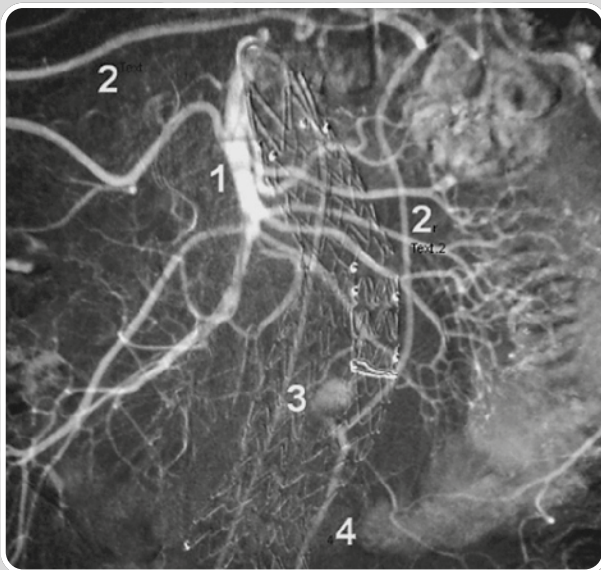


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Das Endoleak Typ II nach EVAR: Prognose, natürlicher Verlauf und Therapie

F.-P. Pfabe, T. Boczar

Dynamics of biological rhythms of the cardiovascular system during diurnal fasting in women while sitting

V. Kozhukhova

RUBRIKEN

Kongressbericht

**Extended Abstracts: 17. Sailersymposium,
23. und 24. Juni 2022, Graz**

News-Screen

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



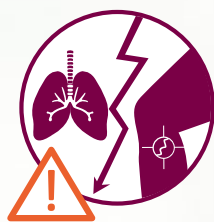
www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

Was würden **SIE** für sich selbst wählen?

Eliquis®
Apixaban

Vertrauen Sie auf **ELIQUIS®** bei der Behandlung Ihrer Patient*innen mit **VENÖSER THROMBOEMBOLIE**



Weil Evidenz zählt!

Die orale Therapie mit **ELIQUIS®** überzeugt von Anfang an ohne Heparininjektion:

- **Behandlung venöser Thromboembolien:** Vergleichbare Wirksamkeit bei signifikanter Reduktion schwerer Blutungen[§] vs. Enoxaparin/Warfarin¹
- **Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien:** Überlegene Wirksamkeit ohne Zunahme schwerer Blutungen[§] vs. Placebo²
- **Behandlung Krebs-assoziierten venöser Thromboembolien:** Nicht-Unterlegenheit im Endpunkt VTE-Rezidiv vs. Dalteparin, ohne Zunahme schwerer Blutungen[§] inkl. schwerer GI-Blutungen^{§,3}

Die Stichprobengröße in Caravaggio war ausgelegt auf den primären Endpunkt VTE-Rezidiv, und nicht auf Aussagen zu Blutungen. Wenn ELIQUIS® zur Behandlung von VTE bei KrebspatientInnen in Erwägung gezogen wird, sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen das Risiko erfolgen. ELIQUIS® ist bei PatientInnen mit malignen Neoplasien und hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

In klinischen Studien zu VTE und nicht-valvulärem Vorhofflimmern häufig ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) beobachtete Nebenwirkungen unter Apixaban waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome (vollständige Auflistung der bekannten Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8. der aktuellen Fachinformation).

Referenzen: 1) Agnelli G et al., N Engl J Med 2013; 369: 799–808; 2) Agnelli G et al., N Engl J Med 2013; 368: 699–708; 3) Agnelli G et al., N Engl J Med 2020; 382(17):1599–1607; Eliquis FI aktuelle Fassung; § Schwere Blutungen nach ISTH

Abkürzungen: GI – Gastrointestinal, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, LE – Lungenembolie, TVT – Tiefe Venenthrombose, VTE – Venöse Thromboembolie

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2200038, 04/2022) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0799/03.2022)

Die Fachinformation finden Sie im Heftinneren.

Fachkurzinformation siehe Seite 25

www.eliquis.at



Bristol Myers Squibb™



- 5 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 6 Das Endoleak Typ II nach EVAR:
Prognose, natürlicher Verlauf und Therapie**
F.-P. Pfabe, T. Boczar
- 14 Dynamics of biological rhythms of the cardiovascular system during diurnal
fasting in women while sitting**
V. Kozhukhova

Rubriken

Kongressbericht

- 21 Highlights des GTH 2022**
V. Muster

Extended Abstracts

- 23 17. Sailersymposium, 23. und 24. Juni 2022, Graz**
- 26 News-Screen**

Titelbild: Darstellung des Versorgungsgebietes der AMS in DSA-Technik. Visualisierung eines sekundären Endoleaks Typ IIA (3) durch retrograde Auffüllung über die AMI (4), die mit der AMS (1) über eine Riolan-Anastomose (2) in Verbindung steht. Aus F.-P. Pfabe, T. Boczar, Das Endoleak Typ II nach EVAR: Prognose, natürlicher Verlauf und Therapie, Abb. 1, S. 7.

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 4x 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-
geforderte eingesandte Manuskripte.

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

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber (Klagenfurt)
und OA Dr. Martin Untermoser (Villach)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

OA Dr. Anna Rab (Villach)
und Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)
und Dr. Markus Salbrechter (Klagenfurt)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (AKH Wien)
und Ass. Dr. Lydia Mackova (Villach)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 15. Oktober 2022

Klagenfurt – Lakeside Spitz



ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Eine Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION:

medCongress GmbH, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth

Hochleitengasse 34/Top 1

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

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 Herrn **Dr. Frank-Peter Pfabe** und Herrn **Dr. Tomasz Boczar** vom Asklepios Klinikum Uckermark. In diesem Artikel behandeln die Autoren die Diagnose sowie die Therapieoptionen von Patienten mit einem Endoleak Typ II der Aorta nach EVAR.

Im Anschluss präsentiert Frau **Vera Kozhukhova** von der Abteilung für Sportmedizin aus Yaroslavl, Russland, Daten zum Thema „Dynamics of biological rhythms of the cardiovascular system during diurnal fasting in women while sitting“.

Nachfolgend sind ausgewählte Abstracts von den **Grazer Gerinnungstagen 2022** zu praxisrelevanten Fragestellungen aus dem gefäßmedizinischen Alltag, sowie der Kongressbericht der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (**GTH 2022**) aus Leipzig.

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

*Wir wünschen allen Kolleginnen und Kollegen eine gute Zeit,
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, Wiener Neustadt
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Das Endoleak Typ II nach EVAR

Prognose, natürlicher Verlauf und Therapie

F.-P. Pfabe¹, T. Boczar²

Zusammenfassung: Das Endoleak Typ II ist nach der endovaskulären Aneurysmreparatur (EVAR) der häufigste Endoleak-Typ. Es ist durch eine hohe Spontanremissions- und geringe Rupturrate charakterisiert. Es fehlen sensitive Kriterien, die eine Beurteilung der Prognose und des natürlichen Verlaufs bei Existenz eines Endoleaks Typ II sicher erlauben. Aneurysmawachstum, Dauer der Endoleak-Präsenz, Anzahl und Diameter offener aortaler Seitenäste beeinflussen ebenso den Verlauf nach EVAR, wie die Nidusgröße, das Aneurysmavolumen und die Druckverhältnisse im Aneurysmasack. Die transarterielle Embolisation stellt eine anspruchsvolle Technik zur Behandlung des Endoleaks Typ II dar. Die präventi-

ve Embolisation von Seitenästen der Aorta, die als potentielle Feeder nach EVAR in Betracht kommen, wird kontrovers diskutiert.

Schlüsselwörter: Endoleak Typ II, Prognose, Feeder, Therapiezeitpunkt, transarterielle Embolisation.

Abstract: The endoleak type II according to EVAR, prognosis, natural course and therapy.

Endoleak type II is the most common endoleak type after Endovascular Aortic repair (EVAR). It is characterized by frequent spontaneous remission and low rupture rate. Sensitive criteria are lacking to reliably

assess prognosis and natural course in the presence of an endoleak type II. Aneurysm growth, duration of endoleak-presence, number and diameter of open aortic side branches influence the course according to EVAR, as do nidus size, aneurysm volume, and pressure conditions in the aneurysm sac. Transarterial embolization represents a challenging technique for the treatment of endoleak-type II. Preventive embolization of side branches of the aorta, which are potential feeders according to EVAR, is discussed controversially. **Z Gefäßmed 2022; 19 (2): 6–13.**

Key words: endoleak type II, prognosis, feeder, timing of therapy, transarterial embolization.

■ Einleitung

Endoleaks zählen zu den häufigsten Komplikationen nach endovaskulärer Aneurysmreparatur (EVAR), die verfahrensassoziiert auftreten, da im Vergleich zum offen chirurgischen Vorgehen keine Entfernung des Aneurysmas methodisch bedingt erfolgt. Je nach Ursache werden heute 5 Typen des Endoleaks unterschieden. Prinzipiell ist ihr Auftreten streng genommen mit einem Therapieversagen vergleichbar, da keine vollständige Ausschaltung aus der Zirkulation vorliegt. Insbesondere das Endoleak Typ II, das am häufigsten im Verlauf beobachtet wird, ist unabhängig vom verwendeten Prothesenmodell ausschließlich anatomisch bedingt, da die Rezirkulation über offene Seitenäste der Aorta erfolgt [1–4].

Trotz einer hohen Spontanremissionsrate besteht in einigen Fällen die Notwendigkeit einer Ausschaltung des persistierenden Endoleaks Typ II aufgrund des Wachstums des Bauchaortenaneurysma (BAA) und der damit verbundenen Rupturgefahr. Neben interventionellen Methoden kommen chirurgische (meist laparoskopische) Verfahren mit dem Ziel zum Einsatz, den Nidus und/oder das zuführende Gefäß (Feeder) nachhaltig zu verschließen.

In der vorliegenden Arbeit werden Aspekte der klinischen Bedeutung des Endoleaks Typ II, die Indikationsstellung zur Re-Intervention nach EVAR und die interventionellen Therapiemöglichkeiten des Endoleaks Typ II diskutiert und aufgezeigt.

■ Kasuistiken

Fall 1

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde 2018 ein infrarenales BAA zufällig diagnostiziert. Das Aneurysma wies einen

Querdurchmesser von 58 mm und eine Längsausdehnung von 80 mm auf. Die Ausschaltung des infrarenalen BAA erfolgte zeitnah zur Diagnosestellung endovaskulär mittels Implantation einer aortobiliakalen Prothese (Endurant II, Fa. Medtronic). Die postprozedurale CT-Angiographie (CTA) war unauffällig. Zwölf Monate nach Implantation wurde bei einem regredienten Querdurchmesser des Aneurysmas von 52 mm ein sekundäres Endoleak Typ IIA durch retrograden Zufluss über die A. mesenterica inferior (AMI) diagnostiziert, die mit der A. mesenterica superior (AMS) über eine Riolan-Anastomose in Verbindung stand.

Im weiteren Verlauf bis 7/2021 Persistenz des Endoleaks Typ IIA und allmähliche Größenzunahme des Aneurysmasacks auf 60 mm. Aufgrund dieser Konstellation wurde eine transarterielle, interventionelle Vorgehensweise zum Endoleak-Verschluss favorisiert, zumal angiographisch ein Vorgehen via Riolan-Anastomose möglich schien (Abb. 1).

Nach Intubation der AMS erfolgte die Sondierung der Riolan-Anastomose (Gefäßdurchmesser 2,0–3,5 mm) mit einem 0,014 Inch Guidewire. Der AMI-Ursprung wurde anschließend mit einem Mikrokatheter unproblematisch erreicht. Mittels intraarterieller Druckmessung wurde ein Mitteldruck von 102 mmHg ostial-proximal in der retrograd perfundierten AMI registriert. Eine Sondierung des Nidus gelang jedoch nicht.

Der Verschluss des Endoleaks Typ II wurde durch Implantation („high density packing“) eines Coils (Concerto-NV-6-20-Helix, Fa. Medtronic) in den Abgangsbereich der AMI (Durchmesser 3,0 mm) realisiert (Abb. 2 a–b).

Nach 5 Minuten stellte sich ein Verschluss der AMI am Ursprung dar. In einer Kontroll-CTA 6 Wochen später wurden

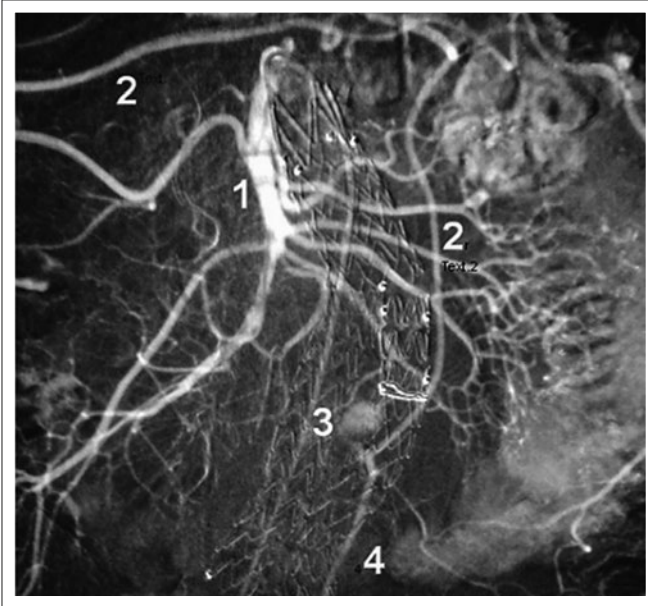


Abbildung 1: Darstellung des Versorgungsgebietes der AMS in DSA-Technik. Visualisierung eines sekundären Endoleaks Typ IIA (3) durch retrograde Auffüllung über die AMI (4), die mit der AMS (1) über eine Riolan-Anastomose (2) in Verbindung steht.

nach AMI-Verschluss kein Nidus und keine weitere Durchmesserzunahme nachgewiesen (Abb. 3 a–b).

Fall 2

Ein infrarenales BAA mit einem maximalen Durchmesser von 52 mm wurde aufgrund eines kontinuierlichen Wachstums bei einem 66-jährigen Patienten mittels EVAR (Endurant II, Fa. Medtronic) 2017 ausgeschaltet, wobei eine akzessorische Nierenarterie links überstentet wurde. Ausschluss eines primären Endoleaks in der ersten CTA-Kontrolle postprozedural und Nachweis eines kleinen Niereninfarkts im Bereich des linken unteren Nierenpols. Drei Monate später Visualisierung

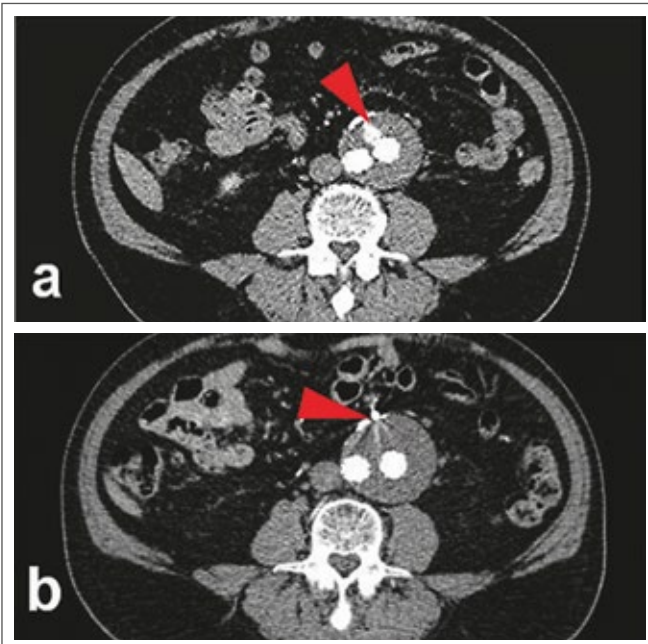


Abbildung 3: CTA, axiale Schnittebene. (a): Visualisierung des sekundären Endoleaks Typ IIA (roter Pfeil) im ventralen Bereich des Aneurysmasacks; (b) Ausschaltung der AMI mittels Coil-Implantation, Verschluss des Endoleaks und Darstellung typischer Metallartefakte in der CTA (roter Pfeil).

