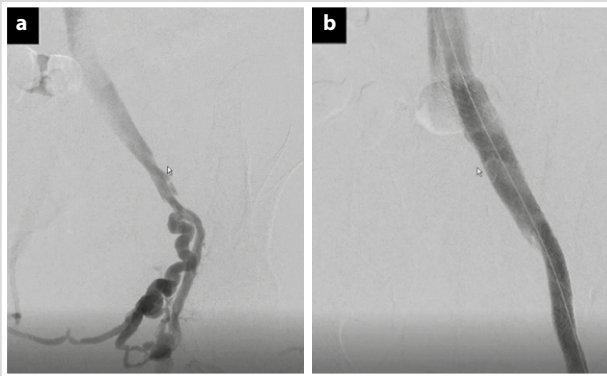


# Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



## **Endovaskuläre Therapie akuter und chronischer Beckenvenenobstruktionen**

M. Lichtenberg

## **Cardiovascular event risk factors among patients with arterial hypertension and extrasystole**

N. Didyk, O. Lysunets, K. Postovitenko, I. Kurylenko, V. Valentiev

## **RUBRIKEN**

**News-Screen**

**Kongressbericht**

Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)



[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

Indexed in  
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

Zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von TVT/LE\*

# ELIQUIS®: WEIL MIR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT\*,1-3 WICHTIG SIND



FÜR MICH  
SELBST

MEINEN  
VATER

MEINE  
FREUNDIN

MEINE  
PATIENT:INNEN

Eliquis®  
Apixaban

\*Bei erwachsenen Patient:innen bietet ELIQUIS® (Apixaban) zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) eine vergleichbar starke Wirksamkeit und signifikant weniger schwere Blutungen vs. Enoxaparin/Warfarin sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE eine signifikant bessere Wirksamkeit und eine vergleichbar niedrige Rate von schweren Blutungen vs. Placebo.<sup>1-3</sup>

**Literaturangaben:** 1. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;369(9):799-808. 2. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;368(8):699-708. 3. ELIQUIS® Fachinformation, aktueller Stand.

**Abkürzungen:** LE – Lungenembolie, TVT – Tiefe Venenthrombose, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, VTE – Venöse Thromboembolie;

In klinischen Studien zu VHF und VTE 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).

**FACHKURZINFORMATION: 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 H<sub>2</sub>O (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  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Stand: 08/2022. 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.

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, [www.bms.com/at](http://www.bms.com/at) (432-AT-2200076, 09/2022) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, [www.pfizer.at](http://www.pfizer.at) (PP-ELI-AUT-0864/09.2022).



Bristol Myers Squibb™



- 5 Brief der Herausgeber**  
M. Brodmann, T. Gary
- 6 Endovaskuläre Therapie akuter und chronischer Beckenvenenobstruktionen**  
M. Lichtenberg
- 11 Cardiovascular event risk factors among patients with arterial hypertension and extrasystole**  
N. Didyk, O. Lysunets, K. Postovitenko, I. Kurylenko, V. Valentiev

## Rubriken

### 21 News-Screen

Kongressbericht

### 23 ESC 2022: „The earlier the better“ – Das neue LDL-C-Paradigma

**Titelbild:** Chronischer Verschluss der linken Beckenvenenstrombahn bei einem 28-jährigen Patienten. Postthrombotisches Syndrom mit venöser Claudicatio. Nach erfolgreicher Rekanalisation und Implantation von zwei Beyond-Venenstents vollständig wiedereröffnete Beckenvenenstrombahn. Aus M. Lichtenberg, Endovaskuläre Therapie akuter und chronischer Beckenvenenobstruktionen, Abb. 1, S. 9.

## Impressum

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

### Herausgeber/Chefredaktion:

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

### Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

**Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

**Verlagsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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



# Venovo™

## Venous Stent System

**Proven long-term results backed by 3-year data.<sup>1</sup>**

The Venovo™ Venous Stent was developed in close collaboration with iliofemoral vein clinicians. It offers radial strength, pressure strength and flexibility – without compromising placement accuracy and is available in a wide range of sizes.

### Patency rate

**93.6%**

Primary patency in non-thrombotic lesions at 36 months<sup>1</sup>

**70.0%**

Primary patency in post-thrombotic lesions at 36 months<sup>1</sup>

**11.9%**

TRL Rate at 36 months<sup>1</sup>

### Product performance

**100%**

Placement accuracy and lesion coverage

**Zero**

Stent fractures through 36 months

**Zero**

stent migrations through 36 months

### VCSS Leg pain score at 36 months (ITT Subjects). sustained pain reduction at 36 months



Reference

<sup>1</sup> Reference is an English-language study titled "The VENOVO™ Venous Stent Study for Treatment of Iliofemoral Occlusive Disease (VERNACULAR)."

The Venovo™ Venous Stent System was studied in the global VERNACULAR clinical trial, which was a prospective, multi-center, non-randomized, single-arm study of 170 patients. The primary effectiveness endpoint of the study was primary patency (PP) at 12 months post-index procedure. Patients who received a Venovo™ Venous Stent had a weighted PP rate of 88.3%, demonstrating a statistically significant difference from a literature-derived performance goal (PG) of 74%, with an 81.3% PP rate for subjects with post-thrombotic syndrome and 96.9% PP rate for subjects with non-thrombotic iliac vein lesions. The primary safety endpoint was freedom from major adverse events (MAE) through 30 days post-index procedure. Freedom from MAE was 93.5%, demonstrating a statistically significant difference from a literature-derived PG of 89%. Secondary endpoints included acute technical success, Quality of Life (QoL) assessment, Venous Clinical Severity Score (VCSS – Pain score) and stent fractures. Results demonstrated 100% acute technical success, defined as successful deployment of stent(s) to intended target with adequate lesion coverage as assessed by the Investigator at the time of the index procedure. At the 36-month follow-up, the CIVIQ-20 assessment demonstrated a change from baseline in the total study population of -16.8 with 95% confidence interval of -20.07 to -13.54 (P<.0001) and for the VCSS Pain score, a change from baseline in the total population of -1.9 with 95% confidence interval of -1.95 to -1.66 (P<.0001).of -1.9. Stents were evaluated at the 36-month follow-up for fracture analysis. An anteroposterior and lateral x-ray for each evaluated stent were sent to an independent core lab for analysis. 98 subjects' x-rays were analyzed and no stent fractures were reported. Missing x-ray analyses were recorded as protocol deviations. VERNACULAR Clinical Study. Data on File. Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ.

**Germany** BD · Wachhausstr. 6 · 76227 Karlsruhe · t: +49 721 9445 124 · f: +49 721 9445 100  
**Austria** BD · Rinnböckstr. 3 · 1030 Wien · t: +43 1 4949 130 · f: +43 1 4949 130 30  
**switzerland** BD · Binningerstr. 94 · 4123 Allschwil · t: +41 61 48522 99 · f: +41 61 48522 15

[bd.com](http://bd.com) · [lp.bd.com/venovo](http://lp.bd.com/venovo)

BD, the BD Logo and Venovo are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. Illustrations by Mike Austin. ©2022 BD. All rights reserved. BD-72670 (10/2022) GSA-EN

CE  
2797





# Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD  
Dr. Th. Gary

*Liebe Kolleginnen und Kollegen,*

wir dürfen Ihnen wiederum eine spannende Ausgabe unserer Zeitschrift vorstellen.

**Dr. Michael Lichtenberg**, einer der großen internationalen Experten in der endovaskulären Therapie der venösen Thromboembolie, führt die neuen Therapieoptionen sowohl in der akuten als auch chronischen Form der Venenthrombosen aus.

Dies ist ein neues, sich sehr stark entwickelndes Feld in der Therapie der venösen Thromboembolie, ein großer Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkt. Daher ist es vor allem extrem wichtig, die Indikationen klar abzustecken und Interventionen vor allem in Zentren durchzuführen, die eine dementsprechende Expertise haben.

Eine interessante Publikation wurde von Kollegen aus der Ukraine eingereicht (**N. Didyk, et al.**), die die Prävalenz von Bluthochdruck und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen, einschließlich Extrasystolen untersucht. Es wurde hier vor allem eine Analyse der Auswirkungen bekannter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse auf diese Pathologie untersucht, um weitere Präventionsmaßnahmen für Komplikationen und Mortalität in diesem Patientenkollektiv zu entwickeln.

Der Kongressbericht vom **ESC 2022** beleuchtet ein ebendort ausgiebig im Fokus gestandenes Thema: die Lipidzielwertoptimierung, vor allem durch die derzeit innovativen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten.

*Viel Freude beim Lesen wünschen  
Marianne Brodmann und Thomas Gary*

## Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz  
Thomas Gary, Graz

## Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

## Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien  
Martin Banyai, Luzern  
Iris Baumgartner, Bern  
Barbara Binder, Graz  
Robert Bucek, Wien  
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien  
Gustav Fraedrich, Innsbruck  
Markus Haumer, 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

# Endovaskuläre Therapie akuter und chronischer Beckenvenenobstruktionen

M. Lichtenberg

**Kurzfassung:** Die endovaskuläre Therapie von iliofemorale Thrombosen wird in nationalen und internationalen Leitlinien bei jungen Patienten zur Vermeidung eines postthrombotischen Syndroms empfohlen. Zur Therapie stehen die endovaskuläre lokale Lysetherapie sowie pharmakomechanische oder rein mechanisch durchgeführte Techniken zur Verfügung.

Die endovaskuläre Therapie von chronischen Vena-cava-inferior- und Beckenvenenverschlüssen stellt eine effektive Therapie bei Patienten dar, die unter einem postthrombotischen Syndrom leiden. Spezielle Rekanalisationstechniken sowie dedizierte venöse Stents sind dabei Voraussetzungen, um eine effektive Langzeitoffenheitsrate zu erreichen.

**Schlüsselwörter:** Post-thrombotisches Syndrom, Kompressionssyndrom, akute Beckenvenenthrombose, Venenstent, Rekanalisation

**Abstract: Endovascular therapy of acute and chronic pelvic vein obstructions.** Deep vein thrombosis (DVT) is associated with a high-cost burden for health care systems because of secondary cost intensive complications like pulmonary embolism and especially the post-thrombotic syndrome (PTS). The current standard therapy of anticoagulation for DVT therapy has not changed through the years leaving patients especially with iliofemoral vein thrombus on a high-risk situation for developing PTS.

Current study situation for endovascular treatment of iliofemoral DVT treatment gives a rationale for active thrombus removal using catheter directed therapy (CDT) or pharmacomechanical thrombectomy (PMT) which improves valvular vein function and luminal patency reducing the potential complication of PTS. For patients with chronic obstruction of the iliac vein system dedicated venous stents and recanalization techniques are today available. **Z Gefäßmed 2022; 19 (4): 6–10.**

**Key words:** chronic venous disease, post thrombotic syndrome, acute iliofemoral deep vein thrombosis, venous stent, compression syndrome

## ■ Einleitung

Die Inzidenz der akuten tiefen Venenthrombose (TVT) beträgt in Westeuropa ca. 1/1000 Einwohner pro Jahr [1]. Je nach Lokalisation und Ausdehnung der TVT entwickeln 20–83 % der Patienten trotz optimaler konservativer Therapie bestehend aus einer Kompressions- und Antikoagulationstherapie ein postthrombotisches Syndrom (PTS) [1, 2]. In ca. 40 % der TVT-Fälle sind die iliofemorale Venen betroffen [3], deren spontane Rekanalisation in ca. 70 % der Fälle unter einer Antikoagulationstherapie nicht suffizient ist [4].

Die unvollständige Rekanalisation der Beckenvenenstrombahn führt zu einer persistierenden, hämodynamisch relevanten Ausstromobstruktion mit daraus resultierender sekundärer Klappeninsuffizienz der Leitvenen, später häufig auch der Stammvenen der betroffenen unteren Extremität. Die klinischen Symptome reichen von der venösen Claudicatio mit oder ohne Beinschwellung bis hin zur venösen Ulzeration.

Die weit verbreitete Annahme, eine angepasste und konsequent durchgeführte Kompressionstherapie könne den Krankheitsprozess eines PTS grundsätzlich aufhalten, wurde in einer randomisierten Studie widerlegt [5]. Das hat auch dazu geführt, dass die Kompressionstherapie bei akuter TVT in den ACCP-Guidelines [6] nicht mehr als routinemäßige Behandlungsempfehlung aufgeführt wird. Endovaskuläre venöse Rekanalisationsverfahren stehen aus diesen Gründen heute in Zentren zur Verfügung, um akute und chronische Beckenvenenobstruktionen zu therapieren.

## ■ Pathophysiologie des postthrombotischen Syndroms (PTS)

Die nach einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) durch unzureichende Auflösung von Thromben verbleibende Obstruktion mit erhöhtem Ausflusswiderstand führt zu einer venösen Hypertonie [7, 8]. Dieser erhöhte venöse Druck wird in die Kapillaren der unteren Extremität fortgeleitet, welche dilatieren und eine verstärkte Permeabilität aufweisen. Dies resultiert klinisch in Ödemen, lokalen Inflamationsprozessen und Hyperpigmentation durch Hämosiderinablagerung und somit letztendlich zu den typischen Hautveränderungen (Lipodermatosklerose) bis hin zu venösen Ulzerationen. Die venöse Hypertonie führt ferner zur Distension der tiefen Venen mit Zunahme der Klappeninsuffizienz, welche über die Perforansvenen auch auf das oberflächliche Venensystem fortgeleitet wird und zu einer sekundären Varikosis führen kann. Nach heutigen Erkenntnissen tragen proximale Stenosen oder Verschlüsse mehr zur Entstehung des venösen Hypertonus und eines PTS bei als der primäre venöse Reflux im epifaszialen Venensystem.

Bekannte prädisponierende Faktoren können die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms fördern. Dazu zählen insbesondere:

- rezidivierende TVT-Ereignisse in der Vergangenheit,
- Alter,
- Übergewicht,
- mangelnde Therapiecompliance.

## ■ Venöse Kompressionssyndrome

Das bekannteste venöse Kompressionssyndrom im iliakalen Stromgebiet stellt das May-Thurner-Syndrom dar, wobei die proximale linksseitige Vena iliaca communis eine Kompression zwischen dem 5. Lendenwirbelkörper und der rechten A. iliaca communis erfährt. Schon 1851 beschrieb R. Virchow diese Form einer venösen Kompression, wobei er bereits die Feststellung machte, dass eine linksseitige tiefe Beinvenen-

Aus dem Klinikum Hochsauerland, Arnsberg, Deutschland  
Eingelangt und angenommen am 01.11.2022

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Michael Lichtenberg, Angiologie – Chefarzt,  
Klinikum Hochsauerland GmbH, D-59759 Arnsberg, Stolte Ley 5;  
E-Mail: M.Lichtenberg@klinikum-hochsauerland.de

thrombose ca. 5× häufiger auftritt als eine rechtsseitige [9]. Im Jahre 1957 veröffentlichten die beiden Pathologen May und Turner eine detaillierte anatomische Beschreibung dieser Pathologie [10]. Cockett und Thomas führten die von May und Turner beschriebene Analyse fort und stellten eine eindeutige klinische Korrelation zwischen der beschriebenen venösen Kompression und einem postthrombotischen Syndrom fest [11]. Das May-Thurner-Syndrom und Cockett-Syndrom sind somit synonyme Begriffe für dieselbe venöse Kompressionspathologie. Klinisch kann das Kompressionssyndrom meist jahrelang unauffällig bleiben, bis es durch meist äußere und innere Umstände (z. B. Trauma, Bettlägerigkeit, erworbene Erkrankungen) symptomatisch wird, z. B. in Form einer iliofemoralen Thrombose.

