikofaktoren entwickelt sich rasant.

Offenlegungen: Mag. Thomas Metzner ist medizinisch-wissenschaftlicher Mit-

arbeiter der Firma Sanofi-Aventis Österreich GmbH.

Literatur:

1. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021; 42: 243–52.
2. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 2021; 28: 1279–89.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
6. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10: CD011748.
7. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19.
8. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1608–17.
9. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–337.
11. Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ Res* 2015; 117: 99–104.
12. Ahmadi A, Senoner T, Correa A, Feuchtnner G, Narula J. How atherosclerosis defines ischemia: Atherosclerosis quantification and characterization as a method for determining ischemia. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020; 14: 394–9.
13. Investigators SH, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–33.
14. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 291–301.
15. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J* 2021; 42: 113–31.
16. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 761–72.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61.
18. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–9.
19. Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec: A review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Apr 21; e3329.

Fachkurzinformation siehe Seite 22.

Korrespondenzadresse:

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

HUYGENS-Studie Verbesserte Plaque-Morphologie unter PCSK9-Hemmung mit Evolocumab

Die Auswertung der Daten der HUYGENS- (High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study-) Studie zeigt, dass die intensive Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) mittels des PCSK9-Hemmers Evolocumab die Morphologie und Stabilität vulnerabler atherosklerotischer Plaques signifikant verbessert.

Randomisierte kontrollierte Studien haben einhellig gezeigt, dass die Senkung des LDL-C das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention senkt, wobei eine direkte Assoziation zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und dem kardiovaskulären Nutzen besteht [1]. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wird in internationalen Guidelines die Rolle einer intensiven LDL-C-Senkung insbesondere bei Risikopatienten empfohlen, wobei Statine die Basis darstellen, die im Bedarfsfall durch Ezetimib bzw. PCSK9-Inhibitoren ergänzt werden [2]. Darüber hinaus haben IVUS- (Intravaskulärer Ultraschall-) Studien gezeigt, dass die intensive LDL-C-Senkung eine Plaqueregression bewirkt [3–5].

Mit steigendem Interesse an der Zusammensetzung atherosklerotischer Plaques und deren Rolle in der Pathophysiologie atherosklerotischer Erkrankungen wurden bildgebende Verfahren entwickelt, die weit über die Möglichkeiten des IVUS hinaus gehen und die Visualisierung einzelner Plaquekomponenten mit hoher Auflösung ermöglichen. So erlaubt etwa die intrakoronare optische Kohärenztomographie (OCT), ein Katheter-basiertes bildgebendes Verfahren, eine räumliche Auflösung im Mikrome-

terbereich zur detaillierten Darstellung der Intima der Koronararterien ebenso wie der fibrösen Kappe und den darunter liegenden Lipid-Pools. Mit der OCT konnten die Eigenschaften von vulnerablen Plaques, wie Dicke der fibrösen Kappe (FCT), große Lipid-Pools, Cholesterinkristalle, Kalzifizierungen oder Neovaskularisationen identifiziert werden [6]. Es wurde gezeigt, dass hohe LDL-C-Spiegel mit geringerer FCT und größeren Lipid-Pools assoziiert sind [7], und dass eine intensive LDL-C-Senkung mit Statinen die Plaque-Eigenschaften verbessert [8].

Verbesserte Plaque-Morphologie

HUYGENS hatte das Ziel, bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) den Effekt des PCSK9-Hemmers Evolocumab (Repatha®) zusätzlich zu einer Statintherapie auf den Phänotyp des atherosklerotischen Plaques zu untersuchen [6]. Insgesamt wurden 161 Patienten nach einem NSTEMI eingeschlossen und erhielten zusätzlich zur optimierten Statintherapie über ein Jahr entweder Placebo oder einmal monatlich 420 mg Evolocumab subkutan. Zu Beginn und am Ende der Studie wurden eine OCT sowie ein IVUS durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Änderung der minimalen FCT, sekundärer Endpunkt war u. a. die

Änderung des Lipidbogens. Erste Ergebnisse von HUYGENS wurden im Rahmen des ESC-Kongresses 2021 präsentiert.

Die Datenauswertung hat gezeigt, dass unter Evolocumab plus optimierter Statintherapie eine LDL-C-Senkung um 80 % auf einen mittleren Wert von 28,1 mg/dl erzielt werden konnte, während die Reduktion bei alleiniger Statintherapie bei 39 % (87,2 mg/dl) lag. Damit einher ging eine doppelt so hohe Zunahme der FCT in der Evolocumab plus Statin-Gruppe im Vergleich zum Placebo plus Statin-Arm. Die minimale Dicke der FCT wurde mit Evolocumab plus Statin um 81,8 % erhöht vs. 44,3 % unter Placebo plus Statin. Das bedeutet eine absolute Zunahme der mittleren minimalen FCT um 62,3 µm im Evolocumab plus Statin- vs. 29,8 µm im Placebo plus Statin-Arm (Abb. 1).

Evolocumab zeigte sich gegenüber Placebo – jeweils zusätzlich zur optimierten Statintherapie – auch in sämtlichen sekundären Endpunkten überlegen. So kam es im Evolocumab-Arm zu einer Reduktion des Lipidbogens um 57,5°, während diese in der Placebogruppe nur 31,4° betrug ($p = 0,04$). Der Grad all dieser Verbesserungen war der beobachteten Intensität der LDL-Senkung direkt proportional [6].