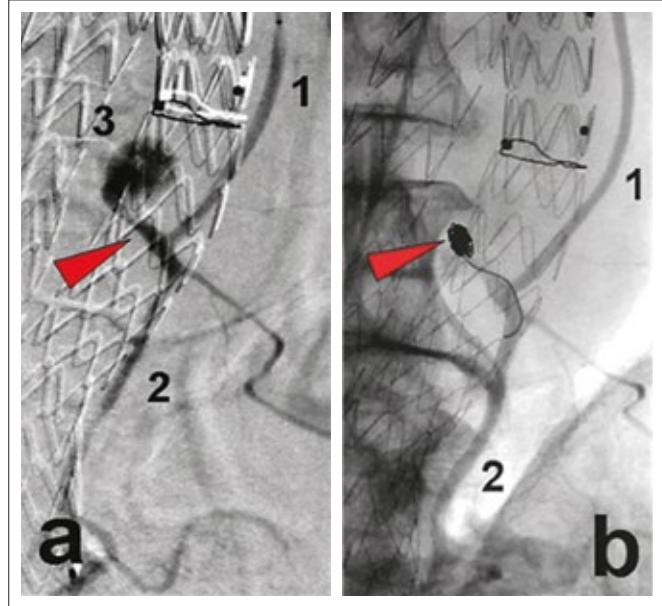


Abbildung 2: Selektive Gefäßdarstellung in DSA-Technik. Riolan-Anastomose (1), AMI (2), Nidus (3). (a): Ausbildung eines sekundären Endoleaks Typ IIA (3) durch retrograde Zirkulation über die AMI, die über die Riolan-Anastomose mit der AMS kommuniziert. Der Ursprung der AMI ist durch einen roten Pfeil gekennzeichnet; (b): Verschluss des Nidus durch Coil-Implantation im Ursprungsbereich der AMI (roter Pfeil); Ausschaltung des Endoleaks Typ IIA unter Erhalt der AMI-Perfusion über die Riolan-Anastomose.

eines sekundären Endoleaks Typ IIA mit einem Nidus von $15 \times 10 \times 20$ mm Größe, der über die AMI gespeist und eine akzessorische NA drainiert wurde. Zunahme des Aneurysmadurchmessers um 1–2 mm. Die invasive Darstellung der Perfusionsverhältnisse des Endoleaks Typ IIA bestätigte den Befund der CTA (Abb. 4).

Als Feeder kam die AMI mit einem Diameter von 2 mm zweifelsfrei zur Darstellung, während die Drainage des Nidus über eine akzessorische Nierenarterie erfolgte (Abb. 5).

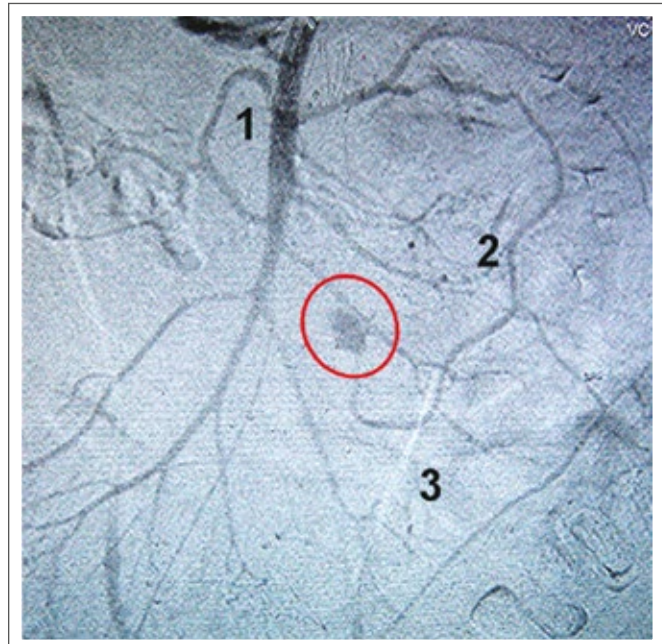


Abbildung 4: Darstellung des Versorgungsgebietes der AMS in DSA-Technik: Retrograde Rezirkulation über die AMI (3), die via Riolan-Anastomose (2) mit der AMS (1) kommuniziert und als Feeder des sekundären Endoleaks Typ IIA (roter Kreis) fungiert.

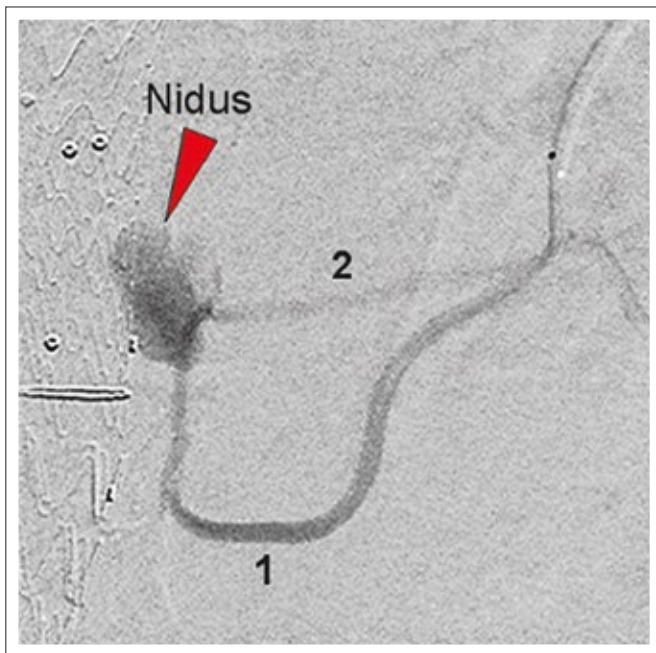


Abbildung 5: Selektive Darstellung der AMI in DSA-Technik. Als Feeder des sekundären Endoleaks Typ IIA kommt die AMI (1) zur Darstellung. Drainage des Nidus (roter Pfeil) über eine linke, akzessorische Nierenarterie (2), deren Ursprung durch den Prothesen-Hauptkörper überstentet wurde.

Nach Sondierung des Nidus mit einem Mikrokatheter erfolgte die Druckmessung, wobei ein Mitteldruck von 35 mmHg aufgezeichnet wurde. Initial wurden 3 Coils (Concerto-NV-8-30-Helix, Fa. Medtronic) in den Nidus eingebracht und anschließend die AMI am Abgang mit einem Coil (Concerto-NV-6-20-Helix, Fa. Medtronic) embolisiert. Angiographisch wurde die erfolgreiche Ausschaltung des Endoleaks Typ IIA dokumentiert und im Verlauf mittels CTA eine Regredienz des Aneurysmadurchmessers bestätigt (Abb. 6 a–c und 7 a–b).

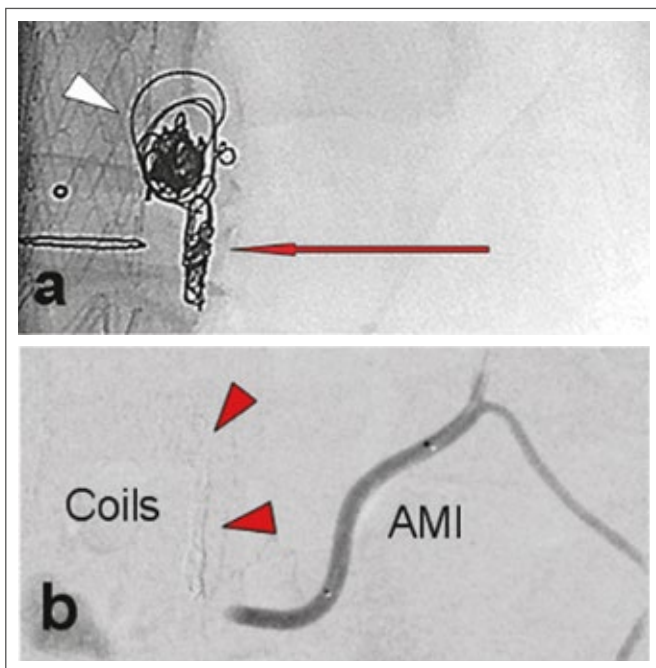


Abbildung 6: Angiographische Darstellung nach Coil-Implantation in Durchleuchtung und DSA-Technik. Ausschaltung des sekundären Endoleaks Typ IIA durch transarterielle Embolisation mittels Coils. (a): Coils im Nidus (weißer Pfeil) und der AMI (roter Pfeil); (b): Abbruch des Kontrastmittels am Ursprung der AMI nach Coil-Implantation (rote Pfeile).

Fall 3

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde 2015 ein infrarenales BAA mit einem Durchmesser von 58 mm endovaskulär (Endurant II, Fa. Medtronic) ausgeschaltet. Postprozedural Nachweis eines primären Endoleaks Typ IIA mit Auffüllung rechts-lateral über die A. lumbalis IV. Bis 2017 Regredienz des Aneurysmadurchmessers auf 52 mm bei Persistenz des Endoleaks Typ IIA, das sich mit einer Nidusgröße von 13×9 mm präsentierte.

2019 Nachweis eines Aneurysmawachstums bis zu einer Größe von 65 cm. Daraufhin Ausschaltung des Endoleaks interventionell mittels transarterieller Embolisation.

Die Sondierung der A. lumbalis und des Nidus erfolgte via A. iliaca interna rechts. Verschluss des Endoleaks durch Einbringen dreier Coils (Concerto-NV-6-20-Helix) in die Lumbalarterie und in den Nidus (Abb. 8 a–c).

Der angiographisch bestätigte Verschluss war computertomographisch in nachfolgenden Kontrollen ebenso reproduzierbar wie eine Verkleinerung des Aneurysmadurchmessers.

Diskussion

Die endovaskuläre Ausschaltung infrarenaler BAA hat in den vergangenen Jahren eine enorme Entwicklung genommen und die Möglichkeiten einer minimal invasiven Therapie auch bei komplizierter Anatomie und komplexer Aortenpathologie erweitert.

Somit haben sich, insbesondere für Hochrisiko-Patienten, die individuellen Therapieoptionen deutlich verbessert.

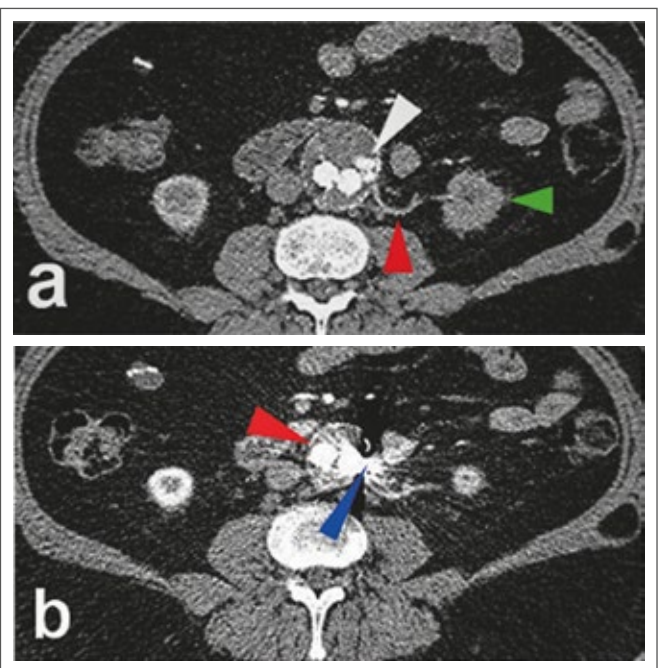


Abbildung 7: CTA, axiale Schnittebene. (a) Endoleak-Typ IIA (weißer Pfeil) mit überstenteter, linker akzessorischer Nierenarterie, die als drainierendes Gefäß fungiert. Der linke, untere Nierenpol ist infarziert (grüner Pfeil); (b) nach Coil-Embolisation typische Metallartefakte (blauer Pfeil) und deutlich regredienter Aneurysmadurchmesser (roter Pfeil) im Vergleich zu Abbildung 7 (a).

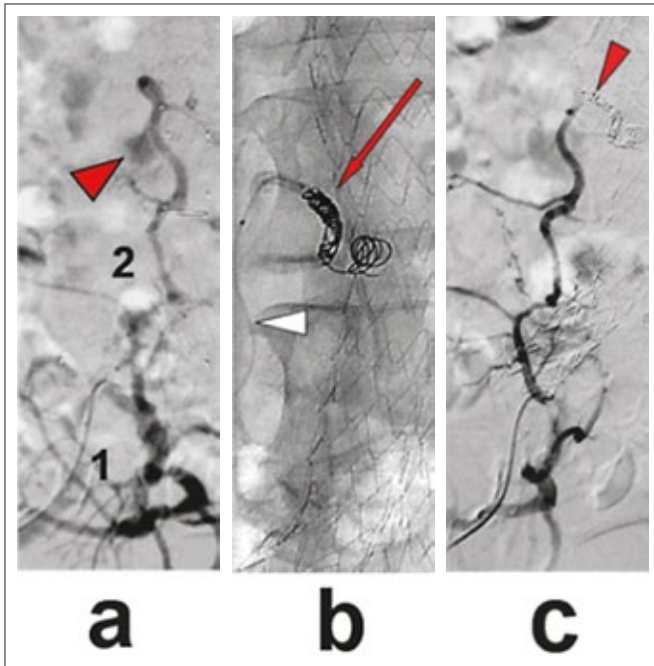


Abbildung 8: Iliolumbale Gefäßdarstellung in DSA-Technik. Ausschaltung eines primären Endoleaks Typ IIA (iliolumbale Verbindung) durch Coil-Implantation. (a): Rezirkulation über die AII (1) und die rechte A. lumbalis IV (2) mit Ausbildung eines primären Endoleaks Typ IIA (roter Pfeil); (b): Coils im Nidus und im Feeder (roter Pfeil); Mikrokatheter (weißer Pfeil); (c): Verschluss des Endoleaks durch Embolisierung (roter Pfeil).

Häufigste Komplikation nach endovaskulärer Ausschaltung eines BAA stellt das Auftreten eines Endoleaks im postprozeduralen Verlauf dar. Dabei handelt es sich um eine methodenspezifische, verfahrensassoziierte Komplikation nach EVAR [1]. Nach den derzeitigen Qualitätssicherungskriterien sollte die Endoleak-Frequenz nicht über 15 % liegen [2].

Per definitionem versteht man unter einem Endoleak einen Blutfluss zwischen Aortenwand und Prothese, was *per se* einem Therapieversagen nach EVAR entspricht, da keine komplette Ausschaltung des Aortenaneurysmas aus der Zirkulation vorliegt [1, 3].

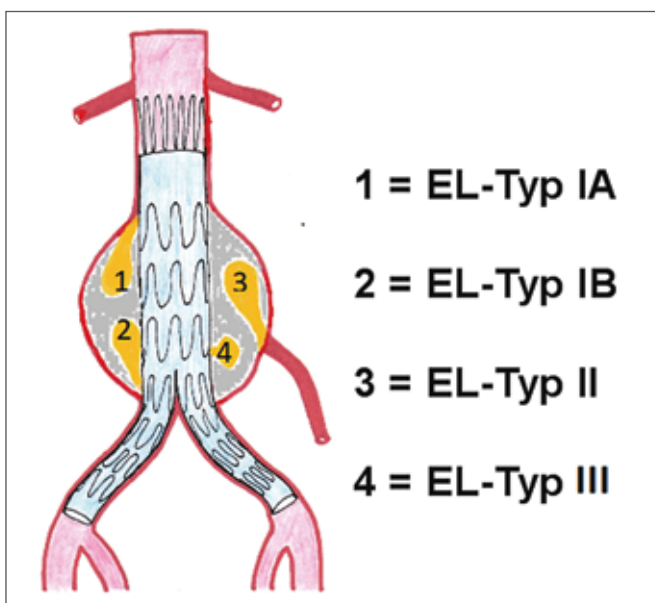


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Endoleak-Typen I–III.
© F.-P. Pfabe.

Ursächlich werden 5 verschiedene Endoleak-Typen differenziert, die in unterschiedlicher Häufigkeit postprozedural beobachtet werden (Tab. 1, Abb. 9).

Das Endoleak Typ II kann bei allen Stentgraft-Systemen auftreten, da ihm alleinig eine anatomische Ursache zugrunde liegt [7]. Es ist durch den Nachweis einer oder mehrerer zuführender Arterien (offene Seitenäste der Aorta), die als Feeder bezeichnet werden, charakterisiert und lässt sich so gut vom Endoleak Typ I und III differenzieren, wobei angemerkt sei, dass verschiedene Typen auch simultan auftreten können [5].

Die Häufigkeit des Endoleaks Typ II nach EVAR wird in verschiedenen Publikationen mit 25–40 % angegeben, wobei durch Spontanremission die Rate im weiteren Verlauf auf 5–10 % sinkt [4, 8, 9].

Während beim Typ IIA ein zuführender Seitenast existiert, ist Typ IIB dadurch charakterisiert, dass mehrere Gefäße mit dem Nidus in Verbindung stehen, sodass dieser, komplex konfiguriert, durch unterschiedliche Feeder gefüllt und drainiert wird. Feeder und drainierende Gefäße stehen dabei über einen Kanal miteinander in Verbindung.