Die Bedeutung der venösen Kompression bei Patienten mit einer iliofemoralen Thrombose stellten Oguzkurt et al. [12] in einer Arbeit an 34 Patienten heraus, die mit einer entsprechenden TVT zur weiteren Diagnostik eine CT-Untersuchung erhielten. 23 der 34 Patienten (68 %) wiesen eine mindestens 70 %-Stenose der Vena iliaca communis im Sinne eines May-Thurner-Syndroms auf. Die über Jahre bestehende mechanische Alteration der Vena iliaca communis links kann im Verlauf zu ausgeprägten Gefäßwandverdickungen, Stenosen, Narbenbildung, einer lokalen Thrombusbildung und einer Septierung in diesem Venensegment führen. Symptomatische Patienten fallen häufig mit einer einseitigen Beinschwellung, abdominellen und Leistenschmerzen, einer venösen Claudicatio oder einer sekundären chronisch venösen Insuffizienz auf. Neben anatomisch bedingten venösen Kompressionssyndromen existieren noch weitere Gründe (externe Kompression durch Tumore, Lymphozelen, retroperitoneale Fibrose oder arterielle Aneurysmen), die zu einer akuten oder chronisch venösen Ausflussobstruktion führen können.

Patienten mit klinischer Symptomatik gemäß CEAP-Klassifikation 3–6 kann eine Revaskularisationstherapie bei Nachweis einer hämodynamisch relevanten Beckenvenenstenose angeboten werden. Neben der CEAP-Klassifikation ermöglichen heutzutage der VCSS-Score, der CIVIQ-20-Score, der VEINES-QoL-Score und der Villalta-Score eine wesentlich bessere Klassifizierung objektiver und subjektiver venöser Beschwerden bei chronisch venösen Erkrankungen. Diese Scores sollten auch als Standard zur Nachuntersuchung von endovaskulär behandelten Patienten verwendet werden, um den klinischen Verlauf zu beurteilen.

Iliokavale Obstruktionen und die damit einhergehenden pathologischen Veränderungen können mittels MR-Venographie (MR-V) und CT-Venographie (CT-V) dargestellt werden [13, 14]. Beide Verfahren eignen sich dazu, insbesondere zugrunde liegende Kompressionspathologien wie ein May-Thurner-Syndrom sicher zu erkennen. Da in ca. 80 % der iliofemoralen Thrombosefälle eine iliakale hämodynamisch relevante Obstruktion zu finden ist, sollte vor einer invasiven Therapie bevorzugt eine MR-V (insbesondere bei jungen Patienten) zur Diagnostik eingesetzt werden [12, 15, 16].

### DSA – Phlebographie

Eine akkurate Diameteranalyse einer Beckenvene oder einer venösen Obstruktion kann mittels DSA schwierig sein. Grö-

ßeneinflüsse, unterschiedliche venöse Füllungszustände, atemmodulierter Diameter und der Venenwandaufbau sind dafür verantwortlich, dass sich die Beckenvene elliptisch darstellt. Diese Form kann eine Läsionsidentifizierung oder eine Quantifizierung einer Stenose schwierig machen. Dies kann dazu führen, dass bei einer parallelen Verlaufsachse der Läsion und des eingestellten Angiographiewinkels selbst eine hochgradige Stenose nicht diagnostiziert werden kann bzw. übersehen wird. Aus diesem Grund sollten neben einer a. p.-Aufnahme noch mindestens zwei angulierte Darstellungen (> 30 ° LAO und RAO) erfolgen. Auf eine ausreichende Kontrastmittelfüllung durch eine großlumige Zugangsschleuse (8–10 F) mit hochmolekularem Kontrastmittel, sowie Durchführung der DSA bei Atemstillstand sollte geachtet werden. Ein Blasenkatheter verhindert im Verlauf der Untersuchung oder der Revaskularisationsprozedur, dass eine kontrastmittelgefüllte Blase die Beckenvenenstrombahn insbesondere bei angulierten Aufnahmen verdeckt. Aszendierende (lumbale) venöse Kollateralen, Kollateralen des Interna-Stromgebietes zur kontralateralen Beckenvene, als auch die Darstellung einer „Spontan-Palma“-Kollaterale sind dringende Hinweise für das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Beckenvenenobstruktion.

### Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Gegenüber der Standard-DSA zur Evaluierung einer venösen Obstruktion oder Läsion bietet der IVUS die Möglichkeit, nicht nur eine Diameterreduktion zu erkennen, sondern die wesentlich bedeutsame Flächenreduktion zu bestimmen. Dies zeigte insbesondere die gerade veröffentlichte VIRTUS-Studie („feasibility study“) beim Einsatz des VICI-Venous Stent [17]. Durch die standardmäßige Verwendung des IVUS konnte eine wesentlich akkuratere Läsionsanalyse vorgenommen (Vermeidung falsch negativer Befunde) und insbesondere ein Stent-oversizing vermieden werden. Zudem konnte durch den standardmäßig geforderten IVUS nach Stentimplantation eine Residualstenose wesentlich häufiger identifiziert und ggf. nachdilatiert werden.

Die 2016 veröffentlichte VIDIO-Studie (Venography versus intravascular ultrasound for diagnosis iliofemoral vein occlusive disease) [18] zeigte in einer prospektiven multizentrischen Studie den Vorteil der IVUS-Diagnostik gegenüber der Standard-Venographie. Der IVUS detektierte in 63 Segmenten (21 %) eine signifikante Stenose, die in der Venographie nicht nachvollziehbar war. Zudem lag der ausgemessene Stenosegrad 11 % höher als in der korrespondierenden Venographie. Durch die IVUS-Analyse wurde bei 60 der 100 Patienten der Behandlungsplan geändert und eine anschließende Stentimplantation durchgeführt.

### ■ Endovaskuläre Therapie der akuten iliofemoralen Thrombose

Die unter konservativer Therapie häufig unzureichende Rekanalisation der Venenstrombahn führt zu einer persistierenden, hämodynamisch relevanten Ausstromobstruktion mit sekundären Komplikationen. So ist es naheliegend, kausale Maßnahmen einer Thrombusbeseitigung zu etablieren, die einer Klappenschädigung und damit einem PTS entgegenwirken. Während der letzten Jahre wurde insbesondere durch die pharmakomechanische und mechanische Thrombektomie



mittels Fallreportagen, Single- und Multicenterregisterstudien, randomisierter kontrollierter Studien und Meta-Analysen eine breite und ausreichende Evidenzsituation geschaffen, um diese Verfahren in die nationalen und internationalen Leitlinien aufzunehmen. Die Leitlinien kommen zu der Aussage, dass eine frühe thrombusbeseitigende Maßnahme bei iliofemoraler Thrombose das Auftreten eines PTS in seiner Häufigkeit und Schwere reduzieren kann [19]. Dazu gehört die Anwendung bei jungen und mobilen Patienten mit Symptomen < 14 Tagen, einer Lebenserwartung > 1 Jahr und einem geringen Blutungsrisiko.

Die Therapie sollte spezialisierten Zentren mit ausreichenden Erfahrungen und Mindestmengen in diesen Techniken vorbehalten sein.

## ■ Therapie der chronischen Beckenvenenobstruktion

Präoperativ sind folgende Ausdehnungen der chronisch venösen Obstruktion zu differenzieren:

- 1) Chronisch venöse Obstruktion ohne Beteiligung der Vena femoralis communis
- 2) Chronisch venöse Obstruktion mit Beteiligung der Vena femoralis communis

Diese Einteilung ist therapierelevant. Die erste Gruppe kann ausschließlich endovaskulär therapiert werden, bei der zweiten Gruppe ist eventuell ein Hybridverfahren notwendig.

Die venöse Dilatation und Stent-Implantation ist schmerzhaft und kann je nach Befund unter Umständen einige Zeit in Anspruch nehmen. Der Eingriff in Lokalanästhesie sollte nur Patienten mit umschriebenen Stenosen im iliakalen Be-

reich, z. B. bei May-Thurner-Syndrom, vorbehalten bleiben. Ansonsten empfiehlt sich eine Allgemeinanästhesie. Als Zugang zur iliofemorale und kavalen Rekanalisation eignen sich die Vena femoralis communis, Vena femoralis, Vena poplitea, Vena jugularis (rechts) sowie Vena femoralis kontralateral. Als *Ultima Ratio* können auch die Vena saphena magna und die Vena femoralis profunda als Zugangsweg benutzt werden.

Es erfolgt eine sonographisch gesteuerte Punktion der Vene. Nach Einführen einer Gefäßschleuse in Seldinger-Technik können die Stenose oder der Verschluss mithilfe von verschiedenen Drähten und Kathetern passiert werden. Nach der Drahtpassage werden die Engstelle oder der Verschluss mit einem großlumigen Ballon dilatiert. Die Vene sollte mindestens bis zum Durchmesser des geplanten Stents vordilatiert werden. Nach Implantation eines speziellen Venenstents wird eine Nachdilatation durchgeführt. Die Stent-PTA sollte vom gesunden zum gesunden Segment durchgeführt werden, d. h., das gesamte postthrombotisch veränderte Venensegment wird mittels Stent-PTA versorgt. Eine Engstelle in der Vena iliaca communis sollte stets überstentet werden. Dabei sollte eine zu weite Implantation des Stents in die Vena cava inferior vermieden werden. Eine Kontrollphlebographie in zwei Ebenen ist obligat. Nach erfolgreicher Rekanalisation kommt es zu einem zügigen KM-Abstrom über die gestentete Iliakalstrombahn. Kollateralen sollten nicht mehr zur Darstellung kommen [20].

Trotz erfolgreicher iliakaler Stent-PTA sind thrombotische Frühverschlüsse nahezu unvermeidbar, wenn kein suffizienter Einstrom aus der Vena femoralis, profunda und/oder Vena saphena magna besteht. Bei einer Beteiligung der Vena femoralis communis und somit deutlich eingeschränktem Einstrom kann eine AV-Fistelanlage oder Endophlebektomie notwendig werden, die entweder als Hybridverfahren während der endovaskulären Revaskularisation oder unmittelbar im Anschluss durchgeführt werden kann.

## Venöse Stents

Zunächst wurden zur Rekanalisation der venösen Iliakalstrombahn dieselben Stents verwendet, welche auch bei der arteriellen Stent-PTA im Gebrauch sind. Die Stent-PTA einer postthrombotisch veränderten Vene mit intraluminaler Vernarbung und häufig auch externer Kompression ist jedoch nicht mit einer arteriellen Stent-PTA bei Vorliegen einer Arteriosklerose vergleichbar. Daher werden an die Stents für die venöse Rekanalisation besondere Ansprüche gestellt, sodass speziell für die Iliakalvenenintervention spezielle Stents entwickelt wurden (Tab. 1):

1. Der Durchmesser der Venen ist größer als der Durchmesser der entsprechenden Arterien. Für die venöse iliakale Rekanalisation werden Stents mit einem Durchmesser von 12–18 mm verwendet.

**Tabelle 1:** Zugelassene Venenstents und deren Studien.

| Name           | Hersteller        | Diameter-Länge        | Material                             | Studien/Literaturbeispiele                          |
|----------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Zilver Vena    | Cook              | 14–16 mm<br>60–140 mm | Nitinol                              | <b>VIVO-EU Study</b> [21]                           |
| sinus-Venous   | Optimed           | 10–18 mm<br>60–150 mm | Nitinol                              | de Wolf MA, et al. [22]                             |
| sinus-Obliquus | Optimed           | 14–16 mm<br>80–150 mm | Nitinol<br>(abgeschrägt)             | Lichtenberg M, et al. [23]                          |
| sinus-XL Flex  | Optimed           | 14–24 mm<br>40–160 mm | Nitinol                              |                                                     |
| sinus-XL       | Optimed           | 16–36 mm<br>30–100 mm | Nitinol                              |                                                     |
| Vici           | Boston Scientific | 12–16 mm<br>60–120 mm | Nitinol („closed cell design stent“) | <b>VIRTUS-Trial</b> [24]                            |
| Venovo         | BD Bard           | 10–20 mm<br>40–160 mm | Nitinol                              | <b>Vernacular-Trial</b> [25, 26]                    |
| Abre           | Medtronic         | 10–20 mm<br>40–150 mm | Nitinol                              | <b>ABRE-Trial</b> [27]                              |
| Blueflow       | plusmedica        | 12–16 mm<br>60–150 mm | Nitinol<br>(gewebt)                  | <b>Blueflow registry</b> Lichtenberg M, et al. [28] |
| Beyond         | Bentley           | 10–18 mm<br>60–150 mm | Nitinol                              | Beyond Venous PMCF-Studie: noch nicht abgeschlossen |



**Abbildung 1 (a-b):** Chronischer Verschluss der linken Beckenvenenstrombahn bei einem 28-jährigen Patienten. Postthrombotisches Syndrom mit venöser Claudicatio. Nach erfolgreicher Rekanalisation und Implantation von zwei Beyond-Venenstents vollständig wiedereröffnete Beckenvenenstrombahn.

- Die Länge der postthrombotischen Läsionen ist zumeist sehr ausgedehnt, sodass längere Stents benötigt werden. Die Verwendung mehrerer überlappender Stents löst dieses Problem nicht suffizient, weil dadurch die notwendige Flexibilität reduziert wird.
- Die postthrombotischen Venen sind oft langstreckig vernarbt, darüber hinaus kann zusätzlich eine externe Kompression vorliegen, wie z. B. beim May-Thurner-Syndrom. Daher werden Stents mit einer hohen Radialkraft benötigt.
- Bei der venösen Rekanalisation sind Stents mit hoher Flexibilität erforderlich, die sich dem anatomischen Verlauf der Venen auch bei Bewegung anpassen – und nicht umgekehrt. Insbesondere im Bereich der Iliakalbifurkation, am Übergang der Vena iliaca externa zur Vena iliaca communis, ist im Sitzen die höchste Angulation (bis 90 °) zu verzeichnen.

Zusammenfassend weisen speziell für das venöse System zugelassene Stents eine hohe Flexibilität und eine starke Radialkraft auf [29] (Abb. 1).

### Antikoagulation

Postinterventionell wird die perinterventionell begonnene therapeutische Antikoagulation in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Pathologie fortgeführt. Bei nicht thrombotisch bedingten Iliakalvenenstenosen (May-Thurner-Syndrom) reicht in der Regel eine Antikoagulation für 3 Monate. Langstreckige Rekanalisationen im Rahmen eines postthrombotischen Syndroms sollten mindestens 12 Monate antikoaguliert werden, ggf. im Anschluss mit einer reduzierten Erhaltungsdosis.

Bei Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wird ein INR-Wert von 2,5–3,5 angestrebt. Bei Unterschreiten des unteren Grenzwertes wird die zusätzliche Gabe von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis empfohlen. Zunehmend kommen die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) zum Einsatz, hierfür liegen aber noch keine ausreichenden Erfahrungen vor [30].

### Interessenkonflikt

Keiner.

### Literatur:

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107 (23 Suppl 1): I4–8.
- Akesson H, Brudin L, Dahlstrom JA, et al. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 43–8.
- Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2777–80.
- Plate G, Akesson H, Einarsson E, et al. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 483–9.
- Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880–8.
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; 160: e545–e608.
- S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Aktueller Stand: 10. Oktober 2015. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>.
- Meissner M, Glociczki P, Comerota A, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical practice guidelines of the society for vascular surgery and the american venous forum. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1449–62.
- Virchow R. Über die Erweiterung kleiner Gefäße. *Arch Path Anat* 1851; 3: 427.
- May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957; 8: 419–26.
- Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg* 1965; 52: 816–21.
- Oguzkurt L, Ozkan U, Ulusuan S, et al. Compression of the left common iliac vein in asymptomatic subjects and patients with left iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 366–70.
- Chung JW, Yoon CJ, Jung SI, et al. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 249–56.
- Fraser DG, Moody AR, Martel A, Morgan PS. Re-evaluation of iliac compression syndrome using magnetic resonance imaging in patients with acute deep venous thromboses. *J Vasc Surg* 2004; 40: 604–61.
- McDermott S, Oliveira G, Ergul E, et al. May-Thurner syndrome: can it be diagnosed by a single MR venography study? *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 44–8.
- Arnoldussen CW, de Graaf R, Wittens CH, de Haan MW. Value of magnetic resonance venography and computed tomographic venography in lower extremity chronic venous disease. *Plebology* 2013; 28 (Suppl 1): 169–75.
- Black S. Oral presentation. VIVA conference 2016, 18.–22. September 2016, Las Vegas, USA.
- Gagne PJ, Tahara RW, Fastabend CP, et al. Venography versus intravascular ultrasound for diagnosing and treating iliofemoral vein obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5: 678–87.
- Vedantham S, Desai KR, Weinberg I, et al. Society of interventional radiology position statement on the endovascular management of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2022; Epub ahead of print.
- de Graaf R, Arnoldussen C, Wittens CH. Stenting for chronic venous obstructions a new era. *Phlebology* 2013; 28 (Suppl 1): 117–22.
- O'Sullivan GJ, Karunantithy N, Binkert CA, et al. One year outcomes of the VIVO-EU study of treatment of symptomatic iliofemoral outflow obstruction with the Silver Vena Venous Self-Expanding Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44: 1930–6.
- de Wolf MA, de Graaf R, Kurstjens RL, et al. Short-term clinical experience with a dedicated venous nitinol stent: Initial results with the sinus-venous stent. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 518–26.
- Lichtenberg M, Breuckmann F, Stahlhoff WF, et al. Placement of closed-cell designed venous stents in a mixed cohort of patients with chronic venous outflow obstructions – short-term safety, patency, and clinical outcomes. *Vasa* 2018; 47: 475–81.