Literatur:

1. Baignet C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
2. 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.
3. Nicholls SJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–84.
4. Nissen SE et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
5. Nicholls SJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
6. Nicholls SJ, et al. Assessing the Impact of PCSK9 Inhibition on Coronary Plaque Phenotype with Optical Coherence Tomography: Primary results of the HUYGENS Study. *ESC* 2021.
7. Kataoka Y, et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2015; 242: 490–5.
8. Kataoka Y, et al. Frequency-domain optical coherence tomographic analysis of plaque microstructures at nonculprit narrowings in patients receiving potent statin therapy. *Am J Cardiol* 2014; 114: 549–54.

Weitere Informationen:

Amgen GmbH
A-1010 Wien
Franz-Josefs-Kai 47
Tel: +43/1/502 17
www.amgen.at

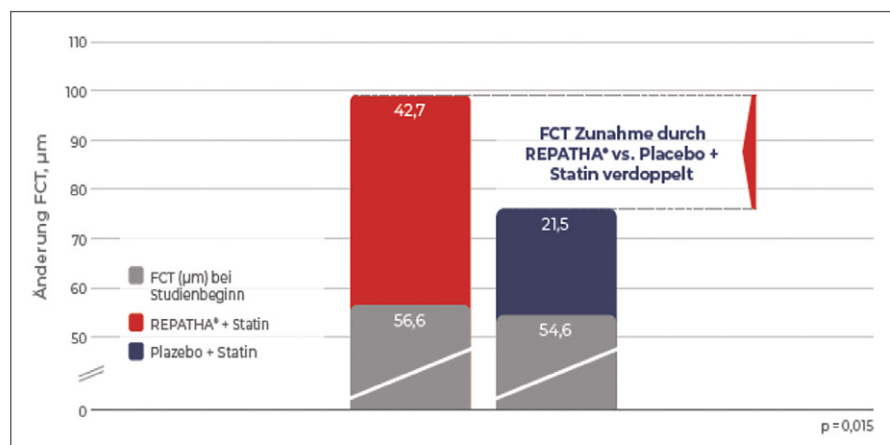
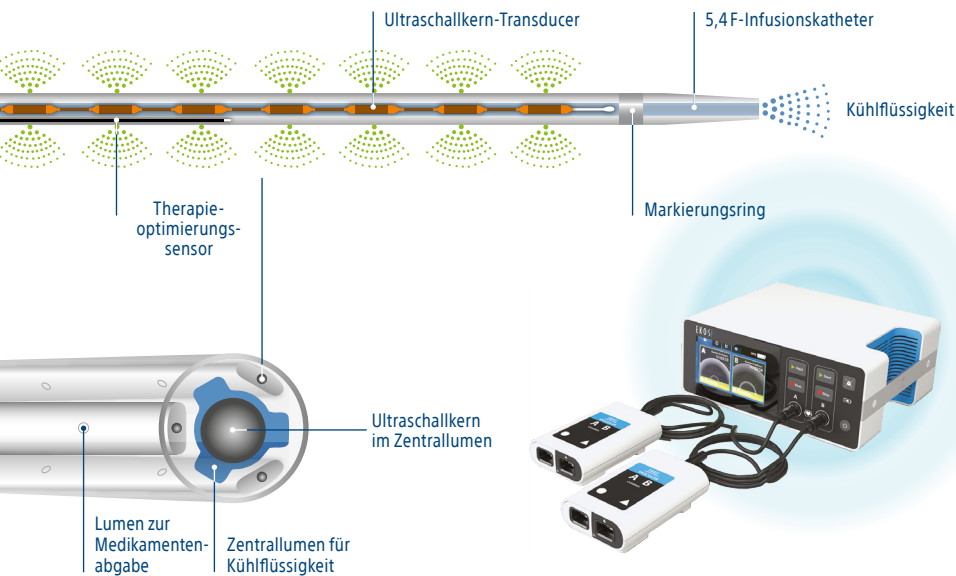


Abbildung 1: Primärer Endpunkt – Änderung der minimalen Dicke der fibrösen Kappe (FCT). © Amgen GmbH.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite und zum Text auf Seite 18f.

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 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 Therapien 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 Therapieprinzipien 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 Abschnitt 5.1. der Fachinformation. Gegenanzeigen:** 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:** Dezember 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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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 2021. **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.**



www.grazergerinnung.at

Grazer Gerinnungstage

17. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

mit Workshops

der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark

in Zusammenarbeit mit der

Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie

Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

Interdisziplinären Gerinnungsrunde Steiermark

23. und 24. Juni 2022

Medizinische Universität Graz

Ankündigung

www.gefaesse.at

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR

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

bis zu
**-75%
LDL-C³**



REPATHA® senkt das kardiovaskuläre Risiko durch eine schnelle* und anhaltende LDL-C Reduktion bei Patienten mit sehr hohem Risiko, wie nach einem rezenten MI, die ihr LDL-C Ziel trotz maximal verträglicher Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen.¹⁻⁴