Als Feeder kommen für die Entstehung eines Endoleaks Typ II die A. mesenterica inferior, die Lumbalarterien, die A. mediana sacralis und eine akzessorische Nierenarterie in Betracht.

Der Nachweis eines Endoleaks Typ II erfolgt durch die Bildgebung unmittelbar postprozedural und im Verlauf. Während die MR-Angiographie in ihrer Aussagekraft durch Artefakte und eine, im Vergleich zur CTA, geringere Ortsauflösung charakterisiert ist, werden mittels CTA im Spätphase-Scan verzögert zur Darstellung kommende Typ-II-Endoleaks relativ sicher erfasst [10]. In den vergangenen Jahren hat sich darüber hinaus der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) zu einer alternativen Verlaufskontrolle etabliert.

Unter zeitlichen Gesichtspunkten wird das Endoleak Typ II als frühes Endoleak bezeichnet, wenn es innerhalb von 30 Tagen nach EVAR auftritt (Frühkomplikation), bei späterer Manifestation spricht man von einem späten Endoleak Typ II (Spätkomplikation) [11].

Tabelle 1: Typisierung des Endoleaks nach dem Entstehungsmechanismus. Erstellt nach [4–6].

Typ I	Fehlende Abdichtung an den Landungszonen A proximal B distal C Okkluder
Typ II	Retrograde Perfusion über Seitenäste der Aorta A simpel (ein Seitenast) B komplex (mehrere Seitenäste)
Typ III	Stentgraft-Defekt A Diskonnektion B Graft-Material-Defekt
Typ IV	Porosität des Graft-Materials
Typ V	Endotension (Aneurysmawachstum ohne Endoleak-Nachweis)

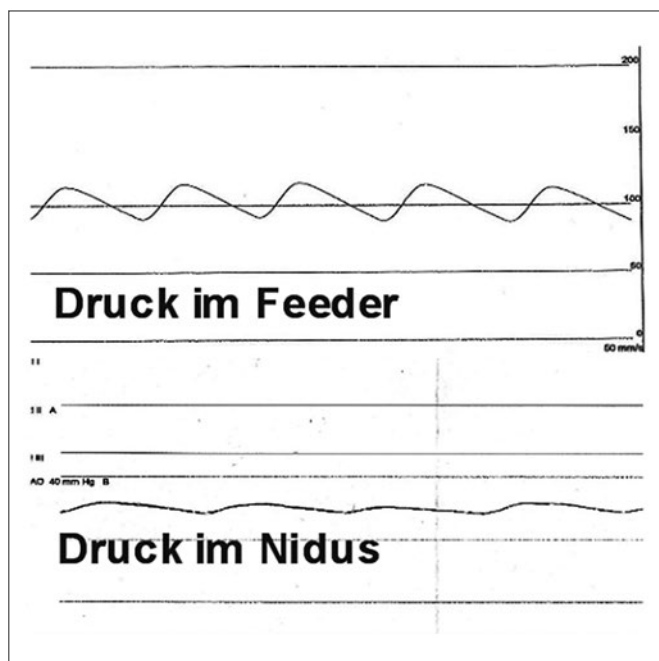


Abbildung 10: Druckkurven nach invasiver Messung. Obere Druckkurve durch Messung in der AMI registriert, die als zuführendes Gefäß einen Mittelwert von 102 mmHg aufweist. Die untere Druckkurve präsentiert mit einem Mittelwert von 35 mmHg die Druckverhältnisse im Nidus (beide Kurven entstammen 2 verschiedenen Kasuistiken). © F.-P. Pfabe

Primäre Endoleaks Typ II sind in der unmittelbaren CT-Kontrolle postprozedural nachweisbar, ein sekundäres dagegen erst im Verlauf nach initial unauffälligem CTA-Befund. Weist ein Endoleak Typ II innerhalb von 6 Monaten eine Spontanremission auf, wird es als transient bezeichnet, bei einem Nachweis darüber hinaus spricht man von einem persistierenden Typ II.

Morphologisch-anatomische Kriterien, deren Existenz präoperativ als Risikofaktoren für die Ausbildung eines Endoleaks Typ II nach EVAR gewertet werden, sind eine geringe Thrombuslast, die Anzahl der präoperativen Seitenäste, die Querschnittsfläche des Aneurysmas auf Höhe des AMI-Ursprungs und der Durchmesser der Feeder. Bei großer Längsausdehnung eines Aneurysmas (viele potentielle Feeder) ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Endoleaks Typ II hoch [12].

Kontrovers werden heute die Kriterien für eine Ausschaltung eines Endoleaks Typ II diskutiert, zumal in klinischen Studien berichtet wird, dass 50–80 % der Typ-II-Endoleaks eine Spontanremission zeigen und die Rupturrate mit 0,5 % im Vergleich zu 3,4 % beim Endoleak Typ I und III geringer ist [13, 14].

Größe, Wachstumsgeschwindigkeit des Aneurysmas und die Persistenz des Typ-II-Endoleaks sind heute wesentliche Faktoren, die über die Notwendigkeit und den Zeitpunkt einer Therapie mitentscheiden [15].

In Studien wurde darüber hinaus über einen Einfluss des Drucks und der Volumenzunahme im Aneurysmasack auf die Prognose und den Verlauf berichtet, wobei deren Bestimmung keine Routine im klinischen Alltag ist (Abb. 10).

So geht einem Druckanstieg im Aneurysma stets eine Volumenzunahme voraus, wobei ein Volumenzuwachs um

5 % ebenso ein Therapiekriterium darstellt wie eine Durchmesserzunahme des Aneurysmas um 5–10 mm. In diesem Zusammenhang sind auch die Größe des Nidus, sein Volumen, die Komplexität der mit dem Nidus korrespondierenden Gefäße und deren Diameter entscheidend für den Verlauf und die Prognose [16, 17]. So wird berichtet, dass ein Diameter der AMI von > 3 mm und ein Durchmesser der A. lumbalis > 1,9 mm ebenso für die Entstehung eines Endoleaks Typ II prädisponieren, wie die Konstellation einer kaliberstarken AMI (> 3 mm) und 3 offener Lumbalarterien [18, 19].

Die alleinige Bedeutung des maximalen Aneurysmadurchmessers wird unterschiedlich bewertet, da einige Autoren diesem Kriterium nur eine niedrige bis mittlere Sensitivität zuschreiben. Begründet wird dies mit dem Argument, dass eine Volumenzunahme des Aneurysmas nicht zwangsläufig den maximalen Querdurchmesser verändert, sondern auch in der Region darüber und darunter eine Durchmesserzunahme bewirken kann. Deshalb wird zur Verbesserung der Interpretation der Veränderungen eine Volumetrie empfohlen, da sie eine genauere Vorhersage des natürlichen Verlaufs einschließlich des Rupturrisikos bei Nachweis eines Endoleaks Typ II erlaubt [20–22].

Eine sichere Bestimmung des Therapiezeitpunkts ist jedoch nur möglich, wenn verschiedene Kriterien miteinander verknüpft und in ihrer Gesamtheit interpretiert werden. Es wird davon ausgegangen, dass ein Endoleak Typ II dann mit einer negativen Prognose assoziiert ist, wenn es mehr als 6 Monate persistiert, der Durchmesser des Nidus > 15 mm ist und der Querdurchmesser des Aneurysmas > 5,5 cm beträgt [23, 24]. Ziel der Ausschaltung eines Endoleaks Typ II ist die Vermeidung einer drohenden Aneurysmaruptur durch Verschluss des Nidus [4, 25, 26].

Bei einem Aneurysmawachstum < 5 mm ist initial ein konservativer Therapieansatz mit regelmäßigen Kontrollen vertretbar [27]. Therapeutisch stehen zur Ausschaltung eines Typ-II-Endoleaks sowohl chirurgische (meist laparoskopische) als auch interventionelle Behandlungsmöglichkeiten sowie die Konversion zur Verfügung [27–30].

Voroperationen, Adipositas und Komorbiditäten sind in vielen Fällen ausschlaggebend für ein eher interventionelles Vorgehen. Dabei kommen Coils, Plugs und Flüssigembolisate zum Einsatz [25, 26, 31–33]. Die mit dem Nidus korrespondierenden Seitenäste der Aorta sind via Gefäßursprung in der Regel interventionell nicht erreichbar, sodass es sich um technisch anspruchsvolle Eingriffe handelt.

Praktiziert wird der transarterielle Zugang über Kollateralen (Riolan-Anastomose, A. iliolumbalis), die perkutane oder transkavale Punktion des Aneurysmasacks, sowie die retrograde, transiliakale Sondierung des Aortenaneurysmas an der Prothese vorbei (Abb. 11, 12) [4, 34].

Neben der Erreichbarkeit der Feeder sind die Lage des Nidus im Aneurysmasack und die Expertise des Untersuchers ausschlaggebend für die Wahl des Verfahrens [4] (Abb. 13 a–b).

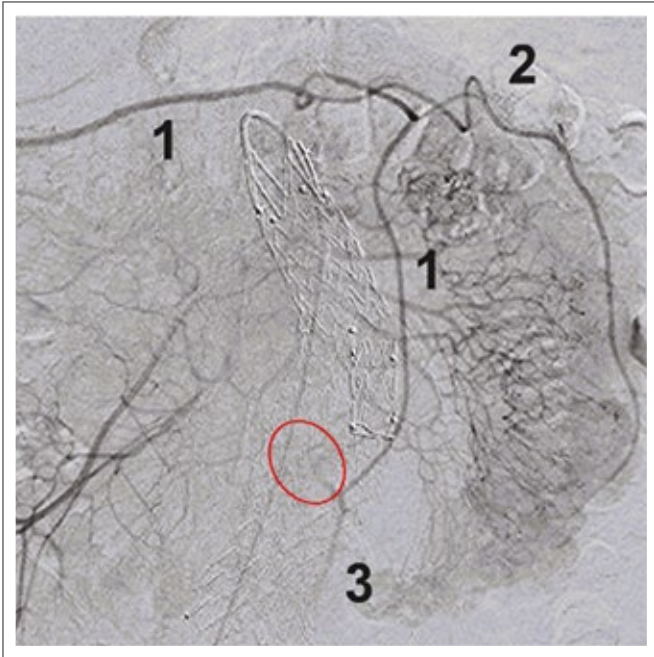


Abbildung 11: Nach selektiver Sondierung Darstellung des Versorgungsbereichs der AMS in der Spätphase (DSA-Technik). Typischer Gefäßverlauf einer Riolan-Anastomose (1) und einer Drummond-Anastomose (2). Kontrastierung der AMI (3) bis zum Ursprung (roter Kreis) über die Verbindung zur AMS (Riolan-Anastomose).

Prinzipiell gibt es 3 Strategien, ein Typ-II-Endoleak auszuschalten: Neben der alleinigen Embolisation des Nidus oder des Feeders ist eine simultane Embolisation beider Strukturen möglich. Die Tatsache, dass zu- und abführende Gefäße über einen Kanal miteinander kommunizieren unterstreicht die Bedeutung der Embolisation des Nidus, wobei Flüssigembolisate von einigen Autoren dafür bevorzugt eingesetzt werden. Alternativ gelingt der Verschluss des Nidus durch Einbringen von Coils („high density packing“) [4, 25, 26].

Insbesondere bei einem Endoleak Typ IIB, bei dem ein selektiver Verschluss aller korrespondierenden Seitenäste technisch meist nicht gelingt, ist eine Embolisation des Nidus umso wichtiger, da es im Verlauf zu einer Rekrutierung neuer, zuführender Gefäße oder zu einer Flussumkehr im ableitenden Gefäß mit Umverteilung des Blutes kommen kann. Dadurch wird das initial erfolgreiche technische Vorgehen im mittel- und langfristigen Verlauf geschmälert [35–37]. So berichten Horinouchi et al., dass es trotz eines initialen technischen Erfolgs der transarteriellen Embolisation zu einer Größenzunahme des Aneurysmas im Verlauf kommen kann, wenn der Aneurysmadurchmesser zum Zeitpunkt der Reintervention bereits > 55 mm beträgt [37].

Kontrovers wird die protektive Embolisation der AMI und der Lumbalarterie diskutiert, obwohl über einen positiven Effekt hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines Endoleaks Typ II nach präventiver Embolisation offener Seitenäste berichtet wird [38–42].

Da lediglich 1 % aller Typ-II-Endoleaks mit einem Aneurysmawachstum einhergehen, stellt nach Ansicht einiger Autoren die präventive Embolisation eine Übertherapie und eine damit nicht zu vertretende Strahlenbelastung dar [43].

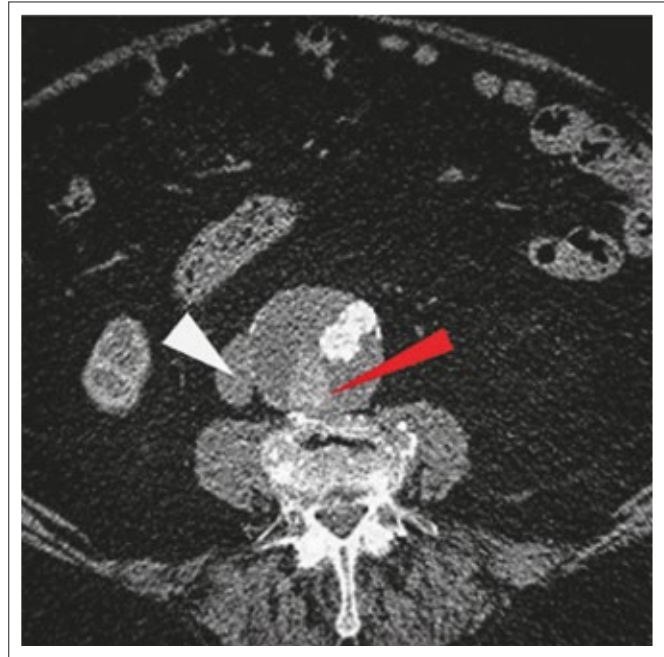


Abbildung 12: CTA, axiale Schnittebene. Sekundäres Endoleak Typ IIA (roter Pfeil) dorsal im Aneurysmasack gelegen. Der Verdacht einer iliolumbalen Rezirkulation konnte mittels Angiographie nicht nachgewiesen werden. Enge räumliche Beziehung des Aneurysmas zur Vena cava inferior (weißer Pfeil), sodass eine transkavale Embolisation in Erwägung gezogen werden kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine sichere Vorhersage der individuellen Prognose und des Risikos bei Existenz eines Endoleaks Typ II nach EVAR möglich ist [44].

Nur die Identifizierung sensibler Kriterien, die eine verlässliche Beurteilung des Verlaufs bei Vorliegen eines Typ-II-Endoleaks erlauben, wird eine sichere Indikationsstellung zur Re-Intervention und zur Festlegung des Therapiezeitpunkts ermöglichen [6, 44, 45].

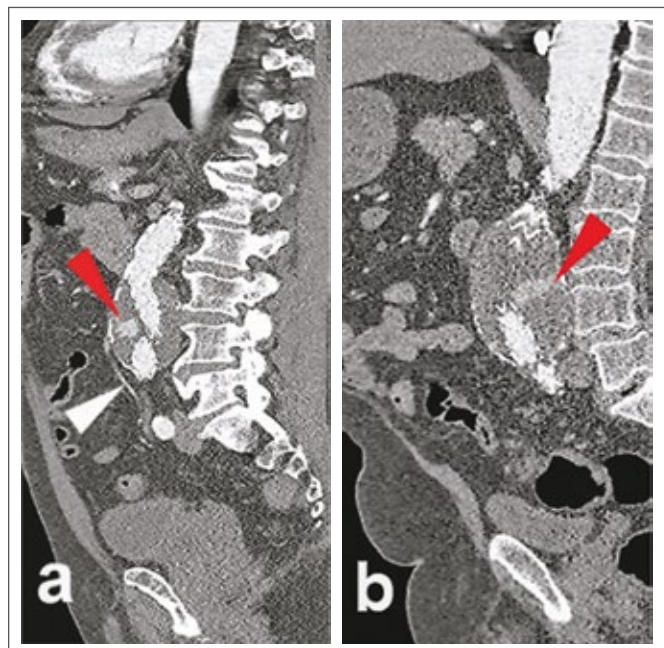


Abbildung 13: CTA, sagittale Ebene. (a): Ventral lokalisiertes, sekundäres Endoleak Typ IIA (roter Pfeil) durch Rezirkulation über die AMI (weißer Pfeil); (b): Primäres Endoleak Typ IIA (roter Pfeil) mit typischer dorsaler Lokalisation bei iliolumbalem Zustrom.