24. Razavi M, Black S, Gagne P, et al. Pivotal study of endovenous stent placement for symptomatic iliofemoral venous obstruction. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e008268.
25. Dake M, O'Sullivan G, Shammash NW, et al. VERNACULAR Trial Investigators. Three-year results from the Venovo Venous Stent Study for the treatment of iliac and femoral vein obstruction. *Cardiovasc Interv Radiol* 2021; 44: 1918–29.
26. Lichtenberg MKW, Stahlhoff WF, Stahlhoff, et al. Venovo venous stent for treatment of non-thrombotic or post-thrombotic iliac vein lesions – long-term efficacy and safety results from the Arnsberg venous registry. *Vasa* 2021; 50: 52–8.
27. Murphy E, Gibson K, Sapoval M, et al. Pivotal study evaluating the safety and effectiveness of the abre venous self-expanding stent system in patients with symptomatic iliofemoral venous outflow obstruction. *Circ Cardiovasc Interv* 2022; 15: e010960.
28. Lichtenberg M, Stahlhoff S, Özkapi A. Braided nitinol stent for chronic iliofemoral venous disease – the real-world BLUEFLOW registry. *Vasa* 2021; 50: 372–7.
29. de Graaf R, de Wolf M, Sailer AM, et al. Iliacaval confluence stenting for chronic venous obstructions. *Cardiovasc Interv Radiol* 2015; 38: 1198–204.
30. Jalaie H, Arnoldussen C, Barbati M, et al. What predicts outcome after recanalization of chronic venous obstruction: hemodynamic factors, stent geometry, patient selection, anticoagulation or other factors? *Phlebology* 2014; 29 (1 Suppl): 97–103.

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 23 und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

**Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.**  
**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie. Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung. Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14. **Stand der Information:** Juni 2022. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



# Cardiovascular event risk factors among patients with arterial hypertension and extrasystole

N. Didyk<sup>1</sup>, O. Lysunets<sup>2</sup>, K. Postovitenko<sup>3</sup>, I. Kurylenko<sup>4</sup>, V. Valentiev<sup>5</sup>

**Abstract:** The prevalence of hypertension and associated cardiac arrhythmias, including extrasystoles, leads to a more detailed study and analysis of the impact of known risk factors for cardiovascular events on this pathology to develop further preventive measures for complications and mortality. A total of 120 patients with stage 2 hypertension and extrasystole and 30 patients with stage 2 hypertension without signs of extrasystole were examined. 54 patients diagnosed with stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole formed the first, 40 the second, and 26 the third clinical study group. The results of the study showed the predominance of stage 2 hypertension of the II–III grade and extrasystole among female patients. It was revealed that the influence of the risk factor for the development of cardiovascular events, the age factor, in patients of the third clinical group is 92.3% and the total risk indicator is significantly higher. High pulse pressure as a risk factor was registered in 13 patients (43.3%) of the control group and in 22 patients (40.7%) of the first clinical study group, which suggests different mechanisms of arrhythmogenesis of supraventricular and ventricular extrasystoles in patients with stage 2 hypertension, as the results of 21 patients (52.5%) of the second and 19 patients (73.1%) of the third clinical study group had no statistical significance. The age factor and the factor of registering a high level of pulse blood pressure should be considered as a component of the pathogenesis of topical variants of extrasystole in combination with stage

2 hypertension, considering their influence when developing prophylactic recommendations for the prevention of stage 2 hypertension and extrasystole in people of different ages.

**Key words:** arrhythmia, pulse blood pressure, gender factor, mortality of the population, prevention.

**Kurzfassung: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Extrasystolen.** Die Prävalenz von Bluthochdruck und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen, einschließlich Extrasystolen, führt zu einer detaillierteren Untersuchung und Analyse der Auswirkungen bekannter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse auf diese Pathologie, um weitere Präventionsmaßnahmen für Komplikationen und Mortalität zu entwickeln.

Insgesamt wurden 120 Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 und Extrasystolen und 30 Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 ohne Zeichen einer Extrasystole untersucht. 54 Patienten mit diagnostizierter Hypertonie im Stadium 2 und supraventrikulärer Extrasystole bildeten die erste, 40 (mit ventrikulärer Extrasystole) die zweite und 26 (mit supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen) die dritte klinische Studiengruppe. Alle Patienten wurden einer allgemeinen klinischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Untersuchung, einem 24h-EKG und einer täglichen Überwachung des Blutdrucks unterzogen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten das Vorherrschen von Bluthochdruck Grad II–III und Extrasystolen im Stadium 2 bei weiblichen Patienten. Es zeigte sich, dass der Einfluss des Risikofaktors für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse, des Altersfaktors, bei Patienten der dritten klinischen Gruppe 92,3 % beträgt und der Gesamtrisikoindektor signifikant höher ist (durchschnittlicher Score 4,1 vs. 5,0). Hoher Pulsdruck als Risikofaktor wurde bei 13 Patienten (43,3 %) der Kontrollgruppe und bei 22 Patienten (40,7 %) der ersten klinischen Studiengruppe registriert, was auf unterschiedliche Mechanismen der Arrhythmogenese von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen bei Patienten mit Hypertonie-Stadium 2 hindeutet, da die Ergebnisse von 21 Patienten (52,5 %) der zweiten und 19 Patienten (73,1 %) der dritten klinischen Studiengruppe keine statistische Signifikanz hatten.

Der Altersfaktor und der Faktor der Registrierung eines hohen Puls-Blutdrucks sollten als eine Komponente der Pathogenese von topischen Varianten der Extrasystole in Kombination mit Hypertonie im Stadium 2 berücksichtigt werden, um ihren Einfluss bei der Entwicklung von prophylaktischen Empfehlungen zur Prävention von Hypertonie im Stadium 2 und Extrasystole bei Menschen unterschiedlichen Alters zu berücksichtigen. **Z Gefäßmed 2022; 19 (4): 11–20.**

**Schlüsselwörter:** Arrhythmie, Puls-Blutdruck, Geschlecht, Sterblichkeit der Bevölkerung, Prävention

## ■ Introduction

Today, the prevention of complications of hypertension and cardiac arrhythmias, particularly extrasystoles, continues to be a topical and understudied issue both academically and clinically. After all, arterial hypertension and cardiac rhythm disturbances continue to occupy leading positions in the structure of overall mortality and disability of the population of Europe and America. Hypertension is a clinical and social problem. The association between the level of systolic blood pressure and its complications, in particular, ischemic stroke in hypertensive patients, has been demonstrated in the elderly [1]. Thus, regarding the detection of arterial hypertension as a predictor of disability in the population, the age-standardised indicator of disability-adjusted life years (DALYs) as of 2017 was high

blood pressure in four global geographical regions: Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia; North Africa and the Middle East; South Asia; South-East Asia, East Asia, and Oceania [2].

As of 2019, hypertension and cardiac rhythm disorders are leading causes of death in both Ukraine and the world. According to the results of „Global Burden of Disease (GBD)“, which determines the severity of health problems among the population in 195 countries, including Ukraine, which is comparative and covers 286 causes of death, 369 diseases and injuries and 87 risk factors in 204 countries and territories, since 1990 (the study is a systematic scientific effort to quantify health loss from diseases, injuries and risks by age, gender in time dynamics and is coordinated by the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), the global rise in cardiovascular disease cases from 271 million in 1990 to 523 million in 2019 with a corresponding increase in deaths from 12.1 million in 1990 to 18.6 million in 2019 is determined (Roth et al., 2020). In the global community, particularly in India, arterial hypertension is more commonly diagnosed in males over 30 years of age who are overweight and have a high material standard of living [3].

Received: April 19, 2022; accepted: July 16, 2022

From the <sup>1</sup>Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, the <sup>2</sup>Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, the <sup>3</sup>Department of Physical and Rehabilitation Medicine, the <sup>4</sup>Research Institute for Rehabilitation of Persons with Disabilities (Educational and Scientific Medical Complex) and the <sup>5</sup>Faculty of Medicine No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

**Correspondence to:** Natalia Didyk, Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, 21018, 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine; e-mail: nat.didyk@yahoo.com

In Ukraine, the most common causes of mortality are diseases of the digestive system with 64.3% of cases, neoplasms with 14.1%, digestive diseases with 4.3%, neurological disorders with 3.1% and self-harm and interpersonal violence with 2.7%. And the mortality rate of the population of Ukraine, which was caused by cardiovascular diseases, increased by 8%: from 350,605 deaths in 1990, which was 56.5%, to 449,376 people in 2019, which was 64.3%. From a gender perspective, the specifics of the mortality due to diseases of the cardiovascular system in men and women is that for both the first leading three positions are occupied by mortality associated with coronary heart disease, cerebrovascular pathology, and cardiomyopathy with myocarditis, while the fourth leading cause of mortality in men is a peripheral vascular disease and in women – cardiac rhythm disorders, in particular atrial fibrillation, which ranks sixth among male mortality.

In turn, the pattern of mortality due to hypertension ranks eighth among men and seventh among women, ranking ahead of peripheral vascular disease and other cardiovascular diseases [4]. Statistical indicators of detection of arterial hypertension as a factor of cardiovascular mortality in Ukraine correlate with world indicators [5]. Given the challenges of today, published data on the prevalence of hypertension among patients with COVID-19 show the presence of hypertension in 22%. And chronic diseases of the cardiovascular system were recognised as the dominant risk factors influencing the choice of therapeutic treatment tactics [6]. The increased mortality risk with existing cardiovascular co-morbidities, such as hypertension, obesity, and age, is actively discussed in the world community. Gender occupies a key position in the impact of risk factors on the body, explaining the differentiated approach in the diagnosis of risk of mortality due to cardiovascular events in patients with SARS-CoV-2 [7].

The proportion of cardiovascular disease has continued to rise for a decade in countries with a low gross domestic product, but in some regions, where it has been declining in high-income countries, we have seen the age-standardised rate of cardiovascular disease begin to rise as well. Today, there is an urgent need to develop and implement existing effective strategies for detecting and preventing cardiovascular diseases, followed by a reduction of at least 30% in premature mortality from non-communicable diseases in the world [8]. The issues of lifestyle modification, the management of patients with arterial hypertension, has been presented by a number of scientists in the world community [9–11]. Based on the above, timely diagnosis and preventive measures aimed at reducing risk factors among the population that lead to premature mortality of the latter are key in prolonging the life expectancy indicator and predictors of improving the quality of life of the population.

The impact on reducing cardiovascular disease in Ukraine can be achieved by addressing the major risk factors in the population that lead to premature death. The main risk factors for developing complications of cardiovascular pathology include arterial hypertension, unbalanced diet, hypercholesterolemia, overweight, hyperglycaemia, smoking, low physical activity, factors of air pollution, renal dysfunction, and alcohol consumption [12–14]. Hyperglycaemia with subsequent development of diabetes mellitus is a significant risk factor for cardio-

vascular complications and a factor in determining the quality of life of the population [15]. And today, the results of world studies demonstrate common pathogenetic factors and trends in the development of hyperglycaemia, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, and complications of these pathological processes [16]. To date, a number of studies, including on animals, have been aimed at developing preventive measures related to overweight [17]. Studies with intermittent animal fasting have shown improvements in cardiometabolic factors, including improved glucose metabolism, reduced inflammation, and lower blood pressure. However, there is still a lack of prospective human trials to confirm the results of animal studies and observational data.

Our study remains relevant to the questions it raises about the influence and role of age factor in the development of cardiovascular risk in patients with hypertension and extrasystoles. There are studies assessing age differences in risk factors for heart failure in the general population that show a clear connection in the occurrence and progression of heart failure with preserved ejection fraction in young people compared to the elderly. Concomitant arterial hypertension, a history of hyperglycaemia with smoking and a history of myocardial infarction – increased the risk of heart failure in young people, compared with participants in the older age category. Arterial hypertension was associated with a threefold increased risk of future heart failure [18].

Considering the epidemiological factor, the role of risk factors for the development of cardiovascular events, our study, which is aimed at determining the diagnostic role, identification and presence of risk factors for the development of cardiovascular complications among people with hypertension and extrasystole, is relevant and appropriate not only from an academic, but also from a practical point of view, and will make it possible to determine a set of measures aimed at improving the quality of life of the population of Ukraine.

The purpose of the study was to investigate the risk factors for cardiovascular events among patients with stage 2 hypertension and symptomatic extrasystole.

## ■ Materials and Methods

To achieve the goal of an investigation an open-label trial was carried out on the basis of the Department of Internal Medicine No. 3 of the Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University within the research work of the department of “Structural-functional, autonomic, membrane processes in coronary heart disease, hypertension, arrhythmias and other diseases heart and methods of improving the effectiveness and safety of pharmacological correctors” No. of state registration 0198U005613, code 01/11. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was adopted by the Local Ethics Committee of the institution. The patient’s informed consent was obtained for the study. The authors declare no conflict of interest.

Thus, 150 people with arterial hypertension were examined. The specifics of the study were that patients were selected as they were admitted for inpatient treatment and examination in

the Polyclinic Department of the Cardiology Day Hospital No. 3 of Vinnytsia City Clinical Hospital No. 1. All patients, in addition to collecting anamnestic data, underwent the following laboratory and instrumental examinations with a determination of: general blood analysis, general urine analysis, blood glucose, lipid profile, in particular the determination of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, atherogenicity index electrocardiography in 12 standard leads, Holter electrocardiography and daily BP monitoring, sonography with a determination of structural features of carotid arteries, echocardiography in M-, B- and D-modes, evaluation of the vasomotor function of the brachial artery. For a more detailed characterisation of the patients' clinical condition, a Visual Analogue Well-being Rating Scale and Physical Activity Rating Scale were used, which reflected the patients' self-assessment of their subjective status.

Patients independently assessed their level of well-being and the level of their normal physical activity in the form of a mark per 100 mm segment (visual analogue scale). The length of the marked segment was measured in mm (the maximum value that the patient could mark was 100 mm, the minimum – 0 mm). Contraindications for the inclusion of patients in the study were the lack of informed consent of the patient to participate in the clinical trial, the presence of hypertension in stages 1 and 3, heart failure in stages 2A–3 according to the classification of N.D. Strazhesko and V.H. Vasilenko and stages III–IV according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) of 1995, the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction less than 45%), tachycardia, asymptomatic extrasystole and an extrasystole that, according to the current recommendations of the European Society of Cardiology (ESC), does not require continuous antiarrhythmic drug therapy [19], the presence of persistent and permanent forms of atrial fibrillation, premature excitation syndrome and ventricular preexcitations, the presence of significant somatic pathology, in particular, neoplasms, tuberculosis, metabolic disorders, infectious and psychiatric diseases. The main clinical and control groups of the study of patients were formed in accordance with the study design (Tab. 1).