Mit den interventionellen Verfahren ist heute eine individuelle und den anatomisch-morphologischen Verhältnissen angepasste, effektive Behandlung (Ausschaltung) des Endoleaks Typ II möglich [46, 47].

Zukünftig werden bei einem Endoleak Typ II neben Kriterien wie Aneurysmawachstum, Dauer der Existenz, Anzahl und Durchmesser der offenen Seitenäste der Aorta auch Volumen- und Druckmessungen stärker in den Fokus rücken. Gleichzeitig kommt der individuellen Risikostratifizierung vor EVAR eine ebenso große Bedeutung zu, um bereits im Vorfeld der Aneurysmaausschaltung jene Patienten zu identifizieren, die von einer präventiven Embolisation potenzieller Feeder profitieren [48].

Fazit für die Praxis

- Das Endoleak Typ II ist das am häufigsten beobachtete Endoleak nach EVAR, das unabhängig vom Prothesenmodell, rein anatomisch bedingt entsteht, da seine Existenz auf der Rezirkulation über offene Seitenäste der Aorta beruht.
- Der natürliche Verlauf ist durch eine hohe Spontanremissionsrate und eine geringe Rupturgefahr charakterisiert, so dass das Typ-II-Endoleak auch als benigne eingestuft wird.
- Kontrovers werden sowohl die prognostischen Kriterien, die Indikationsstellung sowie der Therapiezeitpunkt des Endoleaks Typ II diskutiert.
- Neben der Wachstumsrate des Aneurysmasacks und der Dauer der Endoleak-Persistenz werden bei der Entscheidung, ob und wann therapiert werden muss, auch die Anzahl und der Durchmesser der Feeder, sowie die Größe des Nidus berücksichtigt. Volumetrie und invasive Druckmessung im Aneurysmasack rücken diesbezüglich immer mehr in den Fokus.
- Chirurgische (laparoskopische) und interventionelle Methoden garantieren heute eine individuelle, den anatomisch-morphologischen Gegebenheiten angepasste Behandlungsstrategie, wobei die transarterielle Embolisation eine minimalinvasive Therapieoption darstellt.
- Kontrovers wird, aufgrund der geringen Rupturrate, der präventive Verschluss potentieller Feeder diskutiert (hohe Strahlenbelastung, Übertherapie).
- Zukünftig wird die Definition sensibler Kriterien entscheidend sein, um die Vorhersage des natürlichen Verlaufs und der Prognose des Endoleaks Typ II zu verbessern, sodass die Therapieindikation und der Behandlungszeitpunkt sicher bestimmt werden können.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, Kosten für Fortbildungen (Reise-, Übernachtungs- und Kongressgebühren) von der Firma Medtronic erhalten zu haben.

Literatur:

1. Veith FJ, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: Summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002; 35:1029–35.
2. Gross-Fengels W, et al. Die interventionelle/endovaskuläre Therapie des infrarenalen abdominalen Aortenaneurysmas. *Der Radiologe* 2013; 53: 503–12.
3. White GH, et al. "Endoleak" – A proposed new terminology to describe incomplete aneurysm exclusion by an endoluminal graft. *J Endovasc Surg* 1996; 3: 124–5.
4. Müller-Wille R, Wohlgemut WA. Endoleaks nach endovaskulärer Aneurysmareparatur der abdominalen Aorta – ein Update. *Interventionelle Radiologie Scan* 2015; 3: 247–62.
5. Barbiero G, et al. Strategies of endoleak management following endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms in 95 patients: how, when and why. *Radiol Med* 2008; 113: 1029–42.
6. Dudeck O. Endoleaks – wann behandeln? *Radiologe* 2013; 53: 526–30.
7. Rückert RI, et al. Aneurysmaruptur durch Typ-II-Endoleak nach endovaskulärer Aneurysmareparatur. In: Rückert RI, Ismail M, Tsilimparis N (Hrsg). *Chirurgie der abdominalen und thorakalen Aorta*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011; 77–84.
8. Greiner A, et al. The place of endovascular treatment in abdominal aortic aneurysm. *Deutsches Arzteblatt* 2013; 110: 119–25.
9. Mehta M, et al. Long-term outcomes of secondary procedures after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1442–9.
10. Iezzi R, et al. Multidetector CT in abdominal aortic aneurysm treated with endovascular repair: are unenhanced and delayed phase enhanced images effective for endoleak detection? *Radiology* 2011; 241: 915–21.
11. Kölb T, et al. Komplikationen nach endovaskulärer Aneurysmaabehandlung (EVAR). In: Rückert RI, Ismail M, Tsilimparis N (Hrsg). *Chirurgie der abdominalen und thorakalen Aorta*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011; 59–68.
12. Phan DDN, et al. Length of abdominal aortic aneurysm an incidence of endoleaks type II after endovascular repair. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 137: 851–7.
13. van Marrewijk C, et al. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2015; 35: 461–73.
14. Nevala T, et al. Type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: effectiveness of embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 278–84.
15. Jones JE, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2010; 46: 1–8.
16. Keedy AW, et al. Evaluation of potential outcome predictors in type II endoleak: a retrospective study with CT angiography features analysis. *Am J Roentgenol* 2011; 197: 234–40.
17. Müller-Wille R, et al. CT features of early type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms help predict aneurysm sac enlargement. *Radiology* 2015; 274: 906–16.
18. Dimov A. Risikofaktoren für die Entwicklung eines signifikanten Endoleaks Typ 2 nach endovaskulärer Behandlung des infrarenalen Aortenaneurysmas. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau; 2020.
19. Otsu M, et al. Analysis of anatomical risk factors for persistent type II endoleaks following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using CT Angiography. *Surg Today* 2016; 46: 48–55.
20. Schnitzbauer M. Follow-up Computertomografie (CT) nach endovaskulärer Aneurysmareparatur (EVAR) der abdominalen Aorta: Diagnostische Genauigkeit von Diametermessungen zum Nachweis von Aneurysmasackvergrößerungen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg; 2020.
21. Baumüller S, et al. Maximum diameter measurements of aortic aneurysms on axial CT images after endovascular aneurysm repair: Sufficient for follow-up? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1182–9.
22. Hahne J, et al. Follow-up of abdominal aortic aneurysm after endovascular aortic repair: Comparison of volumetric and diametric measurement. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1187–91.
23. Toya N, et al. Endotension following endovascular aneurysm repair. *Vasc Med* 2008; 13: 305–11.
24. Timaran CH, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004; 39:1157–62.
25. Stavropoulos SW, et al. Type 2 endoleak embolization comparison: translumbar embolization versus modified transarterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1299–302.
26. Müller-Wille R, et al. Transarterial embolization of type II endoleaks after EVAR: the role of ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 36: 1288–95.
27. Sidloff DA, et al. Editor's Choice? Type II Endoleak: Conservative management is a safe strategy. *Euro J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 391–9.
28. Debus ES, et al. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. In: Debus ES, Gross-Fengels W (Hrsg). *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012; 97–161.
29. Moll FL, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41 (Suppl 1): S1–S58.
30. Silverberg D, et al. An 8-year experience with type II endoleaks: natural history suggests selective intervention is a safe approach. *J Vasc Surg* 2006; 44: 453–9.

31. Massis K, et al. Treatment of type II endoleaks with ethylene-vinyl-alcohol copolymer (Onyx). *Vasc Endovasc Surg* 2006; 46: 251–7.
32. Abularrage CJ, et al. Improved results using Onyx glue for the treatment of persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; 56: 630–6.
33. Bosiers MJ, et al. Midterm results of the transarterial use of Onyx in the treatment of persisting type II endoleaks after EVAR. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013; 54: 469–75.
34. Mansueto G, et al. Treatment of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: transcaval approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 641–5.
35. Baum RA, et al. Endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1111–7.
36. Baum RA, et al. Treatment of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: comparison of trans-arterial and translumbar techniques. *J Vasc Surg* 2002; 35: 23–9.
37. Horinouchi H, et al. Mid-term outcomes and predictors of transarterial embolization for type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 696–705.
38. Bonvini R, et al. Preoperative embolization of collateral side branches: a valid means to reduce type II endoleaks after endovascular AAA repair. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 227–32.
39. Axelrod DJ, et al. Inferior mesenteric artery embolization before endovascular aneurysm repair: technique and initial results. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1263–7.
40. Muthu C, et al. Strategies to reduce the rate of type II endoleaks: routine intraoperative embolization of the inferior mesenteric artery and thrombin injection into the aneurysm sac. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 661–8.
41. Müller-Wille R, et al. Inferior mesenteric artery embolization before endovascular aortic aneurysm repair using amplatzer vascular plug type 4. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 928–34.
42. Ward TJ, et al. Preoperative inferior mesenteric artery embolization before endovascular aneurysm repair: decreased incidence of type II endoleak and aneurysm sac enlargement with 24-month follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 49–55.
43. Sidloff DA, et al. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 2013; 100: 1262–270.
44. Karthikesalingam A, et al. Current evidence is insufficient to define an optimal threshold for intervention in isolated type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 200–8.
45. Samura M, et al. Identification of anatomical risk factors for type II endoleak to guide selective inferior mesenteric artery embolization. *Ann Vasc Surg* 2018; 48: 166–73.
46. Ultee KHJ, et al. Editors choice-systematic review and meta-analysis of the outcome of treatment for type II endoleak following endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 794–807.
47. Sarac TP, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *J Vasc Surg* 2012; 55: 33–40.
48. Jonker FH, et al. Management of type II endoleaks: preoperative versus postoperative versus expectant management. *Semin Vasc Surg* 2009; 22: 165–71.

Dynamics of biological rhythms of the cardiovascular system during diurnal fasting in women while sitting

V. Kozhukhova

Abstract. This paper describes changes in the parameters of the cardiovascular system during diurnal fasting in women. The results were recorded during the day, eight times from 8 a.m. – 10 p.m. with a two-hour interval (8 a.m., 10 a.m., 12 noon, 2 p.m., 4 p.m., 6 p.m., 8 p.m. and 10 p.m.). Increases in cardiovascular system indices during fasting compared with the initial period were detected. Our work revealed a significant increase in all indicators of the cardiovascular system during fasting compared to the baseline period. This fact is probably consistent with the presence of the first phase of the general adaptation syndrome, a large release of catecholamines. The presence of two maximum values during the day was found for systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Acrophases of SBP and DBP were registered at 8 a.m. and 6 p.m. (or 8 p.m., 10 p.m.), which is associated with the release of adrenaline into the blood at

this time of day. During fasting, a significant increase in SBP and DBP was found in all eight time periods relative to the baseline period.

Key words: cardiovascular system, women, sitting, diurnal fasting.

Kurzfassung: Dynamik des biologischen Rhythmus des Herz-Kreislauf-Systems bei fastenden Frauen. Diese Arbeit beschreibt Veränderungen der Parameter des Herz-Kreislauf-Systems während des täglichen Fastens bei Frauen. Die Ergebnisse wurden tagsüber 8× von 8–22 Uhr im Abstand von zwei Stunden (8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 und 22 Uhr) aufgezeichnet. Anstiege der Herz-Kreislauf-Indizes während des Fastens im Vergleich zur Anfangsphase wurden festgestellt. Unsere Arbeit zeigte einen signifikanten Anstieg aller Indikatoren des Herz-Kreislauf-

Systems während des Fastens im Vergleich zur Baseline-Periode. Diese Tatsache steht wahrscheinlich im Einklang mit dem Vorhandensein der ersten Phase des allgemeinen Anpassungssyndroms, einer großen Freisetzung von Katecholaminen. Das Vorhandensein von zwei Maximalwerten während des Tages wurde für den systolischen Blutdruck (SBP) und den diastolischen Blutdruck (DBP) gefunden. Akrophasen von SBP und DBP wurden um 8 und 18 (oder 20, 22) Uhr registriert, was mit der Freisetzung von Adrenalin in das Blut zu dieser Tageszeit verbunden ist. Während des Fastens wurde ein signifikanter Anstieg von SBP und DBP in allen acht Zeitabschnitten relativ zum Basislinienzeitraum festgestellt. **Z Gefäßmed 2022; 19 (2): 14–20.**

Schlüsselwörter: Herz-Kreislauf-System, Frau, Sitzung, tägliches Fasten

Abbreviations

BP	blood pressure (mmHg)
CEBC	coefficient of economization of blood circulation
DBP	diastolic blood pressure (mmHg)
DP	double product
HR	heart rate
MAP	mean arterial pressure
MBV	minute blood volume
PP	pulse pressure
SBP	systolic blood pressure (mmHg)
SBV	systolic blood volume
SVR	systemic vascular resistance

■ Introduction

During fasting, the work of many body systems, including the cardiovascular system, changes. All studies were conducted with the participation of clinically healthy middle-aged women (40–49 years old), 160–169 cm tall and weighing about 60 kg, leading an active lifestyle [1–6]. The work on collecting the material was carried out in laboratory conditions at an air temperature of + 22–24 °C. The organization of the study included the registration of parameters of the circulatory system during a one-day fast. Registration of changes in the indicators of SBP, DBP and heart rate (HR) during one day was carried out at

intervals of two hours, from 8 a.m. to 8 p.m. (8 a.m., 10 a.m., 12 noon, 2 p.m., 4 p.m., 6 p.m., 8 p.m. and 10 p.m.) [7–12].

To register SBP, DBP and HR, a semi-automatic blood pressure measuring device MT-30 (10016, New York, USA) was used, which consisted of the following parts: a display showing the value of SBP DBP and HR; a special cuff connected to the display that helps to register the parameters of central hemodynamics; an air blower built into the cuff [13, 14]. To obtain objective indicators, the following conditions were met:

1. The sleeve of the garment should not squeeze the shoulder.
2. For 30 minutes before measuring the pressure and pulse rate, the subjects did not perform physical activity.
3. For five to eight minutes before the pressure measurement, the position of the body did not change.
4. During the registration of parameters, the brachial artery of the arm on which the measurement was carried out was at the level of the heart.
5. A 14 cm wide cuff was applied to the bare shoulder without squeezing it.
6. During repeated measurements, the arm rested for at least ten minutes between parameter registrations (with the cuff removed from the arm).
7. The blood pressure (BP) of the test subjects must be measured on the same arm.
8. The cuff was applied to the left humerus, located at an angle of 45 to the horizontal surface.

■ Materials and Methods

The difference between SBP and DBP, that is, the amplitude of pressure fluctuations, is called pulse pressure and is calculated by the formula [2, 14]:

$$PP = SBP - DBP \quad (1)$$

Received: February 2, 2022; accepted: February 22, 2022

Correspondence to: Vera Kozhukhova, Department of Physical Education and Sport, Yaroslavl State Technical University, 150023, 88 Moskovsky Ave., Yaroslavl, Russian Federation; e-mail: kozhukhova8423-1@national-university.info

where PP = pulse blood pressure (mmHg), SBP = systolic blood pressure (mmHg), DBP = diastolic blood pressure. PP, other things being equal, is proportional to the amount of blood ejected by the heart at each systole. Normally, the value of PP is 40–70 mmHg and increases with an increase in SBP or a decrease in DBP [10]. Pulse pressure decreases in small arteries and, consequently, the difference between systolic and diastolic pressure decreases. There are no pulse waves of arterial pressure in capillaries [15, 16] and conditions are created for diffuse exchange of gases in these vessels. Thus, fluctuations in blood pressure are caused by the pulsating nature of blood flow, high extensibility and elasticity of the vascular wall [5, 7].

The mean arterial pressure (MAP) was determined by the following equation [2]:

$$\text{MAP} = \text{DBP} + \frac{1}{3} \text{PP} \quad (2)$$

BPa is the average value at which, in the absence of pulse waves, the same hemodynamic effect is observed, that is, the average arterial pressure is the resultant of all changes in pressure in the vessels. According to [17], BPa is closer to the indicators of diastolic pressure, since the duration of the decrease in pressure during diastole is longer than the increase during ventricular systole.

The double product (DP) was calculated according to the formula proposed by [15]:

$$\text{DP} = \text{BPa} \times \text{HR} \quad (3)$$

where BPa = average blood pressure (mmHg); HR = heart rate (beats/min). It is assumed, that there is a linear relationship between DP and the amount of oxygen uptake by the myocardium [15]. DP can be used to judge the aerobic capacity of the heart. Under the same conditions, both at rest and after physical exertion, the higher the level of functional state, the lower the DP [18].

The state of normal function of the cardiovascular system can be indirectly judged by the coefficient of economization of blood circulation (CEBC), which reflects the release of blood in 1 minute. It is calculated by the formula [4]:

$$\text{CEBC} = (\text{SBP} - \text{DBP}) \times \text{HR} \quad (4)$$

Systolic blood volume (SBV, ml) was calculated using the Starr formula [6]:

$$\text{SBV} = 90.97 + 0.51 \text{PP} + 0.57 \text{DBP} - 0.61 \text{A} \quad (5)$$

where PP = pulse blood pressure (mmHg); DBP = diastolic blood pressure (mmHg). The minute blood volume (MBV) was obtained as follows [6]:

$$\text{MBV} = \text{SBV} \times \text{HR} \quad (6)$$

where MBV = minute blood volume (l/min); SBV = systolic blood volume (ml); HR = heart rate (beats/min); MBV = the amount of blood ejected by the left ventricle into the aorta in 1

minute depends on: the amount of blood flowing to the right atrium; the pumping function of the heart, determined mainly by the contractility of the myocardium, SVR.

The systemic vascular resistance (SVR) can be obtained by calculation [3]:

$$\text{SVR} = \text{PBa} \times 60 \times 1333 / \text{MBV} \text{ din} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5} \quad (7)$$

where MAP = average arterial pressure (mmHg); MBV = minute blood volume (in l/min).

An increase in the SVR leads to a significant increase in systolic and especially diastolic pressure and a decrease in pulse pressure [19].

All the obtained material was processed statistically with the determination of the mean square deviation, the average values and the error of the average value (Q, M, m). Testing of the statistical hypothesis showed that in most cases the sample size allowed the distribution of values as normal, so the reliability of the differences was determined by the Student's t-test. Statistical analysis of the results was carried out on an electronic calculator Sadar (SL-v 88 [number: 9230499130]), manufactured in China, as well as on a computer.

Results and Discussion

Before fasting, two acrophases of SBP were detected in the sitting position, namely: at 8 a.m. and 6 p.m. (Tab. 1). The morning acrophase of SBP was found to be significantly higher than the evening one by 3.92% ($p < 0.05$). Relative to 8 a.m., there was a decrease in SBP during the day (Tab. 1). During fasting, two acrophases, SBP, were detected, namely: at 8 a.m. and 6 p.m. The morning SBP acrophase was significantly more pronounced compared to the evening acrophase (+ 2.65%, $p < 0.05$). During fasting, in a sitting position, a decrease in

Table 1. Changes in systolic blood pressure before and during fasting, while sitting ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Systolic blood pressure (SBP), mm Hg	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	100.35 ± 1.88	102.35 ± 1.09
2. 10 a.m. B	96.14 ± 1.41	100.42 ± 1.48
3. 12 noon C	95.57 ± 1.17	99.50 ± 1.33
4. 2 p.m. D	96.35 ± 1.80	96.92 ± 1.48
5. 4 p.m. E	93.64 ± 1.09	98.00 ± 1.64
6. 6 p.m. F	96.42 ± 0.86	99.64 ± 0.70
7. 8 p.m. G	95.21 ± 1.64	98.57 ± 0.86
8. 10 p.m. H	96.21 ± 1.33	99.14 ± 1.25
1	AB (−4.2%, $p < 0.05$)	AD (−5.31%, $p < 0.01$)
2	AC (−4.77%, $p < 0.02$)	AE (−4.26%, $p < 0.02$)
3	AE (−6.69%, $p < 0.001$)	AF (−2.65%, $p < 0.05$)
4	AF (−3.92%, $p < 0.05$)	AG (−3.70%, $p < 0.01$)
5	AG (−5.15%, $p < 0.05$)	AH (−3.14%, $p < 0.05$)
6	AH (−4.13%, $p < 0.05$)	
7	EF (+2.96%, $p < 0.05$)	

Note: Acrophases (maximum values) are highlighted in **bold**. In order to show a more complete and clearer picture of the reliability of the change in the results, letter designations were given to the time segments.

Table 2. Changes in diastolic blood pressure before and during fasting, sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Systolic blood pressure (SBP), mm Hg	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	67.42 $\pm$ 0.78	71.57 $\pm$ 0.78
2. 10 a.m. B	64.57 $\pm$ 1.25	68.92 $\pm$ 0.86
3. 12 noon C	63.92 $\pm$ 1.33	67.57 $\pm$ 1.09
4. 2 p.m. D	62.85 $\pm$ 1.17	67.04 $\pm$ 0.78
5. 4 p.m. E	63.07 $\pm$ 1.01	67.00 $\pm$ 1.09
6. 6 p.m. F	62.14 $\pm$ 0.86	68.28 $\pm$ 1.09
7. 8 p.m. G	65.50 $\pm$ 1.48	67.35 $\pm$ 0.94
8. 10 p.m. H	63.21 $\pm$ 1.41	68.64 $\pm$ 0.86
1.	AB (–4.2%), $p < 0.05$	AB (–3.71%), $p < 0.02$
2.	AC (–5.2%), $p < 0.02$	AC (–5.59%), $p < 0.001$
3.	AD (–6.78%), $p < 0.001$	AE (–6.69%), $p < 0.001$
4.	AE (–6.46%), $p < 0.001$	AF (–4.6%), $p < 0.02$
5.	AH (–6.25%), $p < 0.05$	AG (–5.9%), $p < 0.001$
6.	BF (–6.46%), $p < 0.02$	AH (–4.1%), $p < 0.02$
7.	FG (–5.40%), $p < 0.05$	

Note: The symbols are the same like Table 1.

SBP was obtained during the day relative to 8 hours. Two acrophases of DBP were detected in the state of the body before fasting: the first at 8 a.m. and the second at 8 p.m. (Tab. 2). Relative to 8 a.m., a decrease in DBP was obtained during the day. The maximum significant decrease in DBP relative to 8 hours was recorded at 14 hours (–6.78%, $p < 0.001$). During fasting, two maximum values of DBP were obtained during the day, in a sitting position, namely: at 8 a.m. and 10 p.m. Morning acrophase was detected significantly more than in the evening by 4.1% ($p < 0.02$). During the day, a decrease in DBP was recorded relative to 8 a.m. The maximum decrease in DBP was detected at 4 p.m. (–6.39%, $p < 0.001$). The 16-hour acrophase was more pronounced compared to the 14-hour one.

Based on Table 3, a change in heart rate was obtained before and during fasting. Two acrophases were detected before fasting, namely: at 2 p.m. and 4 p.m. From 8 a.m. to 4 p.m. inclusive, an increase in heart rate was recorded. The maximum significant increase was detected at 4 p.m. relative to 8 a.m. (+14.83 %, $p < 0.001$). The minimum significant increase in

Table 4. Changes in pulse blood pressure (PP) before and during fasting, sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Pulse blood pressure (PP), mmHg	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	32.92 $\pm$ 1.48	30.07 $\pm$ 1.09
2. 10 a.m. B	31.50 $\pm$ 1.56	31.57 $\pm$ 1.01
3. 12 noon C	31.64 $\pm$ 1.01	31.21 $\pm$ 0.86
4. 2 p.m. D	33.50 $\pm$ 1.88	29.92 $\pm$ 1.17
5. 4 p.m. E	30.57 $\pm$ 0.78	31.07 $\pm$ 1.48
6. 6 p.m. F	34.28 $\pm$ 1.41	31.35 $\pm$ 1.25
7. 8 p.m. G	29.71 $\pm$ 1.17	31.21 $\pm$ 1.09
8. 10 p.m. H	33.00 $\pm$ 0.86	30.50 $\pm$ 1.41
1	EF (+12.13%, $p < 0.02$)	
2	EH (+7.94%, $p < 0.05$)	
3	FG (–13.34%, $p < 0.02$)	
4	GH (+11.07%, $p < 0.02$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

Table 3. Changes in heart rate before and during fasting, sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Heart rate (HR), beats/min	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	54.92 $\pm$ 1.56	58.57 $\pm$ 1.41
2. 10 a.m. B	55.28 $\pm$ 1.25	58.00 $\pm$ 0.93
3. 12 noon C	59.50 $\pm$ 1.33	56.35 $\pm$ 1.09
4. 2 p.m. D	61.92 $\pm$ 1.25	58.50 $\pm$ 1.41
5. 4 p.m. E	63.07 $\pm$ 1.80	59.71 $\pm$ 1.01
6. 6 p.m. F	58.14 $\pm$ 1.17	60.71 $\pm$ 1.01
7. 8 p.m. G	58.85 $\pm$ 1.01	61.42 $\pm$ 1.25
8. 10 p.m. H	56.42 $\pm$ 1.48	60.78 $\pm$ 1.48
	AC (+8.33%, $p < 0.02$)	BF (+4.67%, $p < 0.05$)
	AD (+12.74%, $p < 0.001$)	BG (+5.89%, $p < 0.02$)
	AE (+14.83%, $p < 0.001$)	CE (+5.89%, $p < 0.02$)
	AG (+7.15%, $p < 0.05$)	CF (+7.73%, $p < 0.01$)
	BC (+7.63%, $p < 0.02$)	CG (+8.99%, $p < 0.001$)
	BD (+12.01%, $p < 0.001$)	CH (+7.86%, $p < 0.02$)
7	BE (+14.09%, $p < 0.001$)	
8	BG (+6.45%, $p < 0.05$)	
9	DF (–6.11%, $p < 0.02$)	
	DG (–4.96%, $p < 0.05$)	
	DH (–8.89%, $p < 0.01$)	
	EF (–7.82%, $p < 0.02$)	
	EG (–6.70%, $p < 0.05$)	
	EH (–10.55%, $p < 0.01$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

heart rate was obtained at 8 a.m. relative to 8 p.m. (+7.15 %, $p < 0.05$). From 6 p.m. to 10 p.m., a decrease in heart rate was recorded relative to 4 p.m.

The maximum reliable decrease in heart rate was obtained at 10 p.m. relative to 4 p.m. (–10.55%; $p < 0.01$). The maximum heart rate during the day was detected at 4 p.m. Before fasting, 14 significant changes in HR were detected. During fasting, two acrophases were registered in the sitting position, namely: at 8 a.m. and 8 p.m.

The evening heart rate acrophase was found to be more pronounced in comparison with the morning one. From 10 a.m. to 12 noon inclusive, a decrease in heart rate was obtained relative to 8 a.m. From 2 p.m. to 8 p.m. inclusive, an increase in HR was detected. Relative to 10 a.m., 2 significant increases were obtained, namely, at 6 p.m. and 8 p.m.. Relative to 12 noon, 4 significant changes were detected, namely: at 4 p.m., 6 p.m., 8 p.m. and 10 p.m. During fasting, 6 significant changes in heart rate were recorded.

Changes in pulse blood pressure (PP) were recorded during the day (Tab. 4). In the state of the body before fasting, 2 acrophases of PP were obtained, namely: at 2 p.m. and 6 p.m. The second acrophase was found to be more pronounced than the first. The maximum significant increase in PP was recorded at 10 p.m. relative to 8 p.m. (+11.07 %, $p < 0.02$). Table 5 shows the change in mean arterial pressure before and during fasting. Before fasting, 2 acrophases were detected, namely: at 8 a.m. and 8 p.m.

Morning acrophase of MAP was significantly greater than the evening acrophase by 3.85% ($p < 0.05$). From 8 a.m. to 6 p.m.

Table 5. Changes in mean arterial pressure before and during fasting, sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Mean arterial pressure (MAP), mm Hg.	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	78.37 $\pm$ 0.99	81.55 $\pm$ 0.57
2. 10 a.m. B	75.03 $\pm$ 1.01	79.41 $\pm$ 1.07
3. 12 noon C	74.45 $\pm$ 1.14	77.01 $\pm$ 1.15
4. 2 p.m. D	74.00 $\pm$ 0.88	76.65 $\pm$ 1.01
5. 4 p.m. E	73.23 $\pm$ 0.99	77.33 $\pm$ 1.01
6. 6 p.m. F	73.53 $\pm$ 0.91	78.71 $\pm$ 0.84
7. 8 p.m. G	75.36 $\pm$ 1.33	77.59 $\pm$ 0.86
8. 10 p.m. H	67.40 $\pm$ 1.38	78.85 $\pm$ 0.72
1	AB (-4.27%, $p < 0.02$)	AB (-2.63%, $p < 0.05$)
2	AC (-5.01%, $p < 0.02$)	AC (-5.57%, $p < 0.001$)
3	AD (-5.58%, $p < 0.001$)	AE (-5.18%, $p < 0.001$)
4	AE (-6.56%, $p < 0.001$)	AF (-3.49%, $p < 0.01$)
5	AF (-6.18%, $p < 0.001$)	AH (-3.32%, $p < 0.01$)
6	AH (-3.85%, $p < 0.05$)	BD (-3.48%, $p < 0.05$)
7	CH (-9.47%, $p < 0.001$)	DH (+2.87%, $p < 0.05$)
8	EH (-7.97%, $p < 0.001$)	
9	FH (-8.34%, $p < 0.001$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

Table 6. Change in systolic blood volume before and during fasting, sitting ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Systolic blood volume (SBV), ml.	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	117.90 $\pm$ 1.03	118.67 $\pm$ 0.51
2. 10 a.m. B	115.50 $\pm$ 0.81	117.97 $\pm$ 0.83
3. 12 noon C	115.21 $\pm$ 0.69	117.03 $\pm$ 0.75
4. 2 p.m. D	115.60 $\pm$ 0.97	116.01 $\pm$ 0.81
5. 4 p.m. E	114.14 $\pm$ 0.61	116.63 $\pm$ 0.86
6. 6 p.m. F	115.62 $\pm$ 0.49	117.52 $\pm$ 0.36
7. 8 p.m. G	115.07 $\pm$ 0.92	116.91 $\pm$ 0.48
8. 10 p.m. H	115.54 $\pm$ 0.75	117.25 $\pm$ 0.47
1	AB (-3.40%, $p < 0.05$)	AC (-1.39%, $p < 0.05$)
2	AC (-2.29%, $p < 0.02$)	AD (-2.25%, $p < 0.01$)
3	AE (-3.19%, $p < 0.001$)	AF (-0.97%, $p < 0.05$)
4	AF (-1.94%, $p < 0.05$)	AG (-1.49%, $p < 0.02$)
5	AG (-2.41%, $p < 0.05$)	AH (-1.20%, $p < 0.05$)
6	AH (-2.01%, $p < 0.05$)	
7	EF (+1.29%, $p < 0.05$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

inclusive, a decrease in MAP was recorded. The maximum decrease in MAP was detected at 4 p.m. relative to 8 a.m. (-6.56%, $p < 0.001$), and the minimum – at 10 a.m. – relative to 8 a.m. (-4.27%, $p < 0.02$). At 10 p.m., the minimum MAP value was obtained (67.40 $\pm$ 1.38 mmHg). This value was found to be significantly lower compared to 12 noon, 4 p.m. and 6 p.m. During fasting, 2 acrophases were detected, namely: at 8 a.m. and 10 p.m. Evening acrophase was less pronounced compared to morning (-3.32%, $p < 0.01$). From 8 a.m. to 8 p.m. inclusive, a decrease in MAP was detected. The maximum significant decrease in MAP relative to 8 a.m. was detected at 4 p.m. (-5.18%, $p < 0.001$), and the minimum – at 10 a.m. relative to 8 a.m. (-2.63%, $p < 0.05$).

The lowest MAP value during fasting was obtained at 2 p.m. (76.65 $\pm$ 1.01 mmHg). This value of MAP was significantly lower than the values of the same indicator at 2 p.m. and 10 p.m.

Table 6 shows the changes in SBV before and during fasting. Before fasting, 2 acrophases were detected, namely: at 8 a.m. and 8 p.m. Evening acrophase was found to be significantly less pronounced relative to morning acrophase (-1.94%, $p < 0.05$). From 8 a.m. to 10 p.m., a decrease in SBV was recorded relative to 8 a.m. The maximum significant decrease in SBV relative to 8 a.m. was obtained at 10 a.m. (-3.40%, $p < 0.05$). The minimum significant decrease in SBV relative to 8 a.m. was detected at 6 p.m. (-1.94%, $p < 0.05$). During fasting, 2 acrophases were detected, namely: at 8 a.m. and 6 p.m. The morning acrophase of the SBV was significantly greater compared to the evening acrophase (-0.97%, $p < 0.05$). During the day, a decrease in SBV was recorded relative to 8 a.m. The maximum significant decrease in SBV relative to 8 a.m. was obtained at 2 p.m. (-2.25%, $p < 0.01$). The minimum value of SBV during diurnal fasting was obtained at 2 p.m. and amounted to 116.01 $\pm$ 0.81 ml. Before fasting, 2 MBV acrophases were detected, namely: at 2 p.m. and 4 p.m. (Tab. 7). From 8 a.m. to 2 p.m., an increase in the MBV was registered. From 8 a.m. to 4 p.m. inclusive, an increase in the MBV was registered relative to 8 a.m.