Statistical processing of the obtained data was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, Inc., USA, 2011). Quantitative values are represented by the mean and its standard deviation ( $\bar{x} \pm SD$ ) and in the form of the median and interquartile range (25 and 75 percentiles) are given in the text and tables. Relative values are represented as percentages (%). To determine the probability of the difference between the samples were used criteria  $\chi^2$  Pearson, Wilcoxon, Mann-Whitney U-test with statistical significance  $p < 0.05$ .

Thus, the control group was represented by 30 patients with stage 2 hypertension without diagnosed signs of frequent extrasystole, which would require constant antiarrhythmic medication correction. The age of patients in the control group was between 40 and 74 years, with an average of  $55.0 \pm 1.7$  years (median – 56, interquartile range 48 and 1.7 years). Gender characteristics of patients in the control group were characterized by the presence of 13 men, which was 43.3%, and 17 women, who made up 56.7% of patients in the control group of the study. The ratio of women to men was 1.3:1.

**Table 1.** Gender and age characteristics of patients with stage 2 hypertension and stage 2 hypertension and extrasystole.

| Parameters | Control group (n = 30) | Study group (n = 120) |
|------------|------------------------|-----------------------|
| Gender     |                        |                       |
| Men, n     | 13                     | 42                    |
| Women, n   | 17                     | 78                    |
| Age, years | $55 \pm 1.7$           | $59.8 \pm 1.0$        |

120 patients with stage 2 hypertension and frequent extrasystoles (more than 30 extrasystoles per study hour), which require continuous antiarrhythmic drug treatment, formed three clinical trial groups. The main criterion for dividing patients into study groups was the presence of a topical variant of extrasystole: supraventricular, ventricular, or combined (supraventricular and ventricular). The age of patients was in the range of 27–81 years, the average was  $59 \pm 1.0$  years (median – 61, interquartile range – 56 and 67). The gender characteristics of patients in the three clinical study groups were characterized by the presence of 78 females (65.0%) and 42 males (35.0%). The ratio of women to men was 1.9:1.

According to topical extrasystole variants, all 120 patients were divided into three clinical groups. Thus, the first clinical group consisted of 54 patients (45.0%) with diagnosed stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole. Gender composition of the group: 32 women (59.3%), 22 men (40.7%). The ratio of women to men was 1.5:1. The second clinical group of the study consisted of 40 people with diagnosed stage 2 hypertension and ventricular extrasystole. Among the patients in the second clinical group of the study, there were 27 female patients (76.5%) and 13 male patients (32.5%). The third clinical group of the study was formed by patients with stage 2 hypertension and combined (supraventricular and gastric) extrasystole consisting of 26 people. Among them were 19 women (73%) and 7 men (27.0%). The ratio of women to men reached 2.7:1.

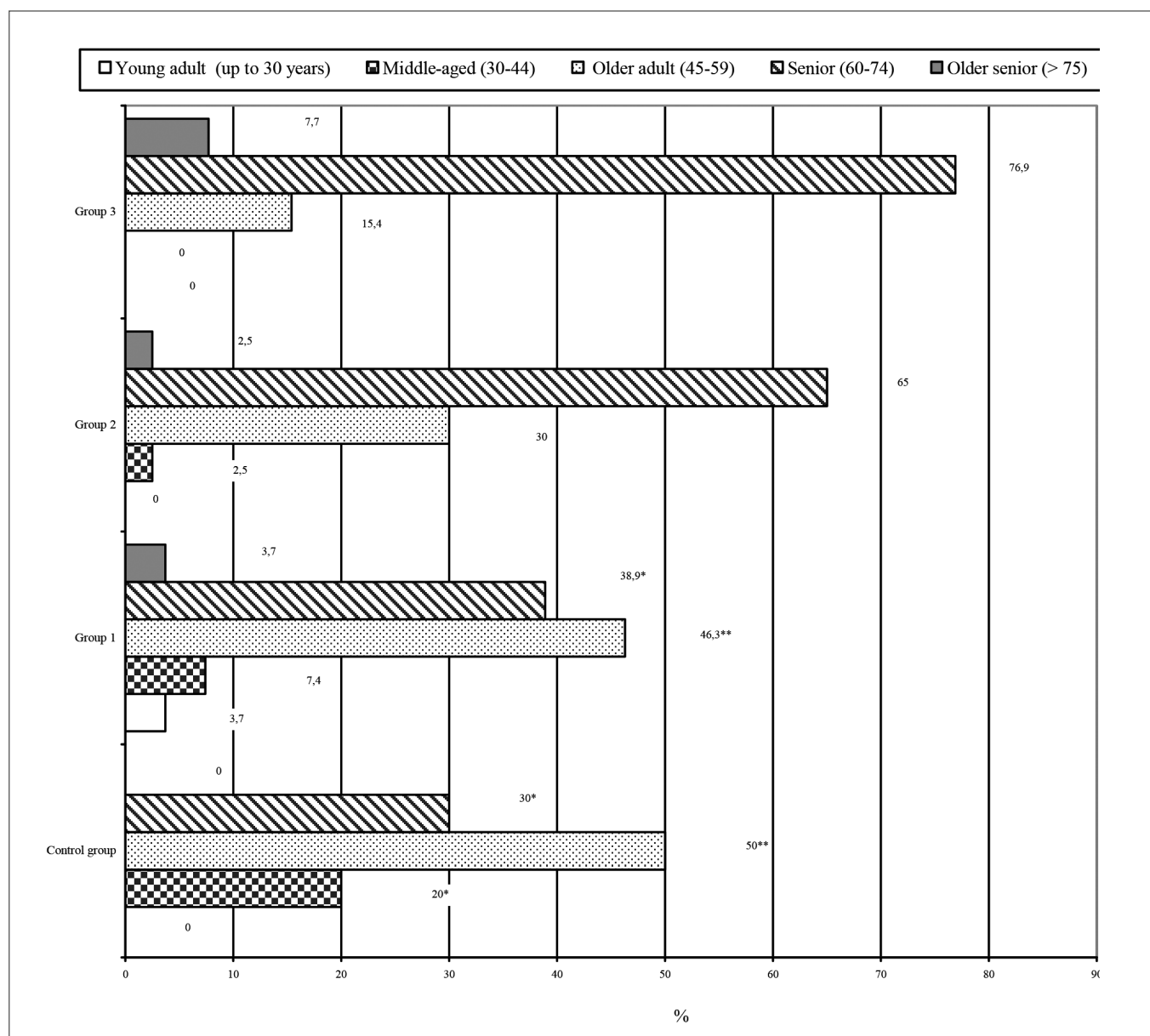
Considering the specifics of patient selection (study groups were formed according to patients' admission to inpatient examination and treatment in the cardiology department), the age distribution data (Fig. 1) show certain statistical differences in the formed study groups.

The above study design demonstrated the absence of gender and age randomization between different patient groups. Namely, female patients predominated in all groups, with a more significant female predominance in the group of patients with stage 2 hypertension combined and ventricular extrasystole (second clinical trial group) and stage 2 hypertension with combined (supraventricular and ventricular) extrasystole (third clinical group). In turn, young and middle-aged patients formed the control group and the first clinical group of the study.

## ■ Results

The obtained data of visual analogue scales showed that the self-assessment of well-being on the visual analogue scale was in the range of 55.7–49.8, and the level of physical activity was 51.0–54.6 mm, respectively (Fig. 2). A small range of average





**Figure 1.** Age distribution in the control and clinical groups.

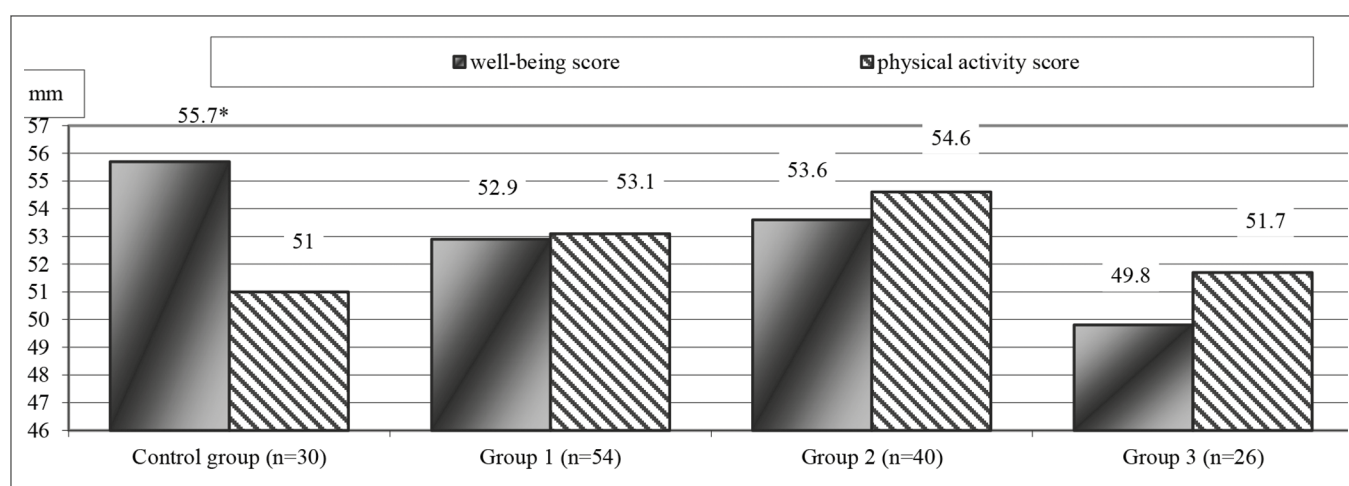
*Note:* The reliability of the percentage difference between groups is calculated using the  $\chi^2$  criterion; \* indicates reliability with the second and third clinical groups, \*\* with the third clinical group ( $p < 0.05$ ).

values in the clinical groups of the study showed a comparable subjective state and physical activity in different groups of patients. Significant differences were diagnosed only in the mean well-being score in the control group compared to the third clinical group ( $55.7 \pm 1.5$  vs  $49.8 \pm 2.3$ ,  $p < 0.05$ ).

Dividing patients into clinical groups (patients with stage 2 hypertension and extrasystole) – the first clinical group of the main clinical array study and the control group – patients with hypertension without signs of extrasystole, the following results were obtained (Tab. 2). The control group had a history of hypertension duration of  $9.9 \pm 1.0$  years, with an average of 10.5 (interquartile range of 4.0–15.0). The duration of hypertension under 5 years was documented in 11 patients, accounting for 36.7% of patients in the control group. Four people had a history of hypertension of 5–10 years, representing 13.3% of control group patients, and 15 people had a history of hypertension of more than 10 years, representing 50.0% of control group patients.

In the control group, 3 patients were diagnosed with stage 1 hypertension. It was observed in 10.0% of patients in the clinical group. Stage 2 hypertension was registered in 12 people – about 40.0% of patients in the control group. And stage 3 hypertension was recorded in 15 patients (50.0%) in the control group. The following results in the control group patients were obtained by examining the distribution of major cardiovascular event risk factors. So, the 1<sup>st</sup>, age factor: age of male patients > 55 years and female patients > 65 years (according to ESC data). There were no old senior patients (> 75 years old) in the control group. 6 people (20.0%) were middle-aged (aged 30 to 44 years). Older adults (aged 45 to 59 years) numbered 15 patients (50.0%) in the control group and 9 patients (30.0%) were seniors (aged 60 to 74 years). Thus, the diagnosis and impact of the age factor were recorded in 22 patients of the control group, which was 73.3% of the cases.

The 2<sup>nd</sup> factor is the level of pulse blood pressure (more than 60 mmHg), diagnosed in 13 patients with stage 2 hypertension,



**Figure 2.** Assessment of well-being and physical activity on a visual analogue scale in the control and clinical groups.

Note: The reliability of the difference in average values between groups is calculated according to the Wilcoxon signed-rank test; \* indicates reliability with the third clinical group ( $p < 0.05$ ).

**Table 2.** Duration of hypertensive history in patients of different clinical study groups.

| Duration of hypertension history       | Control group<br>(n = 30) | First clinical group<br>(n = 54) | Second clinical group<br>(n = 40) | Third clinical group<br>(n = 26) |
|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Duration of hypertension (years)       | 9.9 ± 1.0                 | 9.9 ± 0.8                        | 11.6 ± 0.8                        | 10.2 ± 0.9                       |
| Duration of hypertension under 5 years | 11 (36.7%)*,**            | 17 (31.5%)*                      | 6 (15.0%)*                        | 0 (0)                            |
| Duration of hypertension 5–10 years    | 4 (13.3%)*                | 16 (29.6%)*                      | 12 (30.0%)*                       | 16 (61.5%)                       |
| Duration of hypertension > 10 years    | 15 (50.0%)                | 21 (38.9%)                       | 22 (55.0%)                        | 10 (38.5%)                       |

Note: Absolute values are presented as mean value  $\pm$  its standard deviation SD the reliability of the percentage difference between groups is calculated using the  $\chi^2$  criterion; \* indicates reliability with the second, \*\* reliability with the third clinical group,  $p < 0.05$

**Table 3.** Distribution of patients according to the determination of the total risk of cardiovascular events and the controllability of the course of hypertension in the control and clinical groups of the study.

| The total risk of cardiovascular complications | Control group<br>(n = 30) | First clinical group<br>(n = 54) | Second clinical group<br>(n = 40) | Third clinical group<br>(n = 26) |
|------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| High cardiovascular risk                       | 15 (50.0%)*,**            | 22 (40.7%)                       | 10 (25.0%)                        | 6 (23.1%)                        |
| Very high cardiovascular risk                  | 15 (50.0%)*,**            | 32 (59.3%)                       | 30 (75.0%)                        | 20 (76.9%)                       |
| Uncontrolled hypertension                      | 19 (63.3%)                | 31 (57.4%)                       | 24 (60.0%)                        | 19 (73.1%)                       |

Note: The reliability of the percentage difference between groups is calculated using the  $\chi^2$  criterion, \* indicates reliability with the second, \*\* with the third clinical group,  $p < 0.05$ .

which is 43.3% of the control group. Third, the factor of limited bad habits, including smoking – was diagnosed in 12 patients of the control group and accounted for 40.0% of patients in the control group. Fourth, a factor of lipid metabolism disorder, namely dyslipidaemia (total cholesterol > 5 mmol/L or low-density lipoprotein cholesterol > 3 mmol/L, or triglycerides > 1.7 mmol/L) was reported in 27 individuals in the control group, representing 90.0% of the group. The 5<sup>th</sup> is the factor of fasting hyperglycaemia, in particular, fasting heart glucose of 5.6–6.9 mmol/L, was present in 4 patients, which made up 13.3% of the control group. Sixth, the factor of abdominal obesity, namely: waist circumference > 102 cm in men and > 88 cm in women was registered in 27 patients, which was 90.9%.

The 7<sup>th</sup>, a factor of family history of cardiovascular disease, was recorded in 17 people in the control group, which was 56.7% of patients. The total indicator of risk factors in patients of the

control group was  $4.1 \pm 0.2$ , median 4 (interquartile range 3; 5). The total risk of cardiovascular complications in patients of the clinical group was recorded as a “high” cardiovascular risk in 15 people, which was 50.0% of the examined patients in the control group and a “very high” cardiovascular risk, which was recorded in 15 patients (50.0%) in the control group (Tab. 3). Such a characteristic of the course of nosology hypertension as controllability of blood pressure levels and uncontrolled course of hypertension was diagnosed in 19 patients, who made up 63.3% of the control group.

Considering the results of the study among patients of the first clinical group (patients with stage 2 hypertension and verified supraventricular extrasystole, which, according to modern recommendations of the *European Society of Cardiology*, requires constant drug antiarrhythmic therapy), the following factors were obtained. The first factor is the duration of hypertension in years. It was  $9.9 \pm 0.8$  years, the median was 9.0 (interquartile

range 4.0 and 16.0). In this clinical group, 17 people, who made up 31.5% of patients with stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole, had hypertension for under 5 years. In 16 patients (29.6%) of this clinical group, stage 2 hypertension was registered for 5–10 years. And the duration of stage 2 hypertension for more than 10 years was diagnosed in 21 patients, which accounted for 38.9% of people in this clinical group of the study.

Analyzing the results of determining the grade of arterial hypertension in patients with stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole, 2 people were diagnosed with the first grade of arterial hypertension, which accounted for 3.7% of patients in the first clinical group of the study. Stage 2 hypertension of the second grade was registered in 24 people, which accounted for 44.4% of patients in this clinical group. And in 51.9% of cases, namely, in 28 patients with stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole, hypertension of third grade was registered. Regarding the controllability of the nosology of stage 2 hypertension in the patients of the first clinical group of the study, the course of hypertension was classified as uncontrolled in 31 patients, which was 57.4% of cases.

Considering the diagnosis of the main risk factors for the development of cardiovascular pathology in this first clinical group of the study, the first, age-related factor was registered in 55.6% of cases of the first clinical group and was detected in 30 patients. The age-related characteristics of patients in the 1<sup>st</sup> clinical group are as follows. Young adult patients (up to 30 years old) in the number of 2 people accounted for 3.7% of the first clinical group of the study. 4 middle-aged adults (30–44 years old) accounted for 7.4% of cases, older adults accounted (45–59 years old) accounted for 25 patients (46.3%). In this clinical group, there were 21 seniors (60–74 years old), which accounted for 38.9% of cases, and 2 old seniors (over 75 years old), which accounted for 3.7% of cases.

The 2<sup>nd</sup> factor, pulse blood pressure > 60 mmHg, was diagnosed in 22 people, who accounted for 40.7% of patients in this clinical study group. The 3<sup>rd</sup> factor, smoking, was detected in 44.4% of patients with stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole and was diagnosed in 24 people. The 4<sup>th</sup> factor, the level of dyslipidaemia: the level of total cholesterol > 5 mmol/L or cholesterol of low-density lipoproteins greater than 3 mmol/L, or triglycerides > 1.7 mmol/L was manifested in 49 patients, which made up 90.7% of people in this 1<sup>st</sup> clinical study group. The 5<sup>th</sup> factor was fasting hyperglycaemia: fasting glucose of 5.6–6.9 mmol/L was recorded in 17 patients, representing 31.5% of cases in clinical group 1. Sixth, the factor of abdominal obesity, namely: waist circumference > 102 cm in men and > 88 cm in women, was recorded in 43 patients in the 1<sup>st</sup> clinical group of the study, which was 79.6%. The 7<sup>th</sup>, a factor of family history of cardiovascular disease, was registered in 29 people, which accounted for 53.7% of cases in this clinical study group. Calculating the total indicator of risk factors in patients of the 1<sup>st</sup> clinical study group, their score was  $4.3 \pm 0.2$  (median 4, interquartile range 3; 5). The total risk of developing cardiovascular complications was recorded as “high” in 22 people, which accounted for 40.7% of cases. But the cumulative risk of cardiovascular events as “very high” was diagnosed in 32 people, representing 59.3% of cases in the 1<sup>st</sup> clinical study group.

The findings of the study of the second clinical group, which consisted of patients with stage 2 hypertension and ventricular extrasystole, which according to the current recommendations of the *European Society of Cardiology* requires continuous antiarrhythmic drug treatment, are summarized below. Thus, the duration of stage 2 hypertension in patients in the second clinical group of the study was in the range of  $11.6 \pm 0.8$  years and the median was 14.0 (interquartile range 8.0 and 16.0). The duration of stage 2 hypertension for under 5 years was recorded in 6 people, which accounted for 15% of cases. The duration of stage 2 hypertension with a period of 5–10 years was recorded in 12 people, which accounted for 30.0% of cases in this clinical group, and in 22 people, which was 55.0% of cases, the duration of hypertension was more than 10 years.

As for the grade of arterial hypertension in patients with stage 2 hypertension and ventricular extrasystole, in 5.0% of cases, that is, in 2 patients, the first grade of hypertension was also registered. In 14 people, which accounted for 35.0% of cases, hypertension of the second grade was diagnosed. And 60.0%, that is, 24 people, were diagnosed with arterial hypertension of the third grade.

Characterizing the risk factors for cardiovascular events, the age factor (age > 55 years in men and > 65 years in women) was present in 75.0% of patients with stage 2 hypertension and ventricular extrasystole and was recorded in 30 patients and had the following characteristics. There were no young adult patients in this clinical group. One person of middle age (30–44 years) and one of old senior age (over 75 years) each accounted for 2.5% of cases, and 12 older adults (45–59 years), accounting for 30, 0% of cases and 26 (65.0%) seniors (60–74 years) were registered.

The factor of recording the level of pulse blood pressure > 60 mm Hg manifested in 21 patients of this clinical study group, that is, 52.5% of cases. Smoking occurred as a factor in cardiovascular events in 45% of cases (reported in 18 patients). As for dyslipidaemia (total cholesterol > 5 mmol/L or low-density lipoprotein cholesterol > 3 mmol/L, or triglycerides > 1.7 mmol/L), it was diagnosed in 33 patients, which is 82.5% of cases in this clinical group. Hyperglycaemia, fasting glucose 5.6–6.9 mmol/L, was diagnosed in 7 people, which is 17.5% of all cases. The factor of abdominal obesity (waist circumference > 102 cm in men and > 88 cm in women), was detected in 87.5%, i.e., it was present in 35 people with stage 2 hypertension and ventricular extrasystole.

21 patients (52.5%) had a family history of cardiovascular disease. The cumulative risk factor score for patients in this clinical group was within  $4.5 \pm 0.2$ ; median 4 (interquartile range 4; 6). The cumulative risk of cardiovascular complications was recorded as “high” in 10 people, which is 25.0%, and as “very high” in 30 people (75.0%). At the same time, the indicator of controllability of hypertension as an “uncontrolled” course of arterial hypertension was diagnosed in 60%, which is 24 patients in this clinical study group.

Indicators of the results of the study in the third clinical group of patients with stage 2 hypertension and mixed (supraventricular and ventricular) extrasystole, which, according to the existing

**Table 4.** Identification of statistically significant risk factors for cardiovascular events.

| Main risk factors (ESC)                        | Control group<br>(n = 30) | First clinical group<br>(n = 54) | Second clinical group<br>(n = 40) | Third clinical group<br>(n = 26) |
|------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Age (> 55 years for men; > 65 years for women) | 22 (73.3%)                | 30 (55.6%)*                      | 30 (75.0%)                        | 24 (92.3%)                       |
| Pulse blood pressure > 60 mmHg                 | 13 (43.3%)*               | 22 (40.7%)*                      | 21 (52.5%)                        | 19 (73.1%)                       |

Note: The reliability of the percentage difference between groups is calculated using the  $\chi^2$  criterion, \* with the third clinical group,  $p < 0.05$ .

recommendations of the European Society of Cardiology, requires constant drug antiarrhythmic treatment, are as follows. Thus, in this group of patients, hypertension persisted for  $10.2 \pm 0.9$  years, the median – 9.0 (interquartile range 7.0 and 16.0). In the third clinical group, the duration of hypertension for more than 5 years was absent. At the same time, hypertension had been registered in 16 people for 5–10 years, or 61.5% of cases. 10 patients, who accounted for 38.5% of cases, were diagnosed with hypertension for a period of more than 10 years.

Regarding the severity of arterial hypertension in patients with hypertension in this clinical trial group, grade I hypertension was not diagnosed. Grade 2 hypertension was registered in 10 patients, which accounted for 38.5% of cases, and grade 3 arterial hypertension was registered in 16 patients, which accounted for 61.5% of cases. The obtained factors for the development of cardiovascular events (ESC), the age factor (age > 55 years in men and > 65 years in women) was recorded in 24 patients, which accounted for 92.3% of cases in the third clinical group of the study and had the following characteristics. In the third clinical group of the study, there were no patients of young adult (up to 30 years) and middle (30–44 years) age. The seniors (60–74 years) comprised the main age group of 20 patients, accounting for 76.9% of cases, followed by 4 patients (15.4%) of older adult age (45–59 years) and 2 patients (7.7%) of older senior age (>75 years).

A risk factor such as pulse BP > 60 mmHg was evident in 19 people with stage 2 hypertension with mixed (supraventricular and ventricular) extrasystoles, representing 73.1% of cases. Smoking was registered in 10 people. They accounted for 38.5% of patients in the third clinical group of the study. Cardiovascular events such as lipid profile abnormalities (total cholesterol > 5 mmol/L or low-density lipoprotein cholesterol > 3 mmol/L, or triglycerides > 1.7 mmol/L) were recorded in 21 patients, 80.8% of cases of the third clinical group of the study. A fasting glycaemic index of 5.6–6.9 mmol/L was recorded in 7 people with stage 2 hypertension and mixed (supraventricular and ventricular) extrasystoles, which was 26.9%. A risk factor such as abdominal obesity (waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women) was reported in 92.3% of cases in this clinical group of the study, namely: 24 people. Family history of cardiovascular disease, as a risk factor for cardiovascular events, was diagnosed in 16 patients in the third clinical group of the study, which accounted for 61.5% of cases. The controllability of hypertension treatment was qualified as uncontrolled in 73.1% of cases in the third clinical group. The total risk of developing cardiovascular complications (ESC) was recorded as a “high” cardiovascular risk in 6 people, accounting for 23.1% of cases, and as a “very high” cardiovascular risk was diagnosed in 76.9% of cases, which accounted for 20 patients.

An intergroup analysis of the manifestation of extrasystole factors in patients with stage 2 hypertension revealed the influence of two statistically significant factors - age and the factor of pulse blood pressure level > 60 mmHg (Tab. 4)

## Discussion

The gender and age composition of the control group and the 3 clinical study groups show the predominance of females: the ratio of females to males in the control group and the 1<sup>st</sup> clinical study group and the diagnosis of statistically significant female predominance among patients in the 2<sup>nd</sup> (hypertension and ventricular extrasystoles) and third clinical study groups (hypertension with combined supraventricular and ventricular extrasystoles).

There are few data in the literature describing the effect of gender specifically on the development of extrasystoles in patients with stage 2 hypertension. Although, there are presented gender and age features of morpho-functional changes of the myocardium in stage 2 hypertension [20]. And morpho-functional changes in the myocardium occupy leading positions in the pathogenesis of extrasystole development. If the occurrence of extrasystoles is considered a predictor of heart rhythm disturbances such as atrial fibrillation – a clear link can be seen between the influence of risk factors according to the article. Thus, the prevalence of atrial fibrillation in women is lower than in men. However, in prognostic terms, it is the females who have atypical symptoms of atrial fibrillation, an increased risk of stroke and mortality. Gender variability in risk factors, pathophysiology, treatment strategies, and complications require further consideration in large-scale population-based studies or randomized clinical trials [21].

A study that assessed the severity of symptoms, quality of life, functional status, and emotional status of atrial fibrillation showed a poorer clinical picture of the disease among women [22]. Heart rhythm disturbances such as extrasystole were diagnosed in our study. Physical activity scores on the visual analogue scale in the range of 55.7–49.8 and the level of physical activity 51.0–54.6 mm. The range of mean values in the clinical and study groups showed comparable subjective state and physical activity. Significant differences were diagnosed only up to the average score of well-being in the control group compared to the third clinical group ( $55.7 \pm 1.5$  vs.  $49.8 \pm 2.3$ ,  $p < 0.05$ ).

This makes it possible to assert various pathophysiological mechanisms of the development of extrasystole and atrial fibrillation, which require further study. Ventricular arrhythmias, including extrasystoles, are one of the factors in the development of fatal cardiovascular events [23]. The research of the



world community is aimed at studying and searching for new, pharmacologically safe, measures to prevent the development of the latter [24]. Although, the risk factors that lead to the development of rhythm disorders are identical: gender, body weight, hypertension, smoking, hyperglycaemia, concomitant pathology, in particular, the diagnosis of congestive heart failure. These findings correlate with global research confirming a higher prevalence of hypertension specifically in females [25] and the very prevalence of hypertension also in paediatric populations is worrying [26, 27].

The American Academy of Paediatrics Clinical Practice Guidelines (AAP CPG) 2017 for screening and management of high blood pressure in children and adolescents includes new normative blood pressure tables for children and adolescents aged 1 to 17 years and new definitions for stage 1 hypertension [28]. In analyzing the gender-specific prevalence of arterial hypertension, the findings from a study on the reduction of blood pressure in children, based on the addition of seaweed to their diet, are also noteworthy [29]. These studies showed a difference in results from a gender perspective: the consumption of seaweed by girls had no effect on blood pressure levels, while the consumption of seaweed by boys had a decrease in blood pressure, which suggests that seaweed consumption is appropriate for the prevention of high blood pressure.

Describing in detail such a risk factor for the development of cardiovascular events as age, which has demonstrated its significance in patients with stage 2 hypertension and extrasystole of various topical variants (in this case), the correlation of the age factor in studies of the world medical community is apparent. Similarly to the study of gender characteristics of the spread of extrasystole in hypertension, few studies have been published that allow definite conclusions to be drawn regarding the influence of age on the development of extrasystoles in hypertension. From this perspective, the results of the present research are unique. Patients with hypertension and ventricular extrasystole and hypertension and mixed (supraventricular and ventricular) extrasystole had a significantly higher median age (64 and 65 versus 56 and 57, respectively) in hypertensive patients with supraventricular extrasystole ( $p < 0.001$ ). The same pattern was also determined when dividing patients into generally accepted age gradations.

Patients with hypertension and supraventricular extrasystole were more often found to be middle-aged (30–44 years) compared to patients in the second and third clinical groups of the study (statistical significance was found between patients in the control and second and third groups,  $p < 0.017$ ) and older adult (45–59 years old) patients (statistical significance was found between patients in the control group and the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> study groups,  $p < 0.007$ ) and less frequently senior (60–74 years old) (statistical significance was found between patients in the control group and the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups,  $p < 0.017$ ). The data from this study show that it is precisely in older seniors (75 years) and seniors (60–74 years) that the presence of an extrasystole may be considered more dangerous in prognostic terms. On the other hand, younger patients formed the control group (patients with stage 2 hypertension) and the first clinical group of the study (patients with stage 2 hypertension and supraventricular extrasystole).

The role of age has also been demonstrated in a study examining risk factors for atrial fibrillation [30]. According to researchers, risk factors for cardiovascular events such as age, smoking, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, body mass index, rhythm disturbances such as atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular hypertrophy are studied and closely associated with the development of heart failure in both sexes ( $p < 0.001$ ) [31]. From this perspective, the lack of randomisation by sex in our study had no influence on the formation of the conclusions and the prospects for further developments.

According to the findings of our study, in patients with hypertension stage I and hypertension stage 2 and extrasystoles, the duration of hypertension for under 5 years and the period of 5–10 years, which had statistical reliability in our study groups, and the manifestation of such indicators as patient age (in men over 55 years and women over 65 years), the diagnosis of pulse BP over 60 mmHg; determination of the total risk factor score and diagnosis of cardiovascular risk as high and very high in our patients.

Arterial hypertension is still a major risk factor for various cardiovascular diseases. Rhythm disturbances are common in patients with hypertension. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction, and left atrium enlargement – all of these have been suggested as major risk factors for supraventricular and ventricular arrhythmias in hypertensive patients [32]. The findings on the absence of common pathophysiological mechanisms of vascular dysfunction and pathogenetic arrhythmogenesis in patients with stage 2 hypertension and extrasystoles have prompted further research into the provoking factors for extrasystoles in these patients [33].

Regarding control of the course of hypertension (stated as uncontrolled in our study), our investigation compares the prevalence of hypertension among people of low socioeconomic status [34]. Unfortunately, our study also showed similar indicators: uncontrolled hypertension was diagnosed in 63.3% of patients in the control group, 57.4% of people with hypertension and supraventricular extrasystole, 60.0% of patients with hypertension and ventricular extrasystole, and 73.1% of patients with hypertension and combined (supraventricular and ventricular extrasystole). The latter suggests that it is the control of blood pressure levels that can be a predictor of the severity of extrasystole development and in the prognostic direction is more unfavorable in terms of the development of fatal cardiovascular events.