The maximum significant increase in the MBV was recorded at 4 p.m. relative to 8 a.m. (+11.30%; $p < 0.01$). From 18 a.m. to 10 p.m., a decrease in the MBV was obtained. The maximum significant decrease in the MBV relative to 4 p.m. was detected at 10 p.m. (-9.46%, $p < 0.01$). Of the 28 probable reliable changes in the MBV, 13 were obtained in our work, namely: 2 – relative to 8 a.m., 5 – relative to 10 o'clock, 3 – relative to 2 p.m. and 3 – relative to 4 p.m. During fasting, sitting (Tab. 7), 2 MBV acrophases were detected, namely: at 8 a.m. and 8 p.m. The evening was registered more pronounced compared to the morning. At 12 noon, the minimum value of the MBV was

Table 7. Change in the minute volume of blood before and during fasting, sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Minute blood volume (MBV), ml.	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	6.46 $\pm$ 0.18	6.91 $\pm$ 0.17
2. 10 a.m. B	6.37 $\pm$ 0.13	6.80 $\pm$ 0.17
3. 12 noon C	6.84 $\pm$ 0.16	6.55 $\pm$ 0.15
4. 2 p.m. D	7.15 $\pm$ 0.18	6.74 $\pm$ 0.14
5. 4 p.m. E	7.19 $\pm$ 0.21	6.91 $\pm$ 0.10
6. 6 p.m. F	6.71 $\pm$ 0.11	7.10 $\pm$ 0.10
7. 8 p.m. G	6.75 $\pm$ 0.12	7.15 $\pm$ 0.12
8. 10 p.m. H	6.51 $\pm$ 0.15	7.10 $\pm$ 0.10
1	AD (+10.68%, $p < 0.01$)	CE (+5.49%, $p < 0.05$)
2	AE (+11.30%, $p < 0.01$)	CF (+8.39%, $p < 0.001$)
3	BC (+7.37%, $p < 0.02$)	CG (+9.16%, $p < 0.001$)
4	BD (+12.24%, $p < 0.001$)	CH (+8.39%, $p < 0.02$)
5	BE (+12.87%, $p < 0.001$)	DF (+5.34%, $p < 0.05$)
6	BF (+5.33%, $p < 0.05$)	DG (+6.08%, $p < 0.02$)
7	BG (+5.96%, $p < 0.02$)	
8	DF (-6.16%, $p < 0.05$)	
9	DG (-5.60%, $p < 0.05$)	
10	DH (-8.96%, $p < 0.01$)	
11	EF (-6.68%, $p < 0.05$)	
12	EG (-6.12%, $p < 0.05$)	
13	EH (-9.46%, $p < 0.01$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

Table 8. The change in the coefficient of economization of blood circulation before and during fasting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	The coefficient of economization of blood circulation (CEBC), relative units	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	1790.42 $\pm$ 65.39	1762.57 $\pm$ 71.27
2. 10 a.m. B	1740.64 $\pm$ 98.48	1827.57 $\pm$ 59.04
3. 12 noon C	1893.42 $\pm$ 93.62	1765.50 $\pm$ 76.72
4. 2 p.m. D	2080.07 $\pm$ 145.13	1742.14 $\pm$ 57.39
5. 4 p.m. E	1935.42 $\pm$ 84.68	1844.50 $\pm$ 61.55
6. 6 p.m. F	1984.14 $\pm$ 74.17	1901.00 $\pm$ 81.70
7. 8 p.m. G	1741.14 $\pm$ 63.19	1913.92 $\pm$ 73.39
8. 10 p.m. H	1860.28 $\pm$ 40.85	1844.85 $\pm$ 78.56
1	AD (+16.17%, $p < 0.05$)	DG (+9.86%, $p < 0.05$)
2	AF (+10.81%, $p < 0.05$)	
3	BD (-19.5%, $p < 0.05$)	
4	BF (+13.98%, $p < 0.05$)	
5	DG (-16.3%, $p < 0.05$)	
6	EG (-10.04%, $p < 0.05$)	
7	FG (-12.25%, $p < 0.02$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

obtained (6.55 ± 0.15 beats/min). There was an increase in the MBV during fasting at 4 p.m., 6 p.m., 8 p.m. and 10 p.m. to 12 noon.

Two acrophases of CEBC were detected before fasting (Tab. 8), namely: at 2 p.m. and 6 p.m. The first one registered was bigger than the second one. The maximum significant increase in CEBC was detected at 2 p.m. relative to 8 a.m. (+ 16.17%, $p < 0.05$). From 8 a.m. to 2 p.m. inclusive, an increase in the CEBC was registered. From 4 p.m. to 10 p.m., a decrease in CEBC was detected relative to 2 p.m. In the state before fasting during the day, 2 acrophases of CEBC were obtained, namely: at 2 p.m. and 4 p.m. A slight difference was registered between them.

From 10 a.m. to 4 p.m. inclusive, an increase in DP was detected relative to 8 a.m. From 6 p.m. to 10 p.m., a decrease in DP was detected relative to 4 p.m. The maximum number of significant changes was recorded at 10 p.m. relative to 8 a.m., 12 noon, 2 p.m., 4 p.m., 6 p.m. and 8 p.m. During fasting (Tab. 9), 2 acrophases of DP were recorded, namely: at 8 a.m. and 10 p.m. The evening increase was bigger than the morning. From 10 a.m. to 2 p.m. inclusive, an increase in DP was detected relative to 8 a.m. [20].

Two acrophases of SVR were obtained before fasting, sitting (Tab. 10), namely: at 8 a.m. and 8 p.m. The morning acrophase was significantly greater than the evening acrophase (+ 8.37%, $p < 0.05$). During the day, relative to 8 a.m., a decrease in SVR was registered. The maximum significant decrease in the SVR relative to 8 hours was obtained at 12 noon (-10.26%, $p < 0.001$). Relative to 10 a.m., significant changes in the SVR were also obtained during the day, namely: at 12 noon, 2 p.m., 4 p.m. and 10 p.m., relative to 12 noon – at 4 p.m. and 10 p.m., and relative to 2 p.m. – at 4 p.m. and 8 p.m., relative to 4 p.m. at 6 p.m. and 10 p.m. and relative to 6 p.m. and 8 p.m. – at 10 p.m. During fasting, 2 acrophases of SVR were detected,

Table 9. Changing the double product before and during fasting while sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Double product (DP), relative units	
	Before fasting	During fasting
1. 8 a.m. A	4303.90 $\pm$ 126.93	4780.82 $\pm$ 130.06
2. 10 a.m. B	4139.07 $\pm$ 81.62	4604.45 $\pm$ 127.49
3. 12 noon C	4421.55 $\pm$ 118.52	4338.69 $\pm$ 83.87
4. 2 p.m. D	4583.29 $\pm$ 124.75	4477.48 $\pm$ 89.95
5. 4 p.m. E	4614.35 $\pm$ 152.82	4609.35 $\pm$ 85.64
6. 6 p.m. F	4322.47 $\pm$ 73.92	4776.43 $\pm$ 81.24
7. 8 p.m. G	4425.58 $\pm$ 104.60	4760.43 $\pm$ 74.30
8. 10 p.m. H	3823.11 $\pm$ 184.20	4791.98 $\pm$ 125.28
1	AH (-11.18%, $p < 0.02$)	AC (-9.25%, $p < 0.01$)
2	BC (+6.82%, $p < 0.05$)	AD (-6.35%, $p < 0.05$)
3	BD (+10.73%, $p < 0.01$)	CE (+6.23%, $p < 0.02$)
4	BE (+11.48%, $p < 0.01$)	CF (+10.08%, $p < 0.001$)
5	BG (+6.92%, $p < 0.02$)	CG (+9.72%, $p < 0.001$)
6	CH (-13.54%, $p < 0.01$)	CH (+10.44%, $p < 0.001$)
7	DF (-5.70%, $p < 0.05$)	DF (+6.67%, $p < 0.02$)
8	DH (-16.59%, $p < 0.001$)	DG (+6.31%, $p < 0.02$)
9	EH (-17.15%, $p < 0.001$)	DH (+7.02%, $p < 0.05$)
10	FH (-11.56%, $p < 0.02$)	
11	GH (-13.62%, $p < 0.01$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

namely: at 8 a.m. and 4 p.m. Morning acrophase was significantly more pronounced compared to daytime acrophase (+5.58%, $p < 0.05$). There was a decrease in SVR relative to 8 a.m., starting from 10 a.m. As can be seen from Table 11, the maximum number of reliable changes in the results was recorded at 10 a.m. (7), then at 2 p.m. (6). In the remaining hours, namely: at 12 noon, 6 p.m., 8 p.m. and 10 p.m. (5). The

Table 10. Change in the systemic vascular resistance before and during fasting, sitting ($M \pm m$), $n = 14$

Time of day	Systemic vascular resistance (SVR)	
	Before fasting	During fasting.
1. 8 a.m. A	979417.71 $\pm$ 29822.71	950603.21 $\pm$ 22230.85
2. 10 a.m. B	948006.07 $\pm$ 28129.51	942686.14 $\pm$ 30242.20
3. 12 noon C	878951.35 $\pm$ 26027.02	946067.35 $\pm$ 27441.62
4. 2 p.m. D	832267.64 $\pm$ 18699.17	914874.92 $\pm$ 24436.30
5. 4 p.m. E	823140.92 $\pm$ 22652.23	897638.92 $\pm$ 19667.22
6. 6 p.m. F	880514.64 $\pm$ 24625.51	889662.28 $\pm$ 14725.95
7. 8 p.m. G	897476.50 $\pm$ 24832.67	871349.09 $\pm$ 13144.25
8. 10 p.m. H	829370.50 $\pm$ 5997.61	895038.78 $\pm$ 23111.56
1.	AC (-10.26 %, $p < 0.001$)	AE (-5.58 %, $p < 0.05$)
2.	AF (-10.10 %, $p < 0.02$)	AF (-6.42 %, $p < 0.02$)
3.	AG (-8.37 %, $p < 0.05$)	AG (-8.34 %, $p < 0.001$)
4.	BC (-7.29 %, $p < 0.05$)	BG (-7.57 %, $p < 0.02$)
5.	BD (-2.21 %, $p < 0.001$)	CF (-5.97 %, $p < 0.05$)
6.	BF (-7.12 %, $p < 0.05$)	CG (-7.90 %, $p < 0.02$)
7.	BH (-12.52 %, $p < 0.001$)	DG (-4.76 %, $p < 0.001$)
8.	CE (-14.09 %, $p < 0.001$)	
9.	CH (-5.65 %, $p < 0.05$)	
10.	DE (-9.27 %, $p < 0.02$)	
11.	DG (+7.83%, $p < 0.05$)	
12.	EF (+16.59 %, $p < 0.001$)	
13.	EH (+9.82%, $p < 0.001$)	
14.	FH (-5.81%, $p < 0.05$)	
15.	GH (-7.59 %, $p < 0.01$)	

Note: The symbols are the same as in Table 1.

Table 11. Statistically significant differences in indicators of the circulatory system before and during fasting, sitting. ($M \pm m$), $n = 14$

No.	Time of day	Indicator	Before fasting	During fasting	% of changes.	P
1.	8 a.m.	DBP	67.42 $\pm$ 0.78	71.57 $\pm$ 0.78	+ 6.15	< 0.001
2.	8 a.m.	MAP	78.37 $\pm$ 0.99	81.55 $\pm$ 0.57	+ 4.05	< 0.01
3.	8 a.m.	MBV	6.46 $\pm$ 0.18	6.91 $\pm$ 0.17	+ 6.96	< 0.05
4.	8 a.m.	DP	4303.90 $\pm$ 126.93	4780.82 $\pm$ 130.06	+ 11.08	< 0.02
5.	10 a.m.	SBP	96.14 $\pm$ 1.41	100.42 $\pm$ 1.48	+ 4.45	< 0.05
6.	10 a.m.	DBP	64.57 $\pm$ 1.25	68.92 $\pm$ 0.86	+ 6.73	< 0.01
7.	10 a.m.	HR	55.28 $\pm$ 1.25	58.00 $\pm$ 0.93	+ 4.92	< 0.05
8.	10 a.m.	MAP	75.03 $\pm$ 1.01	79.41 $\pm$ 1.07	+ 5.83	< 0.01
9.	10 a.m.	SBV	115.50 $\pm$ 0.81	117.97 $\pm$ 0.83	+ 2.13	< 0.05
10.	10 a.m.	MBV	6.37 $\pm$ 0.13	6.80 $\pm$ 0.17	+ 6.75	< 0.05
11.	10 a.m.	DP	4139.07 $\pm$ 81.62	4604.45 $\pm$ 127.49	+ 11.24	< 0.001
12.	12 noon	SBP	95.57 $\pm$ 1.17	99.50 $\pm$ 1.33	+ 4.11	< 0.02
13.	12 noon	DBP	63.92 $\pm$ 1.33	67.57 $\pm$ 1.09	+ 5.71	< 0.05
14.	12 noon	HR	59.50 $\pm$ 1.33	56.35 $\pm$ 1.09	- 5.30	< 0.05
15.	12 noon	SBV	115.21 $\pm$ 0.69	117.03 $\pm$ 0.75	+ 1.57	< 0.05
16.	12 noon	SVR	878951.35 $\pm$ 26027.02	946067.35 $\pm$ 27441.62	+ 7.63	< 0.05
17.	2 p.m.	DBP	62.85 $\pm$ 1.17	67.04 $\pm$ 0.78	+ 6.60	< 0.001
18.	2 p.m.	HR	61.92 $\pm$ 1.25	58.50 $\pm$ 1.41	- 5.53	< 0.05
19.	2 p.m.	MAP	74.00 $\pm$ 0.88	76.65 $\pm$ 1.01	+ 3.58	< 0.05
20.	2 p.m.	MBV	7.15 $\pm$ 0.18	6.74 $\pm$ 0.14	- 5.74	< 0.05
21.	2 p.m.	CEBC	2080.07 $\pm$ 145.13	1742.14 $\pm$ 57.39	- 16.25	< 0.02
22.	2 p.m.	SVR	832267.64 $\pm$ 18699.17	914874.92 $\pm$ 24436.30	+ 9.92	< 0.01
23.	4 p.m.	SBP	93.64 $\pm$ 1.09	98.00 $\pm$ 1.64	+ 4.56	< 0.02
24.	4 p.m.	DBP	63.07 $\pm$ 1.01	67.00 $\pm$ 1.09	+ 6.23	< 0.01
25.	4 p.m.	MAP	73.23 $\pm$ 0.99	77.33 $\pm$ 1.01	+ 5.59	< 0.01
26.	6 p.m.	SBP	96.42 $\pm$ 0.86	99.64 $\pm$ 0.70	+ 3.33	< 0.01
27.	6 p.m.	MAP	73.53 $\pm$ 0.91	78.71 $\pm$ 0.84	+ 7.04	< 0.001
28.	6 p.m.	SBV	115.62 $\pm$ 0.49	117.52 $\pm$ 0.36	+ 1.64	< 0.001
29.	6 p.m.	MBV	6.71 $\pm$ 0.11	7.10 $\pm$ 0.10	+ 5.81	< 0.01
30.	6 p.m.	DP	4322.47 $\pm$ 73.92	4776.43 $\pm$ 81.24	+ 10.50	< 0.001
31.	8 p.m.	SBP	95.21 $\pm$ 1.64	98.57 $\pm$ 0.86	+ 3.52	< 0.05
32.	8 p.m.	SBV	115.07 $\pm$ 0.92	116.91 $\pm$ 0.48	+ 1.59	< 0.05
33.	8 p.m.	MBV	6.75 $\pm$ 0.12	7.15 $\pm$ 0.12	+ 5.92	< 0.02
34.	8 p.m.	CEBC	1741.14 $\pm$ 63.19	1913.92 $\pm$ 73.39	+ 9.92	< 0.05
35.	8 p.m.	DP	4425.58 $\pm$ 104.69	4760.43 $\pm$ 74.30	+ 7.56	< 0.02
36.	10 p.m.	DBP	63.21 $\pm$ 1.41	68.64 $\pm$ 0.86	+ 8.59	< 0.001
37.	10 p.m.	HR	56.42 $\pm$ 1.48	60.78 $\pm$ 1.48	+ 7.72	< 0.05
38.	10 p.m.	SBV	115.54 $\pm$ 0.75	117.25 $\pm$ 0.47	+ 1.48	< 0.05
39.	10 p.m.	MBV	6.51 $\pm$ 0.15	7.10 $\pm$ 0.17	+ 9.06	< 0.01
40.	10 p.m.	SVR	829370.50 $\pm$ 5997.61	895038.78 $\pm$ 23111.56	+ 17.91	< 0.01

minimum number of significant changes in the results was detected at 8 a.m. (4) and 4 p.m. (3).