A separate discussion, according to the results of our study, requires such an indicator (risk factor for cardiovascular events) as the level of blood pressure in patients with hypertension as a separate nosology and, in this case, combined with extrasystole. A number of world studies confirm that the level of blood pressure is an independent factor in the development of cardiovascular events. Thus, it was found that high systolic blood pressure is independently associated with the risk of the first ischemic stroke in hypertensive patients over 60 years of age and is a factor that increases the risk of developing the first ischemic stroke among older senior patients with a history of hypertension [1]. Similar results were demonstrated by this study. The role of high pulse BP in the development of gastric and combined extra-

systoles in senior and older senior patients with a history of stage 2 hypertension has been revealed and confirmed: patients in the third clinical group had a high pulse BP ( $> 60$  mmHg) compared to patients in the control group and clinical group 1 (73.1% vs 43.3% and 40.7%, respectively,  $p < 0.04$ ).

Heart rate variability represents the activity and balance of the autonomic nervous system and its ability to respond to internal and external stimuli, which underlies the development of both hypertension and extrasystole. As an indicator of overall homeostasis in the body, heart rate variability is associated with lifestyle factors and with morbidity and mortality [35]. Weight loss, effects of physical activity and dietary intervention can be monitored by heart rate variability parameters, including its temporal and frequency components. Parameters of heart rate variability can be controlled by performing an electrocardiogram (ECG) and indexes showing a decrease in heart rate and the number of premature ventricular complexes, along with an increase in the mean-square deviation of the normal and premature stroke intervals (SDNN) [36], which correlates with the results of this study.

The link between the occurrence of ectopic supraventricular and ventricular complexes associated with features of anthropometric data, diet has been revealed in a study, which found that heart rate variability has an inverse relationship with body fat mass (MBF) ( $p = 0.015$ ) [37], which correlates with the results of our study, revealing increased body fat mass among 90.0% of control group patients, 79.0% of subjects in the first clinical group, 88% of patients in the second clinical group and 92.0% in the third clinical group.

Based on the above, it can be argued that overweight is an independent risk factor for hypertension, however, there is no reason to consider weight gain as a predictor of the development of a topical variant of extrasystole. Recent data are also confirmed by a study that examines the role of lifestyle modification, obesity, and age factors as the basis for the development of arterial hypertension [38]. Weight loss, as a modified risk factor for developing cardiovascular complications, is achieved through a comprehensive approach that includes balancing a person's diet, physical activity, and lifestyle in general. There is no doubt about the utility of the Dietary Approaches to Prevent Hypertension (DASH) recommendations for hypertension and extrasystole, but there is a suggestion that a diet associated with intermittent fasting may reduce the risk of cardiovascular disease with improved weight control, hypertension, dyslipidaemia, and diabetes. Intermittent fasting can have its effects through a variety of modalities, including reducing oxidative stress, optimizing circadian rhythms and ketogenesis [39, 40]. The results of a study of dyslipidaemia in patients with stage 2 hypertension and extrasystole have been previously presented in detail [41]. They demonstrated significant impairment of blood lipid transport function in patients with stage 2 hypertension and extrasystole [42, 43].

Thus, this study demonstrated the place and role of risk factors for cardiovascular events in patients with stage 2 hypertension and extrasystole in the context of modern arrhythmology. The data obtained were crucial for the influence of the age-related factor and the factor of the pulse arterial pressure level on the

formation of extrasystolic complexes in patients with stage 2 hypertonic disease and extrasystoles.

## Conclusions

For further development of practical recommendations on preventive measures to reduce the development of fatal complications in stage 2 hypertension and extrasystole, the influence of modified (hyperglycaemia, excess body weight, physical activity level, blood pressure, family history, lifestyle, diet and unmodified (age, gender) risk factors for cardiovascular events will guide our work. And, if in this case, the age factor cannot be influenced, it is possible to at least predict the probability of developing ventricular and mixed (supraventricular and ventricular) extrasystole with stage 2 hypertension in seniors (60–74 years) and older seniors ( $> 75$  years), which will be investigated in further analysis of our study data. Being familiar with the various pathophysiological mechanisms of different topical variants of extrasystoles in individuals of different ages provides a preventive strategy in ways to improve a patient's quality of life, regardless of the country's level of socioeconomic development.

The study of the pathophysiological features of extrasystole development dependent on cardiovascular risk factors, at the present stage, requires academic and clinical investigation in people of different racial backgrounds in general, on a differential approach and, depending on age structure. Finally, the effects of the COVID-19 virus on the various physiological homeostasis links in the body cannot be overlooked.

## Conclusions and prospects of the study:

- 1) The age factor is key in predicting the development of ventricular and combined (ventricular and supraventricular) extrasystole in patients with stage 2 hypertension.
- 2) The factor of recording high pulse blood pressure should be considered a leading risk factor for cardiovascular events in patients with stage 2 hypertension and extrasystole.
- 3) The pathophysiological mechanisms of extrasystole development of various topical variants in patients with arterial hypertension are based on various developmental mechanisms that require further study.

## Conflict of interest

There is no conflict of interest.

## References:

1. Yu Y, Liu L, Huang J, et al. Association between systolic blood pressure and first ischemic stroke in the chinese older hypertensive population. *J Int Med Res* 2020; 48: 3000605320920091.
2. James SL. Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *Lancet* 2017; 392: 1789–58.
3. Godara R, Mathews E, Mini GK, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among adults aged 30 years and above in Barmer District, Rajasthan, India. *Indian Heart J* 2021; 73: 236–8.
4. Vos T. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the global

- burden of disease study. *Lancet* 2020; 396: 1204–22.
5. Gupta R, Xavier D. Hypertension: The most important non-communicable disease risk factor in India. *Indian Heart J* 2018; 70: 565–72.
  6. Mahumud RA, Kamara JK, Renzaho AMN. The epidemiological burden and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2020; 48: 813–33.
  7. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, et al. Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 2197–206.
  8. Stanaway JD. Risk factor collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
  9. Schneider RH, Salerno J, Brook RD. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines – Lifestyle Modification. *J Hypertens* 2020; 38: 2340–1.
  10. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines – Key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med* 2020; 82: 1–6.
  11. Li G, Hu R, Zhang X. The Impact of the 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines on the Prevention and Control of Hypertension in China. *Hypertens Res* 2021; 44: 1040–1.
  12. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982–3021.
  13. Shield KD, Rehm J. Alcohol and the global burden of disease. *Lancet* 2019; 393: 2390.
  14. Ye L, Xu J, Zhang T, et al. Global burden of noncommunicable diseases attributable to high fasting plasma glucose. *J Diabetes* 2020; 12: 807–18.
  15. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 25–32.
  16. Tegegne AS. Joint predictors of hypertension and type 2 diabetes among adults under treatment in Amhara Region (North-Western Ethiopia). *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 2453–63.
  17. Becker A, Gaballa D, Roslin M, et al. Novel nutritional and dietary approaches to weight loss for the prevention of cardiovascular disease: Ketogenic Diet, intermittent fasting, and bariatric surgery. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23: 85.
  18. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: Pooled population-based cohort study. *BMJ* 2021; 372: n461.
  19. Timmis A, Townsend N, Galt C, et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistic 2017. *Euro Heart J* 2018; 39: 508–79.
  20. Ivanov V, Onyshchuk T. Gender and age-specific peculiarities of left heart remodeling in patients with arterial hypertension. *Eastern Ukrainian Med J* 2019; 7: 194–207.
  21. Tian XT, Xu YJ, Yang YQ. Gender differences in arrhythmias: Focused on atrial fibrillation. *J Cardiovasc Transl Res* 2020; 13: 85–96.
  22. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR, Ford DE, et al. Association of sex and atrial fibrillation therapies with patient-reported outcomes. *Heart* 2019; 105: 1642–8.
  23. Haqqani HM, Chan KH, Kumar S, et al. The contemporary era of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: Basic concepts, recent developments and future directions. *Heart, Lung Circ* 2019; 28: 1–5.
  24. Ma K, Ma G, Guo Z, et al. Regulatory mechanism of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the occurrence and development of ventricular arrhythmia. *Exp Ther Med* 2021; 21: 656.
  25. Ahammed B, Maniruzzaman M, Talukder A, et al. Prevalence and risk factors of hypertension among young adults in Albania. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021; 28: 35–48.
  26. Siddiqui S, Malatesta-Muncher R. Hypertension in children and adolescents: A review of recent guidelines. *Pediatr Ann* 2020; 49: 250–7.
  27. Dawson AE, Kallash M, Spencer JD, et al. The Pressure's on: Understanding neurocognitive and psychological associations with pediatric hypertension to inform comprehensive care. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 3869–83.
  28. Miyashita Y, Hanevold C. Evaluation and management of stage 2 hypertension in pediatric patients. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 73.
  29. Wada K, Tsuji M, Nakamura K, et al. Effect of dietary nori (dried laver) on blood pressure in young Japanese children: An intervention study. *J Epidemiol* 2021; 31: 37–42.
  30. Odening KE, Deiß S, Dilling-Boer D, et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: Role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodeling. *Europace* 2019; 21: 366–76.
  31. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1455–65.
  32. Riaz M, Shah G, Asif M, et al. Factors associated with Hypertension in Pakistan: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2021; 16: e0246085.
  33. Didyc NV, Lysunets OV. Changes in the arteries in the course of hypertensive disease and extrasystoles. *Regul Mechanisms Biosys* 2017; 8: 19–22.
  34. Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco RM, Bernabe-Ortiz A. Short-Term trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of arterial hypertension in Peru. *J Hum Hypertens* 2021; 35: 462–71.
  35. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr Cardiol Rev* 2021; 17: e160721189770.
  36. Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, et al. Obesity, nutrition and heart rate variability. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4215.
  37. Reginato E, Azzolina D, Folino F, et al. Dietary and lifestyle patterns are associated with heart rate variability. *J Clin Med* 2020; 9: 1121.
  38. Oliveros E, Patel H, Kyung S, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol* 2020; 43: 99–107.
  39. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, et al. Intermittent fasting: A heart healthy dietary pattern? *Am J Med* 2020; 133: 901–7.
  40. D'Souza MS, Dong TA, Ragazzo G, et al. From fad to fact: Evaluating the impact of emerging diets on the prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2020; 133: 1126–34.
  41. Didyc NV. Dyslipidemia in patients with arterial hypertension and extrasystoles. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, Medicine, 2016; 7: 73–7.*
  42. Svyatova GS, Berezina GM, Murtazaliyeva AV. Association of polymorphisms of cardiovascular system genes with idiopathic recurrent pregnancy loss of Kazakh populations. *Rev Latin de Hipert* 2019; 14: 319–25.
  43. Zhanaidarova G, Nauryzov N, Nurseitova K, et al. Development of the heart muscle after antenatal ethanol intoxication during the neonatal period. *BJMS* 2022; 21: 344–53.

## ■ Five-Year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial

Lindholt JS, et al. *N Engl J Med* 2022; 387: 1385–94.

### Abstract

**Background:** Limited data suggest a benefit of population-based screening for cardiovascular disease with respect to the risk of death.

**Methods:** We performed a population-based, parallel-group, randomized, controlled trial involving men 65 to 74 years of age living in 15 Danish municipalities. The participants were randomly assigned in a 1:2 ratio to undergo screening (the invited group) or not to undergo screening (the control group) for subclinical cardiovascular disease. Randomization was based on computer-generated random numbers and stratified according to municipality. Only the control group was unaware of the trial-group assignments. Screening included noncontrast electrocardiography-gated computed tomography to determine the coronary artery calcium score and to detect aneurysms and atrial fibrillation, ankle-brachial blood-pressure measurements to detect peripheral artery disease

and hypertension, and a blood sample to detect diabetes mellitus and hypercholesterolemia. The primary outcome was death from any cause.

**Results:** A total of 46,611 participants underwent randomization. After exclusion of 85 men who had died or emigrated before being invited to undergo screening, there were 16,736 men in the invited group and 29,790 men in the control group; 10,471 of the men in the invited group underwent screening (62.6%). In intention-to-treat analyses, after a median follow-up of 5.6 years, 2106 men (12.6%) in the invited group and 3915 men (13.1%) in the control group had died (hazard ratio, 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.90 to 1.00;  $P=0.06$ ). The hazard ratio for stroke in the invited group, as compared with the control group, was 0.93 (95% CI, 0.86 to 0.99); for myocardial infarction, 0.91 (95% CI, 0.81 to 1.03); for aortic dissection, 0.95 (95% CI, 0.61 to 1.49); and for aortic rupture, 0.81 (95% CI, 0.49

to 1.35). There were no significant between-group differences in safety outcomes.

**Conclusions:** After more than 5 years, the invitation to undergo comprehensive cardiovascular screening did not significantly reduce the incidence of death from any cause among men 65 to 74 years of age. (Funded by the Southern Region of Denmark and others; DANCAVAS ISRCTN Registry number, ISRCTN12157806. opens in new tab.)

### ■ Praxisrelevanz

Das kardiovaskuläre Screening inklusive eines Herz-CT mit Bestimmung des Kalzium-Scores reduzierte in der Interventions-Gruppe mit Screening zwar numerisch die Gesamtmortalität, eine statistische Signifikanz wurde jedoch knapp verfehlt. Daher bleibt ein solches Vorgehen weiterhin umstritten, auch wenn sich in der Subgruppe der Studienteilnehmer < 70 Jahren ein signifikanter Benefit zeigte.

## ■ Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention

Castellano JM, et al. *N Engl J Med* 2022; 387: 967–77.

### Abstract

**Background:** A polypill that includes key medications associated with improved outcomes (aspirin, angiotensin-converting-enzyme [ACE] inhibitor, and statin) has been proposed as a simple approach to the secondary prevention of cardiovascular death and complications after myocardial infarction.

**Methods:** In this phase 3, randomized, controlled clinical trial, we assigned patients with myocardial infarction within the previous 6 months to a polypill-based strategy or usual care. The polypill treatment consisted of aspirin (100 mg), ramipril (2.5, 5, or 10 mg), and atorvastatin (20 or 40 mg). The primary composite outcome was cardiovascular death, nonfatal type 1

myocardial infarction, nonfatal ischemic stroke, or urgent revascularization. The key secondary end point was a composite of cardiovascular death, nonfatal type 1 myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke.

**Results:** A total of 2499 patients underwent randomization and were followed for a median of 36 months. A primary-outcome event occurred in 118 of 1237 patients (9.5%) in the polypill group and in 156 of 1229 (12.7%) in the usual-care group (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 0.96;  $p = 0.02$ ). A key secondary-outcome event occurred in 101 patients (8.2%) in the polypill group and in 144 (11.7%) in the usual-care group (hazard ratio,

0.70; 95% CI, 0.54 to 0.90;  $p = 0.005$ ). The results were consistent across prespecified subgroups. Medication adherence as reported by the patients was

### ■ Praxisrelevanz

Das Polypill-Konzept bestehend aus Aspirin, Statin und ACE-Hemmer hat in dieser Studie nach Myokardinfarkt einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Standardtherapie gezeigt. Dieses Konzept könnte in der Zukunft auch große Vorteile für Patienten mit symptomatischer PAVK bieten, da hier weiterhin das kardiovaskuläre Risikofaktorenmanagement häufig unzureichend ist.



higher in the polypill group than in the usual-care group. Adverse events were similar between groups.

**Conclusions:** Treatment with a polypill containing aspirin, ramipril, and ator-

vastatin within 6 months after myocardial infarction resulted in a significantly lower risk of major adverse cardiovascular events than usual care. (Funded by the European Union

Horizon 2020; SECURE ClinicalTrials.gov number, NCT02596126. opens in new tab; EudraCT number, 2015-002868-17. opens in new tab.)

## ■ Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia

Farber A, et al. *N Engl J Med* 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2207899. Online ahead of print.

### Abstract

**Background:** Patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI) require revascularization to improve limb perfusion and thereby limit the risk of amputation. It is uncertain whether an initial strategy of endovascular therapy or surgical revascularization for CLTI is superior for improving limb outcomes.

**Methods:** In this international, randomized trial, we enrolled 1830 patients with CLTI and infrainguinal peripheral artery disease in two parallel-cohort trials. Patients who had a single segment of great saphenous vein that could be used for surgery were assigned to cohort 1. Patients who needed an alternative bypass conduit were assigned to cohort 2. The primary outcome was a composite of a major adverse limb event – which was defined as amputation above the ankle or a major limb reintervention (a new bypass graft or graft revision, thrombectomy, or thrombolysis) – or death from any cause.

**Results:** In cohort 1, after a median follow-up of 2.7 years, a primary-outcome

event occurred in 302 of 709 patients (42.6%) in the surgical group and in 408 of 711 patients (57.4%) in the endovascular group (hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.79;  $p < 0.001$ ). In cohort 2, a primary-outcome event occurred in 83 of 194 patients (42.8%) in the surgical group and in 95 of 199 patients (47.7%) in the endovascular group (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.58 to 1.06;  $p = 0.12$ ) after a median follow-up of 1.6 years. The incidence of adverse events was similar in the two groups in the two cohorts.

**Conclusions:** Among patients with CLTI who had an adequate great saphenous vein for surgical revascularization (cohort 1), the incidence of a major adverse limb event or death was significantly lower in the surgical group than in the endovascular group. Among the patients who lacked an adequate saphenous vein conduit (cohort 2), the outcomes in the two groups were similar. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute; BEST-CLI ClinicalTrials.gov number, NCT02060630.)

### ■ Praxisrelevanz

Die Ergebnisse dieser seit Langem erwarteten Studie zeigen einen Vorteil der gefäßchirurgischen Revaskularisation gegenüber der endovaskulären Behandlung bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, wenn gutes Venenmaterial verfügbar ist. Im Gegensatz zu der Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren sind Patienten mit kritischer Extremitätenischämie in der klinischen Routinepraxis jedoch häufig deutlich älter und weisen ausgeprägte Begleiterkrankungen auf, was einen chirurgischen Ansatz oft erschwert. Auffallend war auch die hohe primäre technische Versagerquote in der endovaskulären Gruppe, die in Expertenzentren normalerweise viel niedriger ist. In Bezug auf die Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

### 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](mailto:sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de)

# ESC 2022: „The earlier the better“ – Das neue LDL-C-Paradigma

Noch früher das LDL-C und damit das kardiovaskuläre (Lebenszeit)- Risiko senken – dieser Paradigmenwechsel zog sich als roter Faden durch viele Vorträge beim ESC 2022. Was steckt dahinter?

Mehr erklärt dieser Beitrag mit Kongress-Highlights rund um das Lipidmanagement.

## ■ ESC 2022: Barcelona spricht von der frühzeitigen LDL-C-Reduktion

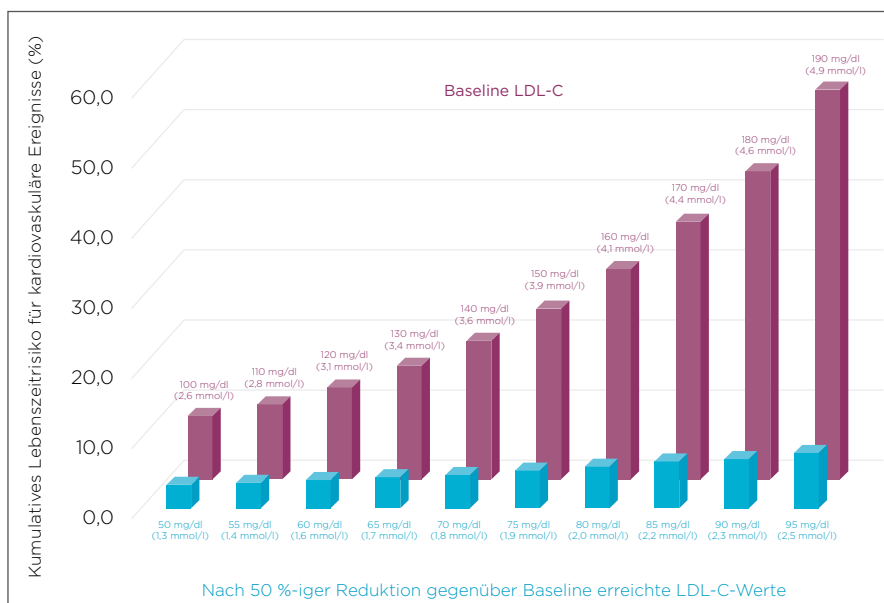
Beim Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC) Ende August 2022 dominierte ein Thema das wissenschaftliche Programm rund um das Lipidmanagement: Eine möglichst frühe Reduktion des LDL-C-Werts als entscheidende Intervention, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Die Kongressteilnehmenden in Barcelona und online diskutierten unterschiedliche Facetten des neuen Paradigmas.

## ■ Kumulativer LDL-C-Effekt: Neues Vorhersagemodell für das Lebenszeitrisko

**Prof. Brian A. Ference** (Cambridge, Großbritannien) lieferte mit seinem Vortrag eine der Rationales für eine frühzeitige LDL-C-Senkung: LDL-C hat mit Blick auf Arteriosklerose eine kausale und zugleich kumulative Wirkung.

Das heißt, eine frühe LDL-C-Reduktion – beispielsweise um 50 % – vermindert die kumulative Plaque-Belastung und senkt damit das Lebenszeitrisko für kardiovaskuläre Ereignisse erheblich (Abb. 1). Im Sinne der Primärprävention sei eine frühe moderate statt eine späte starke LDL-C-Senkung sinnvoller [1].

Eine Arbeitsgruppe um Prof. Ference hat ein neues Rechenmodell auf Basis von Künstlicher Intelligenz (KI) entwickelt, mit dem sich der Effekt einer frühzeitigen LDL-C-Senkung auf das individuelle kardiovaskuläre Lebenszeitrisko auch bei behandlungsnaiven Personen vorhersagen lässt. Demnach ist der Nutzen proportional zur absoluten LDL-C-Reduktion und unabhängig vom Wirkmechanismus einer lipidsenkenden Therapie. Sein Prädiktionsmodell könnte Entscheidungen hinsichtlich des Zeitpunkts, der Dauer und der Intensität einer LDL-C-Reduktion im Sinne der Primärprävention unterstützen [1].



**Abbildung 1:** Kumulative LDL-C-assozierte Lebenszeit-Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse – vor und nach einer LDL-C-Reduktion um 50 % [1, 2]. ©Sanofi-Aventis GmbH

## ■ Sekundärprävention: Plädoyers für eine frühzeitige Kombinationstherapie

Neben Prof. Ference plädierten zwei weitere Experten für ein frühzeitiges Lipidmanagement – in diesem Fall für den frühen Einsatz einer lipidsenkenden Kombinationstherapie zur Sekundärprävention [3, 4]. Derzeit empfiehlt die aktuelle ESC/EAS<sup>§</sup>-Leitlinie noch eine sequenzielle Therapieeskalation beginnend mit einer intensivierten Statinmonotherapie [5].

## Kombinationstherapie statt hochdosierte Statine

**Prof. John J. P. Kastelein** (Amsterdam, Niederlande) plädierte für eine frühe Kombinationstherapie mit Ezetimib und Statinen statt einer Hochdosis-Statinmonotherapie, wodurch sich die Adhärenz der Patienten verbessern könnte [3]. Er verwies dazu auf kürzlich publizierte Daten von Kim et al., die zeigen, dass eine Statin-Ezetimib-Kombination hochdosierten Statinen nicht unterlegen ist [6].

## Initiale Kombinationstherapie bei Hochrisikopatienten

Einen Schritt weiter ging **Prof. Kausik K. Ray** (London, Großbritannien). Er erklärte zunächst die beiden Zielsetzungen lipidsenkender Therapien [4]:

1. Die Anzahl der LDL-C-Rezeptoren erhöhen.
2. Die Verfügbarkeit vorhandener LDL-C-Rezeptoren möglichst lange erhalten.

Gemeinsam mit weiteren Experten hat er daher einen Vorschlag für ein intensiveres therapeutisches Vorgehen für Hochrisikopatienten erarbeitet. Sie sollten als lipidsenkende Erstlinientherapie eine Kombination aus hochpotenten Statinen und Ezetimib erhalten – bei einem „extrem hohen“ Risiko empfehlen sie initial eine Kombination aus Hochdosis-Statintherapie, Ezetimib und PCSK9<sup>§§</sup>-Inhibitoren [4, 7].

<sup>§</sup>ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society

<sup>§§</sup>PCSK9: Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9

## PENELOPE-Studie: 99 % LDL-C-Zielerreichung dank Tripletherapie

Die lipidsenkende Therapie bei Hochrisikopatienten nach einem (N)STEMI mit Typ-2-Diabetes und/oder einer arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung stand auch im Mittelpunkt der Posterpräsentation von **Dr. A. Omar Khader** (Rotterdam/Breda, Niederlande). Er zeigte anhand der Daten der PENELOPE<sup>®</sup>-Studie, wie sie in der klinischen Praxis von einer 3-fach-Kombinationstherapie profitieren können. Dazu wurden 939 Patienten abhängig von ihrer LDL-C-Zielerreichung in ca. 4-Wochen-Schritten sukzessive mit einem hochdosierten Statin (Atorvastatin  $\geq 40$  mg oder Rosuvastatin  $\geq 20$  mg), dann zusätzlich mit Ezetimib (10 mg) und schließlich ergänzend mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) [9] – 75 mg oder 150 mg zweiwöchentlich – behandelt. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich 57 Tage ( $\pm 38$  Tage). Unter der 3-fach-Kombinationstherapie erreichten 99 % der Studienteilnehmenden (Tab. 1) den damals empfohlenen LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l) [8].

**Fazit:** Diese Ergebnisse zeigen zum einen den Nutzen einer leitliniengerechten stufenweisen Therapie für Hochrisikopatienten. Zum anderen weisen sie auf Optimierungsmöglichkeiten hin [8].

## Lipidmanagement in der Praxis: Kasuistik und Lösungsansätze

Um die Herausforderungen der LDL-C-Senkung in der klinischen Praxis ging es auch in der Falldiskussion mit **Prof. Dr. J. Wouter Jukema** (Leiden, Niederlande) und **Prof. Dr. Roxana Mehran** (New York, USA) [10].

### Fallbeispiel: Wie hätten Sie entschieden?

Sie zeigten anhand eines Fallbeispiels mit 3 Szenarien, worauf es bei der Entscheidung für eine lipidsenkende Therapie ankommt. Besonders interessant war das 3. Szenario [10]:

- Die Beispielpatientin, 64 Jahre, erhält eine blutdrucksenkende Therapie mit

**Tabelle 1:** Anteil der Patienten in der PENELOPE-Studie, die den LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l) erreichten; Q2W: zweiwöchentlich [8]. ©Sanofi-Aventis GmbH

| Lipidsenkende Therapie (additives Regime)                                                       | Anteil Patienten mit LDL-C-Zielerreichung $< 70$ mg ( $< 1,8$ mmol/l) (kumuliert); n = 939 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| intensivierte Statintherapie (Atorvastatin $\geq 40$ mg/Tag oder Rosuvastatin $\geq 20$ mg/Tag) | 71 %                                                                                       |
| Plus Ezetimib (10 mg/Tag)                                                                       | 89 %                                                                                       |
| Plus PCSK9-Inhibitor (Alirocumab, 75 mg oder 150 mg, Q2W)                                       | 99 %                                                                                       |

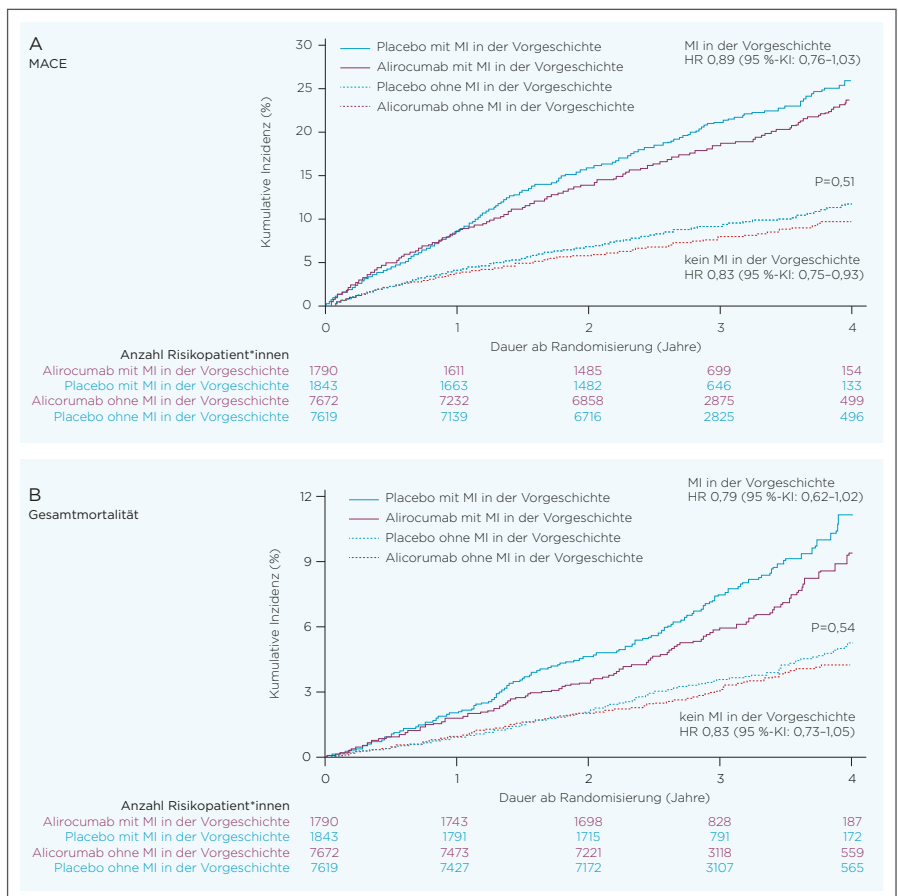
- Sartanen und täglich 10 mg Atorvastatin als lipidsenkende Behandlung.
- Sie wird etwa 1,5 Stunden nach dem Auftreten eines Hinterwandinfarkts hospitalisiert und erfolgreich mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) der rechten Koronararterie und 2 Stents behandelt.
- Sie hatte bereits vor 12 Monaten ein ACS erlitten.
- Ihr LDL-C-Wert bei der stationären Aufnahme beträgt 116 mg/dl (3,0 mmol/l).

Prof. Jukema erläutert seine leitliniengerechten Therapieentscheidung für

dieses Szenario. Es handelt sich um ein ACS-Rezidiv innerhalb von 2 Jahren unter einer intensivierten Statintherapie [10]. Der von der ESC/EAS-Leitlinie empfohlene ambitionierte LDL-C-Zielwert von  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/l) lasse sich nur mit einer 3-fach-Kombinationstherapie aus einem hochdosierten Statin, Ezetimib und einem PCSK9-Inhibitor erreichen [5, 10].

### ODYSSEY OUTCOMES-Studie: Subgruppendaten bei ACS-Rezidiv

Mit Blick auf das 3. Szenario ging Prof. Jukema auf die besondere Risikosituation bei Patienten mit einem ACS-Re-



**Abbildung 2:** Relative Risikoreduktion in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie bei ACS-Patienten mit und ohne weiteren MI in der Vorgeschichte; **A:** MACE, **B:** Gesamtmortalität (nominal statistisch signifikant nach hierarchischer Testung) [11]. ©Sanofi-Aventis GmbH

\* (N)STEMI: (Nicht)-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt

<sup>®</sup>Die PENELOPE-Studie ist mit dem EuroPath-Projekt verbunden.

zidiv innerhalb von 2 Jahren ein [10]. Er stellte dazu die Ergebnisse einer neuen Subgruppenanalyse der ODYSSEY OUTCOMES-Daten vor. Von den insgesamt 18.924 Studienteilnehmenden – mit einem ACS in den 12 Monaten vor Studieneinschluss – hatten 3633 (19,2 %) bereits vorher einen Myokardinfarkt (MI) erlitten. Diese Subgruppe hatte ein signifikant höheres Risiko für MACE<sup>a</sup> (20,5 % gegenüber 8,9 %,  $p < 0,001$ ) und für Tod (7,4 % gegenüber 3,4 %,  $p < 0,001$ ) als die Kohorte ohne weiteren MI in der Vorgeschichte. In beiden Gruppen verringerte sich unter dem PCSK9-Antikörper Alirocumab statistisch signifikant das relative Risiko für MACE und die Gesamtmortalität (nominal statistisch signifikant nach hierarchischer Testung) konsistent – unabhängig davon, ob es einen weiteren MI in der Vorgeschichte gab (Abb. 2) [11].