Of the 10 parameters under study, DBP significantly changed 6 times, namely, at 8 a.m., 10 a.m., 12 noon, 2 p.m., 4 p.m., and 10 p.m., and MBV also significantly changed 6 times at 8 a.m., 10 a.m., 12 noon, 2 p.m., 4 p.m., and 10 p.m. SBP – 5 times – at 10 a.m., 12 noon, 4 p.m., 6 p.m. and 8 p.m., SDV – 5 times – at 10 a.m., 12 noon, 6 p.m., 8 p.m. and 10 p.m. and MAP changed significantly 5 times – at 8 a.m., 10 a.m., 2 p.m., 4 p.m. and 6 p.m. HR changed significantly 4 times – at 10 a.m., 12 noon, 2 p.m. and 10 p.m. and DP – 4 times – at 8 a.m., 10 a.m., 6 p.m. and 8 p.m. SVR – 3 times – at 12 noon, 2 p.m. and 10 p.m. CEBC changed significantly 2 times – at 2 p.m. and 8 p.m.

It is known from the literature that fasting affects the indicators of the circulatory system, namely: blood pressure, heart

rate, blood composition, and so on. Fasting is a set of human sensations associated with the body's need for food intake [8]. Fasting is associated with the cessation of eating any food [9]. Some authors [13] suggest that fasting can be considered as a typical, albeit somewhat delayed, stress reaction associated with the release of catecholamines (adrenaline and norepinephrine). As is known, the stress reaction develops in three stages, namely: tension, resistance and exhaustion. In the first stage, the body reacts to the presented load uneconomically, with excessive expenditure of energy [21].

The onset times of acrophases (maximal values) of HR in the state before - and during fasting differed sharply (Tab. 3). Statistically significant changes in heart rate were obtained during fasting compared with the initial period, namely: at 10 a.m. and 10 p.m. – an increase in HR, and at 12 noon and 2 p.m. – a decrease in HR. The remaining indicators are calculated, depending on HR, SBP and DBP. Apparently, the body reacts to

a stressful situation in this way. Heart rate is a universal indicator of human health, it should be taken into account that the refusal of food places high demands on the work of many vital body systems (heart, endocrine glands, pressure)

Conclusions

The presence of 2 acrophases, not equal in size, was recorded. There were also significant changes between the hours in the state of the body before and during fasting. Significant changes in the state of the organism during the fasting period relative to the initial period were revealed during all 8-time intervals. Our work revealed a significant increase in all indicators of the cardiovascular system during fasting compared to the baseline period. This fact is probably consistent with the presence of the

first phase of the general adaptation syndrome, a large release of catecholamines. The presence of two maximal values of SBP and DBP during the day were detected. Acrophases of SBP and DBP were registered at 8 a.m. and 6 p.m. (or 8 p.m., 10 p.m.), which is associated with the release of adrenaline into the blood at this time of day. During fasting, a significant increase in SBP and DBP was found in all eight time periods relative to the baseline period. Apparently, fasting is a stressful reaction for the body. It was shown that there were two maximum heart rate values during the day, both before and during diurnal fasting.

Conflict of interest

The author confirms, that there are no conflicts of interest to disclose.

References

1. Agadzhanian NA. Biological rhythms. Meditsina, Moscow, 1967
2. Aulik IV. Determination of physical performance in the clinic and sports. Meditsina, Moscow, 1990.
3. Belousov YB, Akhadov ShV, Volkov MG. Comparative influence of calcium antagonists on hemodynamics in patients with a stable form of essential hypertension. *Thera Arch* 1997; 3: 72–7.
4. Gotovtsev PI, Dubrovsky VI. Self-control while practicing physical culture. FIS, Moscow, 1984.
5. Dligach DL, Kulaev BS. Vascular reflexes as they are. In: Dligach DL, Kulaev BS (eds). *Life and vessels*. Znaniya, Moscow 1989.
6. Kozinets GI. Physiological systems of the human body, main indicators. Triad-X, Moscow, 2000.
7. Krylova AV, Soboleva TM. Microcirculatory bed of a person. Publishing House of Peoples' Friendship University, Moscow, 1989.
8. Lakomkin AI, Myagkov IF. On some biochemical indicators of blood during fasting. In: *Hunger and thirst*. Medicine, Moscow, 1975.
9. Matuzov NI, On the possibility of human survival in the sea without food and water supplies. *Hyg San* 1961; 5: 76–81.
10. Geselevich VA. Medical trainer guide. FIS, Moscow, 1984.
11. Minkin RB. Fundamentals of anatomy and physiology of the cardiovascular system. Akademiya, Saint-Petersburg, 1994.
12. Mityanin YP, Shuvalov MA, Rubtsov AT. Double product of Robinson as a method for determining the functional state of the cardiovascular system of students. Proceedings of the 9th International Conference. MGU, Moscow, 2006.
13. Pipal M, Dollezhal V, Dvorak I. The effect of short-term fasting on the human body. *Nutritional Issues* 1963; 22: 35–8.
14. Seleznev SA, Vashetina SM, Mazurkevich GS. Comprehensive assessment of blood circulation in experimental pathology. Meditsina, Leningrad, 1976.
15. Smirnov AD, Churina SK. „Double product“ in the diagnosis of the state of the cardiovascular system. *Hum Physiol* 1991; 17: 64–6.
16. Pokrovsky VM, Korotko GF. Human physiology. Medicine, Moscow, 1997.
17. Fomin NA. Circulation. In: Fomin NA (ed). *Human physiology*. Education, Moscow, 1992.
18. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol* 2015; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00071/full> (accessed May 3, 2022).
19. Prokhorov MD, Bodrov MB, Ponomarenko VI, Gridnev VI, Bespiatov AB. The investigation of the synchronization between rhythms in the human cardiovascular system from time series of R-R-intervals. *Biofizika* 2005; 50: 914–9.
20. Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol* 2015; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00077/full> (accessed May 3, 2022).
21. Mamenko O, Portiannyyk S. Rank non-parametric correlation analysis of indicators of heavy metal transition from blood to cow's milk to assess its environmental safety. *Scient Horizons* 2021; 24: 35–45.

Highlights des GTH 2022

V. Muster

Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Das jährlich stattfindende, 66. Meeting der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) war von **1.–4. März 2022** in Leipzig zu Gast, wo eine Präsenzteilnahme möglich war, aber auch eine Onlinezuschaltung für alle jene, die nicht vor Ort sein konnten, bereitgestellt wurde.

Zur Diskussion gebracht wurden neue Daten, Entwicklungen und Forschungsinhalte im Bereich der Thrombose und Hämostaseologie.

■ Antikoagulation nach schwerer Blutung

In einer mit Fallpräsentationen aufgebauten sehr praxisrelevanten Session wurde das Thema der Antikoagulation nach schwerer Blutung dargestellt und diskutiert. Ein Fall bezog sich auf eine obere gastrointestinale Blutung unter NOAK-Therapie und Thrombozytenfunktionshemmung für die Indikationen einer Vorhofflimmerarrhythmie und eines Myokardinfarktes vor einigen Jahren. Dabei wurde nochmals darauf hingewiesen wie wichtig es ist, modifizierbare Risikofaktoren für Blutungskomplikationen regelmäßig zu überprüfen und bei Bedarf auch therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Daten bezüglich des Einflusses einer zusätzlichen Thrombozytenfunktionshemmung bei laufender Antikoagulation auf das Risiko für gastrointestinale Blutungen wurden dargelegt und zeigen, dass das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter dualer Therapie um das bis zu 5-Fache ansteigt. Wurde eine Antikoagulation nach einer gastrointestinalen Blutung nicht wieder aufgenommen, erlitten rund 8 % der Patienten eine thromboembolische Komplikation innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Antikoagulation im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Antikoagulation wieder eingeleitet wurde. Trotz aller vorliegenden Daten wird jedoch empfohlen, dass nach einer stattgehabten Blutungskomplikation eine gemeinsame Entscheidungsfindung bezüglich Wie-

deraufnahme oder Absetzen mit dem Patienten stattfindet.

Das Procedere nach intrazerebraler Blutung nach Sturz unter einer Antikoagulation mit NOAK bei Vorhofflimmerarrhythmie und bereits stattgehabtem ischämischem Insult wurde ebenfalls anhand eines Falls präsentiert. Aktuelle Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) wurden dabei diskutiert, wobei auch hier die Adressierung modifizierbarer Blutungsrisiken im Mittelpunkt steht. Weiters wird empfohlen, in diesem Fall einen Neurologen/Schlaganfallspezialisten in die Entscheidungsfindung mit einzubeziehen – insbesondere, da eine zerebrale amyloide Angiopathie und eine zerebrale mikrovaskuläre Erkrankung nicht modifizierbare Risikofaktoren für weitere intrazerebrale Blutungen darstellen. Hingegen kommt klar zur Darstellung, dass das Vorliegen von zerebralen Mikroblutungen mit einem steigenden Risiko für eine intrazerebrale Blutung einhergeht, jedoch das absolute Risiko eines ischämischen Schlaganfalls konsistent substanziell höher ist als das einer weiteren intrazerebralen Blutung (≥ 10 zerebrale Mikroblutungen: 64 ischämische Schlaganfälle versus 27 intrazerebrale Blutungen pro 1000 Patientenjahre; ≥ 20 zerebrale Mikroblutungen: 73 ischämische Schlaganfälle versus 39 intrazerebrale Blutungen pro 1000 Patientenjahre).

Ein Augenmerk wurde auch auf die Art der Antikoagulation nach stattgehabter intrazerebraler Blutung geworfen. So zeigen Studiendaten, dass eine neuerliche intrazerebrale Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten häufiger stattfindet als unter NOAK-Therapie und diese unter Vitamin-K-Antagonisten auch häufiger mit einem fatalen Event einhergehen. Zuletzt verblieb die Frage, ab wann eine Antikoagulation nach intrazerebraler Blutung wieder begonnen werden sollte. Hier wurde präsentiert, dass nach dem 6. Tag das Risiko für weitere Blutungskomplikationen sinkt und ab Tag 14 das Risiko für thrombo-

embolische Ereignisse steigt. Somit wird empfohlen, bei Abwesenheit einer zerebralen amyloiden Angiopathie nach 4–8 Wochen wieder eine Antikoagulation, bevorzugt mit NOAK, einzuleiten.

Interessante Daten wurden auch bezüglich der Wiederaufnahmerate einer Antikoagulation nach stattgehabter Blutungskomplikation präsentiert. Hier zeigt sich, dass nach einer oberen gastrointestinalen Blutung mehr Patienten wieder eine orale Antikoagulation einnehmen. Im Gegensatz dazu wird nach intrazerebraler Blutung oftmals keine orale Antikoagulation eingeleitet.

Zusammenfassend wurde festgehalten, dass die meisten Patienten mit einer eindeutigen Indikation für eine orale Antikoagulation von einem Wiederbeginn nach stattgehabtem Blutungsereignis profitieren. Weiters trägt das richtige Medikament in der richtigen Dosierung entscheidend zur Reduktion einer wiederholten Blutungskomplikation bei; vor allem eine begleitende Thrombozytenfunktionshemmung sollte kritisch hinterfragt werden. Und wiederum wird betont, dass bei jedem Patienten eine individuelle Abschätzung des Blutungs- und Thromboserisikos notwendig ist.

■ Thromboserisiko bei modernen Tumorthapien

Patienten, die mit zielgerichteten Tumorthapien behandelt werden, stellen eine neue und auch zunehmende Patientenpopulation dar, die ein erhöhtes Risiko für tumorassoziierte Thrombosen haben – venöse wie auch arterielle.

In den vergangenen 2 Jahrzehnten kam es zu einer Verdreifachung des Risikos für Tumorpationen, eine venöse Thromboembolie (VTE) zu erleiden, in der Gruppe der Patienten mit Chemotherapie oder zielgerichteten Therapien sogar zu einer Versechsfachung des Risikos. Darüber hinaus zeigte auch eine österreichweite Studie, dass nicht nur das Risiko für eine VTE bei Tumorpationen erhöht ist, sondern auch das

Risiko für arterielle Thromboembolien. Wenn nun die unterschiedlichen Therapien beleuchtet werden, zeigen Daten aus Dänemark, dass vor allem Patienten unter einer Immuntherapie oder einer Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren ein besonders hohes Risiko für eine VTE haben. Erhöhte Raten an VTE wurden für den VEGF-Antikörper Bevacizumab, für EGFR-gerichtete monoklonale Antikörper und Zweitgeneration-BCR-ABL-Inhibitoren gezeigt. Rezente Studien zeigen auch, dass es unter der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie CAR-T-Zell-Therapie zu hohen Raten von thromboembolischen Ereignissen kommt.

Unter dem Aspekt der erhöhten Effektivität sowie der Möglichkeit von Langzeit-Remission und Überleben mit den neuen, zielgerichteten Therapien wären fokussierte Studien bezüglich Risikofaktoren, Prävention und Management von thromboembolischen Ereignissen wünschenswert, um die Patientenversorgung noch weiter zu verbessern.

■ Therapie von Thrombosen an atypischen Lokalisationen

Ein aus meiner Sicht weiteres Highlight des diesjährigen GTH-Meetings – obwohl oder vielleicht gerade weil weiterhin viele Fragen offen bleiben und eine lebhaft Diskussions im Anschluss noch einmal viele Aspekte beleuchtete – ist die Therapie von Thrombosen an atypischen Lokalisationen.

Zum einen wurde hier die Therapie der zerebralen venösen Thromboembolie beleuchtet. In einer kleinen randomisiert-kontrollierten Studie zeigte sich, dass Dabigatran wahrscheinlich gleich effektiv in der Behandlung von zerebralen venösen Thromboembolien ist wie

Warfarin. In Anlehnung an diese Studie wurde rezent eine Studie publiziert, die retrospektive Daten bezüglich Vergleich von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) zu Warfarin im Real-World-Setting analysierte. Hier zeigte sich ebenfalls, dass NOAKs mit einem ähnlichen radiologischen Outcome und besserem Sicherheitsprofil assoziiert sind wie Warfarin. Größere prospektive bzw. randomisierte Studien fehlen jedoch noch, um dies zu bestätigen.

Auch die tiefe Venenthrombose an der oberen Extremität stellt eine atypische Lokalisation dar, die in dieser Session besprochen wurde. Die tiefe Venenthrombose der oberen Extremität hat eine hohe Prävalenz bei Tumorpatienten und bei zentral venösen Zugängen. Das Rezidiv-Risiko ist ähnlich wie bei tiefen Beinvenenthrombosen anzusehen und auch das Blutungsrisiko ist bei diesen Patienten sehr ähnlich. Jedoch gibt es nur Observationsstudien zu dieser Patientengruppe. Daten aus dem Garfield-VTE-Register zeigen, dass Patienten häufig mit NOAKs therapiert werden, die Patienten in den ersten 30 Tagen jedoch auch häufig niedermolekulares Heparin erhalten. Eine rezent publizierte Meta-Analyse der Antikoagulation bei tiefer Venenthrombose der oberen Extremität zeigt, dass Tumorpatienten wie auch Nicht-Tumorpatienten ein ähnliches Rezidiv- wie auch Blutungsrisiko aufweisen. Es zeigte sich auch kein wesentlicher Unterschied, je nach Präparat der oralen Antikoagulation. Bei katheterassoziierten Thrombosen der oberen Extremität zeigte sich jedoch eine geringe Rate an Rezidiv- und Blutungsereignissen.

Auch weitere atypische Lokalisationen wie Nierenvenenthrombosen und Ovarialthrombosen wurden diskutiert,

aufgrund der mangelnden Evidenzlage kann jedoch auch hier keine fundierte Aussage über die empfohlene Therapie getätigt werden.

Die Dauer der Antikoagulation von Thrombosen an atypischen Lokalisationen sollte analog zur tiefen Beinvenenthrombose evaluiert und festgelegt werden. Die Wahl des Präparats der Antikoagulation richtet sich nach Lokalisation der Thrombose, Risikofaktoren und persönlichen Erfahrungen des behandelnden Kliniklers. NOAKs kommen hier jedoch vermehrt zum Einsatz und erscheinen sicher und effektiv zu sein.

■ Fazit für die Praxis

- Patienten mit einer eindeutigen Indikation für eine orale Antikoagulation profitieren von einem Wiederbeginn der oralen Antikoagulation nach stattgehabtem Blutungsereignis.
- NOAKs kommen in der Therapie von thromboembolischen Ereignissen an atypischen Lokalisationen vermehrt zum Einsatz und erscheinen sicher und effektiv.
- Fokussierte Studien bezüglich Risikofaktoren, Prävention und Management von thromboembolischen Ereignissen unter zielgerichteter onkologischer Therapie sind notwendig.

Literatur: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

Dr. Viktoria Muster
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: viktoria.muster@medunigraz.at

Grazer Gerinnungstage

17. Sailorsymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

23. und 24. Juni 2022

Seminarzentrum des LKH Universitätsklinikums Graz

Follow up nach VTE – Wie geht es weiter?

K. Gütl

Umfassende Empfehlungen diverser Fachgesellschaften liegen zum diagnostischen und therapeutischen Management der akuten Pulmonalarterienembolie (PAE) vor [1–3]. Ein kürzlich publiziertes ESC-Positionspapier von Klok et al. [4] geht nun erstmals fokussiert auf die zentralen praktischen Aspekte des Patientenmanagements in der Follow-up-Periode nach stattgehabter PAE ein. Die Empfehlungen zu einigen dieser Themen sollen an dieser Stelle kurz skizziert werden. Das Positionspapier bezieht sich grundsätzlich auf das weitere Vorgehen nach einem PAE-Ereignis, die Erläuterungen finden aber sicherlich weitestgehend auch Gültigkeit für sämtliche venöse thrombembolische Ereignisse (VTE).

Zur Erhebung des individuellen Blutungsrisikos unter Antikoagulation nach VTE wird im vorliegenden Positionspapier der ESC der VTE-Bleed-Score empfohlen. Bei niedrigem Blutungsrisiko ist eine längerfristige Antikoagulation als sicher einzustufen, eine Reevaluierung in jährlichen Abständen ist in diesem Falle ausreichend. Bei hingegen prognostiziertem hohem Blutungsrisiko ist die engmaschigere Reevaluierung alle 3–6 Monate indiziert. Abgesehen von der Beurteilung des Blutungsrisikos soll in diesem Rahmen eine ganzheitliche Abwägung von individuellem Nutzen und Risiko der Antikoagulation erfolgen.

Die Inzidenz einer neudiagnostizierten Krebserkrankung bei akutem VTE-Ereignis ist um das 6-Fache erhöht, wobei das höchste Risiko Patienten > 50 Jahren nach einem Spontanereignis zugeschrieben wird. Dennoch wird grundsätzlich nur eine limitierte Abklärung (Basislabor, physikalische Untersuchung, Anamnese, Bildgebung der Lunge, alters-/geschlechtsspezifische Diagnostik) hinsichtlich einer zugrundeliegenden malignen Erkrankung empfohlen, was sich auf einen fehlenden bislang nachgewiesenen Überlebensvorteil bei zudem auch diversen Nachteilen durch eine extensive Neoplasieabklärung zurückführen lässt.

Auch bezüglich der Indikationsstellung zur Thrombophiliediagnostik wird eine restriktive Herangehensweise empfohlen.

Zwar können Thrombophilien generell bei bis zu 30 % aller Patienten mit VTE objektiviert werden, dennoch ergibt sich hierdurch größtenteils keine therapeutische Konsequenz. Eine Thrombophilieabklärung wird insbesondere bei jungen Patienten < 50 Jahren nach Spontanereignis und mit niedrigem Rezidivrisiko sowie auch bei erstgradigen weiblichen Verwandten hinsichtlich oraler Kontrazeption und Maßnahmen während einer Schwangerschaft empfohlen.

Einen interessanten Aspekt stellt auch die Indikation zur Erhebung und Behandlung von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten nach VTE dar. Die Empfehlung beruht auf dem nachweislich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nach stattgehabter VTE, wenn auch der Zusammenhang hierfür bislang nicht eindeutig geklärt ist.

Literatur:

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
2. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020; 4: 4693–738.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
4. Klok FA, Ageno W, Ay C, Back M, Barco S, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2022; 43: 183–9.

Korrespondenzadresse:

FA Dr. Katharina Gütl
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz,
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Guideline-Update zur VTE-Prophylaxe und Therapie bei onkologischen Patienten

V. Muster

Das Forschungsfeld der tumorassoziierten Thrombosen erlebte in den letzten 15 Jahren einen immensen Wissenszugewinn, der sich nunmehr auch in aktuellen Guidelines widerspiegelt. Durch die Etablierung der nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) im Bereich der tumorassoziierten Thrombosen finden sich diese nicht nur in der Therapieempfehlung, sondern auch in den Empfehlungen betreffend Prophylaxe. Durch die differenziertere Datenlage zu den jeweiligen Tumorentitäten ist und bleibt es unerlässlich, eine individuelle Therapie, je nach Risikoprofil, für jeden Patienten zu initiieren. Hierzu ist es notwendig, die Patienten in Risikogruppen mit einem niedrigen, moderaten oder hohen Risiko für eine tumorassoziierte Thrombose anhand von validierten Scores (z. B. Khorana-Score) einzuteilen und dies mit der klinischen Erfahrung zu komplementieren.

Jedoch sollte auch bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine tumorassoziierte Thrombose und gleichzeitig bestehendem hohem Blutungsrisiko eine Thromboseprophylaxe nur mit Vorsicht angewendet werden.

In den aktuellen Guidelines der *American Society of Hematology* (ASH) wird bei ambulant betreuten Tumorpatienten und niedrigem Thromboserisiko keine Thromboseprophylaxe empfohlen. Bei Patienten mit einem moderaten Thromboserisiko wird eine Thromboseprophylaxe mit Apixaban oder Rivaroxaban oder keine Thromboseprophylaxe empfohlen. Eine Thromboseprophylaxe mit entweder Apixaban oder Rivaroxaban oder niedermolekularem Heparin (NMH) wird vonseiten der ASH für Patienten mit einem hohen Thromboserisiko empfohlen.

Bei der Therapie der tumorassoziierten Thrombose wird von der ASH zur initialen Therapie (innerhalb der ersten Woche) eine Therapie mit NMH, Apixaban oder Rivaroxaban empfohlen. Für eine kurzzeitige Therapie (3–6 Monate) wird entweder Edoxaban, Apixaban oder Rivaroxaban empfohlen. Sollte eine NOAK-Therapie nicht verfügbar sein oder Kontraindikationen dafür bestehen, wird stattdessen eine Therapie mit NMH empfohlen.

Im Bereich der längerfristigen Therapie (über 6 Monate) einer tumorassoziierten Thrombose wird vonseiten der ASH entweder ein NOAK oder NMH empfohlen. Allgemein gilt es bei der Therapie wie auch bei der Prophylaxe der tumorassoziierten Thrombose zu beachten, dass NOAKs ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren aufweisen und daher in dieser Patientengruppe nur achtsam angewendet werden sollten. Darüber hinaus ist auf Medikamenteninteraktionen vor der Initiierung einer Therapie mit einem NOAK zu achten. Bei Patienten mit einer tumorassoziierten Thrombose und einer Heparin-induzierten Thrombopenie in der Vorgeschichte kann eine Therapie mit Fondaparinux in Erwägung gezogen werden.

Literatur: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

Dr. Viktoria Muster

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: viktoria.muster@medunigraz.at

Interventionelle Therapie der Pulmonalarterienembolie (PAE) Wann? Bei wem?

L. Schweiger

In der Literatur werden die Inzidenzraten der Pulmonalarterienembolie (PAE) mit etwa 39–115 pro 100.000 Einwohnern jährlich beschrieben, wobei die Tendenz in den letzten Jahren steigend war. In den USA können über 300.000 Todesfälle jährlich auf eine PAE zurückgeführt werden [1]. Von den Patienten, die an einer akuten PAE verstarben, wurde nur in 7 % der Fälle vor dem Tod die korrekte Diagnose gestellt [2]. Die richtige Diagnosestellung und eine adäquate Therapieeinleitung sind vor allem im Falle einer akuten PAE von enormer Bedeutung, um das Outcome zu verbessern.

In den derzeit gültigen Guidelines (ESC-Guidelines 2019 [3]) wird die PAE anhand des Mortalitätsrisikos in unterschiedliche Klassen eingeteilt. Hierbei kann man zwischen „high-risk“, „intermediate-risk“ und „low-risk“ PAE unterscheiden.

Die Gruppe der „intermediate-risk“ PAE lässt sich noch weiter in „intermediate-low-risk“ und „intermediate-high-risk“ PAE differenzieren.

Im Falle einer „low-risk“ und einer „intermediate-low-risk“ PAE ist die Therapie der Wahl immer die Einleitung einer Antikoagulation (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, orale Antikoagulantien). Eine „intermediate-high-risk“ PAE sollte sorgfältig überwacht werden, im Falle einer klinischen Verschlechterung ist eine Reperfusionstherapie zu erwägen. Wenn der Patient jedoch hämodynamisch instabil ist („high-risk“), muss schnell gehandelt werden. Die Therapieform der Wahl ist hierbei die systemische Thrombolyse! Ist diese jedoch aus bestimmten Gründen kontraindiziert (Blutungen, rez. Insult, Tumor etc.), war bis vor einigen Jahren die

chirurgische Embolektomie die einzige Alternative zur Behandlung dieser Patientinnen. Heutzutage kommen auch vermehrt interventionelle Verfahren zum Einsatz, wenn die systemische Lyse kontraindiziert ist. Hierbei wird eine Schleuse in die A. femoralis eingebracht und ein Katheter in die Pulmonalarterien vorgeschoben. Der Thrombus wird dann entweder gezielt über einen Katheter lysiert, mechanisch entfernt oder es erfolgt eine Kombination aus beiden Verfahren [3].

Korrespondenzadresse:

*FÄ Dr. Leyla Schweiger
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: leyla.schweiger@medunigraz.at*

Literatur:

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118: 1340–7.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIET:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) 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:** 02/2022. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

■ Arterial ultrasound testing to predict atherosclerotic cardiovascular events

Nicolaides AN, et al. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1969–82.

Abstract

Background: Studies have indicated that the presence and size of subclinical atherosclerotic plaques improve the prediction of atherosclerotic cardiovascular events (ASCVE) over and above that provided by conventional risk factors alone. However, the relative contribution of different ultrasonographic measurements and sites of measurements on the 10-year ASCVD risk is largely unknown.

Objectives: Our aims were to determine the relative performance of carotid intima-media thickness, plaque thickness, and plaque area in 10-year ASCVD prediction when added to conventional risk factors as well as whether the vascular territory of these measurements, carotid or common femoral bifurcation, and the number of bifurcations with plaque (NBP) influence prediction.

Methods: We enrolled 985 adults (mean age: 58.1 ± 10.2 years) free of atherosclerotic cardiovascular disease. Conventional risk factors were recorded, and both carotid and common femoral bifurcations were scanned with ultrasonography. The primary endpoint was a composite of first-time fatal or non-fatal ASCVE.

Results: Over a mean $\pm$ SD follow-up of 13.2 ± 3.7 years, ASCVE occurred in 154 (15.6%) participants. By adding different plaque measurements to conventional risk factors in a Cox model, net reclassification improvement was 10.4% with maximum intima-media thickness, 9.5% with carotid plaque thickness, and 14.2% with carotid plaque area. It increased to 16.1%, 16.6%, and 16.6% ($P < 0.0001$) by adding measurements from 4 bifurcations: NBP, total

plaque thickness, and total plaque area, respectively.

Conclusions: NBP, total plaque thickness, or total plaque area from both the carotid and common femoral bifurcations provides a better prediction of future ASCVE than measurements from a single site. The results need to be validated in an independent cohort.

■ Praxisrelevanz

Eine Plaque-Messung an mehreren Lokalisationen im Bereich der Karotiden und Femoralgefäßen liefert eine verbesserte Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse und war insbesondere auch der alleinigen Intima-Media-Dickenmessung überlegen.

■ Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy

Tita AT, et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 1781–92.

Abstract

Background: The benefits and safety of the treatment of mild chronic hypertension (blood pressure, $< 160/100$ mmHg) during pregnancy are uncertain. Data are needed on whether a strategy of targeting a blood pressure of less than $140/90$ mmHg reduces the incidence of adverse pregnancy outcomes without compromising fetal growth.

Methods: In this open-label, multicenter, randomized trial, we assigned pregnant women with mild chronic hypertension and singleton fetuses at a gestational age of less than 23 weeks to receive antihypertensive medications recommended for use in pregnancy (active-treatment group) or to receive no such treatment unless severe hypertension (systolic pressure, ≥ 160 mmHg; or diastolic pressure, ≥ 105 mmHg) developed (control group). The primary outcome was a composite of preeclampsia with severe features, medically indicated preterm birth at less than 35 weeks' gestation, placental abruption, or fetal or neonatal death. The safety outcome was small-for-gestational-age birth weight below the 10th percentile for gestational age. Secondary outcomes included composites of serious neonatal or maternal complications, preeclampsia, and preterm birth.

Results: A total of 2408 women were enrolled in the trial. The incidence of a primary-outcome event was lower in the active-treatment group than in the control group (30.2% vs 37.0%), for an adjusted risk ratio of 0.82 (95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.92; $P < 0.001$). The percentage of small-for-gestational-age birth weights below the 10th percentile was 11.2% in the active-treatment group and 10.4% in the control group (adjusted risk ratio, 1.04;

95% CI, 0.82 to 1.31; $P = 0.76$). The incidence of serious maternal complications was 2.1% and 2.8%, respectively (risk ratio, 0.75; 95% CI, 0.45 to 1.26), and the incidence of severe neonatal complications was 2.0% and 2.6% (risk ratio, 0.77; 95% CI, 0.45 to 1.30). The incidence of any preeclampsia in the two groups was 24.4% and 31.1%, respectively (risk ratio, 0.79; 95% CI, 0.69

■ Praxisrelevanz

Der Schwellenwert für den Beginn einer medikamentösen antihypertensiven Behandlung bei schwangeren Frauen ist umstritten und uneinheitlich. Diese Arbeit deutet darauf hin, dass eine antihypertensive Therapie auch in der Schwangerschaft bereits bei moderat erhöhten Blutdruckwerten einen Benefit bringen kann.

to 0.89), and the incidence of preterm birth was 27.5% and 31.4% (risk ratio, 0.87; 95% CI, 0.77 to 0.99).

Conclusions: In pregnant women with mild chronic hypertension, a strategy of

targeting a blood pressure of less than 140/90 mmHg was associated with better pregnancy outcomes than a strategy of reserving treatment only for severe hypertension, with no increase in

the risk of small-for-gestational-age birth weight. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute; CHAP ClinicalTrials.gov number, NCT02299414.).

■ One-year health status outcomes following early invasive and noninvasive treatment in symptomatic peripheral artery disease

Angraal S, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2022 May 17; 101161/CIRCINTERVENTIONS121011506.

doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011506. Online ahead of print.

Abstract

Background: Lifestyle changes and medications are recommended as the first line of treatment for claudication, with revascularization considered for treatment-resistant symptoms, based on patients' preferences. Real-world evidence comparing health status outcomes of early invasive with noninvasive management strategies is lacking.

Methods: In the international multicenter prospective observational PORTRAIT (Patient-Centered Outcomes Related to Treatment Practices in Peripheral Arterial Disease: Investigating Trajectories) registry, disease-specific health status was assessed by the Peripheral Artery Questionnaire in patients with new-onset or worsening claudication at presentation and 3, 6, and 12 months later. One-year health status trajectories were compared by

early revascularization versus noninvasive management on a propensity-matched sample using hierarchical generalized linear models for repeated measures adjusted for baseline health status.

Results: In a propensity-matched sample of 1000 patients (67.4 ± 9.3 years, 62.8% male, and 82.4% White), 297 (29.7%) underwent early revascularization and 703 (70.3%) were managed noninvasively. Over 1 year of follow-up, patients who underwent early invasive management reported significantly higher health status than patients managed noninvasively (interaction term for time and treatment strategy; $P < 0.001$ for all Peripheral Artery Questionnaire domains). The average 1-year change in Peripheral Artery Questionnaire summary scores was

30.8 ± 25.2 in those undergoing early invasive, compared with 16.7 ± 23.4 in those treated noninvasively ($P < 0.001$).

Conclusions: Patients with claudication undergoing early invasive treatment had greater health status improvements over the course of 1 year than those treated noninvasively. These data can be used to support shared decision-making with patients.

■ Praxisrelevanz

Eine frühzeitige, invasive Behandlung könnte den Gesundheitszustand von Claudicatio-Patienten nach einem Jahr mehr verbessern als eine nicht-invasive Behandlung. Es ist jedoch unklar, wie sich dieses Verhältnis langfristig entwickelt.

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