### Zwei Lösungsvorschläge: LDL-C-Zielwert erreicht bei Post-ACS-Patienten

Warum ist es in der klinischen Praxis häufig schwierig, dass Post-ACS-Patienten ihren empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichen? Prof. Jukema fasst jüngste Erkenntnisse zu häufigen Stolpersteinen aus dem EUROPATH-III-Projekt zusammen und nannte zwei wichtige Lösungsansätze, um die Versorgung dieser Gruppe zu verbessern [10]:

1. Konsequente Umsetzung des Behandlungsalgorithmus „Fire early according to risk and follow to target“ (etwa: mit einer frühen intensiven, risikoadaptierten Therapie starten und bis zum Zielwert weiterverfolgen).
2. Unterstützung des stationär-ambulant Übergangs mit einem standardisierten Entlassungsbrief, der Empfehlungen zum Lipidmanagement enthält.

### ODYSSEY OUTCOMES-Studie: Neue Langzeitdaten zur Sicherheit

Dr. Shaun Goodman (Edmonton, Kanada) präsentierte ebenfalls neue Subgruppen-Ergebnisse der ODYSSEY OUTCOMES-Studie. Diese *Post-hoc*-Analyse mit Langzeitdaten wurde mit einer vorab festgelegten Gruppe von

8228 ACS-Patienten (24.610 beobachtete Patientenjahre) durchgeführt, die für eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 und bis zu 5 Jahren (im Median: 3,3 Jahre) in Frage kamen und die mindestens eine Dosis Alirocumab erhalten hatten [12]. Zum Vergleich: Die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtkohorte betrug 2,8 Jahre [13]. Dr. Goodman fasste die Ergebnisse zusammen [12]:

- **Relative Risikoreduktion:** In der Alirocumab-Gruppe vs. Placebo sank das relative Risiko für MACE um 17 % (Hazard Ratio [HR] 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,74–0,94;  $p = 0,003$ ) und das relative Sterblichkeitsrisiko um 22 % (HR: 0,78; 95%-KI: 0,65–0,94;  $p = 0,01$ ).
- **Sicherheitsprofil:** Die Alirocumab- und Placebo-Gruppe wiesen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf. Der einzige Unterschied war eine geringe absolute Häufung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle bei den mit Alirocumab behandelten Patienten.

**Fazit:** ACS-Patienten unter Alirocumab profitierten von einem größeren kardiovaskulären Nutzen aufgrund der schnellen und starken LDL-C-Reduktion, ohne dass relevante unerwünschte Ereignisse auftraten (Vergleich zu Placebo) [12].

### ACS-Patienten: Was bei ihren arteriosklerotischen Plaques anders ist

Warum ist gerade bei rezidivierenden ACS-Patienten eine frühe intensive, lipidsenkende Therapie wichtig?

Prof. Lorenz Räber (Bern, Schweiz) erklärte, welche Rolle arteriosklerotische Plaques dabei spielen [14].

### ACS versus KHK: Erhebliche Plaque-Unterschiede

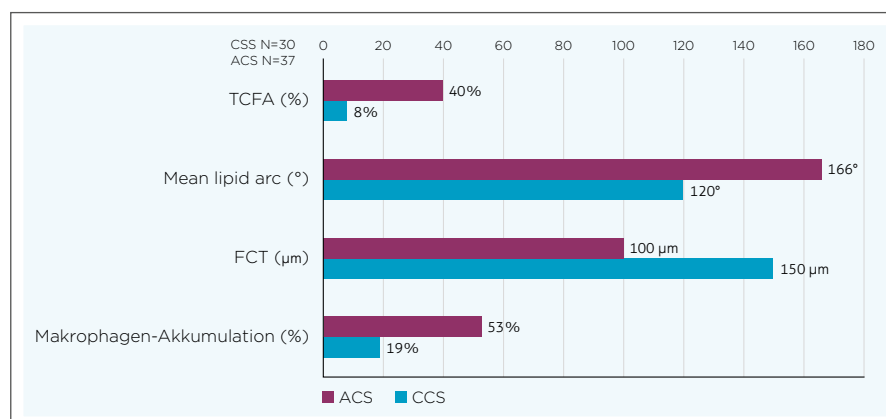
Patienten mit ACS-Rezidiven haben eine höhere Plaque-Belastung als Patienten mit einer stabilen, bzw. chronischen koronaren Herzkrankheit (CCS), wobei sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Plaque-Morphologie zeigen (Abb. 3). Sie haben mehr vulnerable Plaques, die schneller rupturieren oder erodieren können (Hochrisikoplaques) [14, 15]:

1. Höherer Anteil von Plaques mit dünner fibröser Kappe („thin-cap fibroatheroma“, TCFA)
2. Lipidreichere Plaques (größerer Lipid-Arcus, „lipid arc“)
3. Dünnere fibröse Kappendicke (FCT)
4. Verstärkte Makrophagen-Akkumulation

### Hochrisikoplaques können zu weiteren Ereignissen führen

Bei ACS-Patienten finden sich diese Hochrisikoplaques vor allem in Gefäßen, die nicht von dem Infarkt betroffen waren („non-culprit“) [14]. MACE ereignen sich etwa 2-mal so häufig im Zusammenhang mit Non-culprit-Läsionen („non-culprit lesion related MACE“) wie in Gefäßen, die vom Infarkt betroffen waren („culprit“) und die mit einem Stent versorgt wurden (Abb. 4) [16].

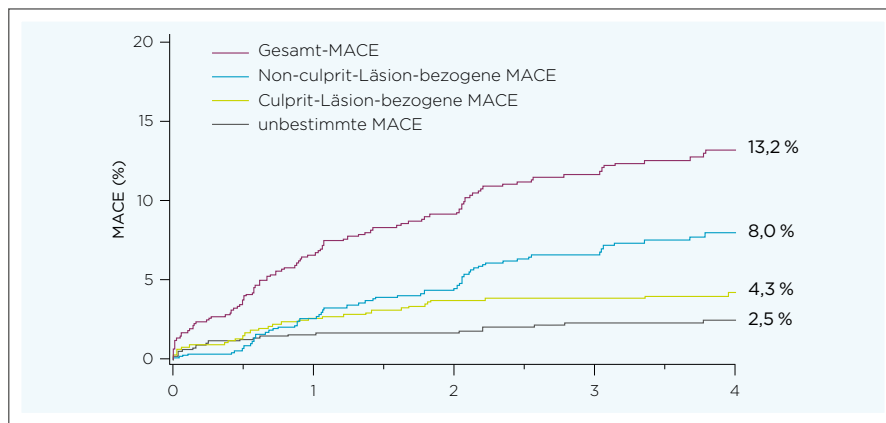
Das heißt, MACE-Rezidive korrelieren mit Hochrisikoplaques-Phänotypen [14].



**Abbildung 3:** Phänotypen der Koronar-Arteriosklerose bei Patienten mit ACS-Rezidiv gegenüber Patienten mit langzeitstabiler KHK [15]. ©Sanofi-Aventis GmbH  
CCS: Chronisches Koronarsyndrom.

<sup>a</sup>MACE: KHK-bedingter Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall (tödlich oder nicht-tödlich) oder instabile Angina pectoris mit Hospitalisierung.





**Abbildung 4:** Kardiokardiale Ereignisse (MACE) in „culprit“ versus „non-culprit“ Läsionen bei ACS-Patienten in der PROSPECT-II-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit („median follow-up period“, FUP) von 3,7 Jahren [16]. ©Sanofi-Aventis GmbH

### Frühe, intensive, lipidsenkende Therapie wirkt 2-fach auf Plaques

Daten der IBIS-4-Studie zeigen den Effekt einer frühen und intensiven lipidsenkenden Therapie [14, 17, 18]:

1. Sie verringert das Plaques-Volumen (Lipid-Arcus, Regression).
2. Sie stabilisiert die Plaques durch Verstärkung der Kappendicke.

Dabei gilt: Je stärker die LDL-C-Senkung, desto besser die Plaque-Regression und -Stabilisierung (Abb. 5) [14, 17, 18].

### Studien-Update und Praxisempfehlungen: Welche Rolle spielt Lp(a)?

Neben dem LDL-C tragen weitere Apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine zum kardiovaskulären Risiko bei – darunter insbesondere das Lipoprotein(a) (Lp[a]). Beim ESC 2022 erklärten 3 Experten, was man heute zum Risikopotenzial von Lp(a) weiß und welche Rolle es in der klinischen Praxis spielt [20–22].

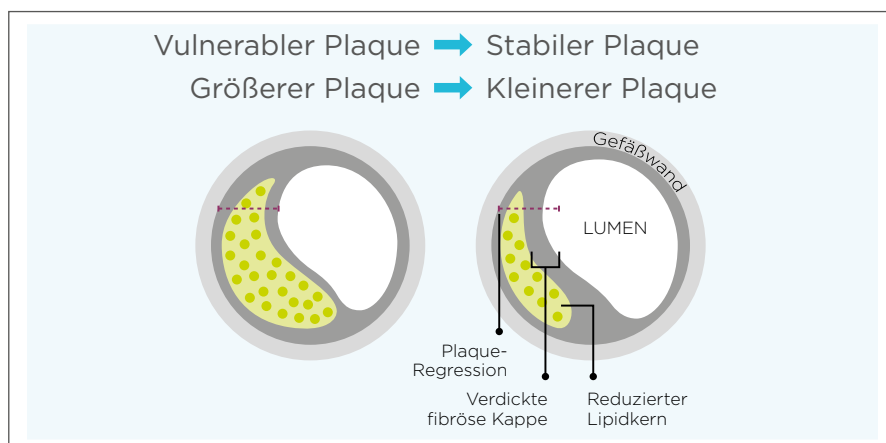
### Risikofaktor Lp(a): genetisch bedingt und unabhängig

In ihrem kompakten Überblick fasste die Lp(a)-Expertin **Dr. Pia Kamstrup** (Kopenhagen, Dänemark) den aktuellen Wissensstand zu Lp(a) zusammen [20]. Hohe Lp(a)-Spiegel sind häufig und entstehen zu 80 % bis 90 % aufgrund von Veränderungen im Lp(a)-Gen [20, 23].

Sie nannte 2 wichtige Kenngrößen:

- Lp(a)-Werte > 30 mg/dl (> 75 nmol/l) und erst recht > 50 mg/dl (> 125 nmol/l) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [20, 24].
- Ein Lp(a)-Spiegel oberhalb der 90. Perzentile (> 70 mg/dl; > 168 nmol/l) ist ein Prädiktor für ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für KHK und Aortenklappenstenosen [20, 24].

Das Lp(a)-assoziierte Risiko ist unabhängig von anderen Risikofaktoren und genomweite Studien belegen seine Kausalität für kardiovaskuläre Ereignisse [20, 25].



**Abbildung 5:** Kombinierte Effekt – Regression und Stabilisierung – einer intensiven lipidsenkenden Therapie auf arteriosklerotische Plaques [19]. ©Sanofi-Aventis GmbH

### Lp(a)-Bestimmung: Empfehlungen für den klinischen Alltag

In seinem Vortrag führte **Prof. Florian Kronenberg** (Innsbruck, Österreich) von den Studiendaten zum klinischen Umgang mit Lp(a) [21]:

- Die aktuelle ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt bei allen Patienten, eine Lp(a)-Messung mindestens einmal im Leben in Betracht zu ziehen und damit nicht bis zum ersten Ereignis zu warten [5].
- Bei einem Lp(a)-Spiegel > 50 mg/dl (> 125 nmol/l) besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Der Wertebereich > 30 mg/dl (> 75 nmol/l) bis 50 mg/dl (125 nmol/l) stellt eine Grauzone dar. Hier empfiehlt es sich, weitere individuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen [21, 26].
- Der Lp(a)-Wert ist wichtig, um das kardiovaskuläre Gesamtrisiko einzuschätzen [21].

### Mögliche Therapieansätze zur Lp(a)-Senkung

Schließlich gab **Prof. Erik Stroes** (Amsterdam, Niederlande) ein Update zu kommenden Therapieoptionen für die Lp(a)-Reduktion [22]. Man schätzt, dass eine absolute Lp(a)-Senkung von 42–84 mg/dl (100–200 nmol/l) zu einer ähnlichen Reduktion des KHK-Risikos führt (–22 %) wie eine LDL-C-Senkung von 1 mmol/l (40 mg/dl) [22, 27].

Derzeit sind noch keine medikamentösen Behandlungen zur Lp(a)-Reduktion zugelassen [22]. Neben den Cholesterinester-Transferprotein- (CETP-) Inhibitoren und RNA-basierten Substanzen werden aktuell PCSK9-Inhibitoren hinsichtlich ihres Einflusses auf den Lp(a)-Spiegel untersucht [22]. Prof. Stroes zeigte anhand einer Subgruppenanalyse der ODYSSEY OUTCOMES-Daten, wie gerade Patienten mit einem hohen Lp(a)-Wert von einer Behandlung mit dem PCSK9-Antikörper Alirocumab profitieren können. So war ein höherer Lp(a)-Ausgangswert mit einer stärkeren Verringerung der MACE-Gesamtzahl unter Alirocumab assoziiert [28].

\*RNA: Ribonukleinsäure

## ODYSSEY OUTCOMES: Neue Daten zu Lp(a) und arterieller Revaskularisation

Der Einfluss hoher Lp(a)-Werte zeigte sich auch in einer neuen Subgruppenanalyse der ODYSSEY OUTCOMES-Studie, die **Prof. Philippe G. Steg** (Paris, Frankreich) vorstellte. Dabei ging es um die Frage, wie Alirocumab beziehungsweise der Lp(a)-Wert das Risiko für eine erste koronare oder jede<sup>b</sup> erste Revaskularisation bei den Post-ACS-Patienten beeinflussen. Es zeigte sich, dass unter Alirocumab im Vergleich zu Placebo sowohl das Risiko für die erste koronare (nach 4 Jahren) als auch für jede erste Revaskularisation signifikant abnahm (Tab. 2). Zugleich fielen mit Blick auf den Einfluss von Lp(a) 2 Ergebnisse auf [29]:

- In der Placebo-Gruppe war das Revaskularisationsrisiko direkt mit dem Lp(a)-Ausgangswert assoziiert ( $P_{\text{trend}} < 0,0001$ ) – je größer der Lp(a)-Ausgangswert, desto höher das Risiko.
- Der Nutzen von Alirocumab mit Blick auf die Revaskularisation scheint mit dem Lp(a)-Ausgangswert zusammenzuhängen. Patienten im Quartil mit den höchsten Lp(a)-Ausgangswerten  $\geq 59,6$  mg/dl ( $\geq 149$  nmol/l) profitierten am meisten.

**Fazit:** Alirocumab reduzierte das Risiko aller arteriellen Revaskularisationen – mit der größten Risikoreduktion bei Patienten mit dem höchsten Lp(a)-Ausgangswert [29].

<sup>b</sup>Koronargefäße, Extremitäten, Karotis

### Literatur:

1. Ference BA. LDC-c: new insights into its role as causal risk factor and target for therapy. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 26.08.2022 in Barcelona.
2. Ference BA. Late Breaking Clinical Trials, ESC 2021. 29.08.2021
3. Kastelein JJP. Addressing the unmet needs in LDL-c lowering: what can we expect? Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 26.08.2022 in Barcelona.

**Tabelle 2:** Risikoreduktion unter Alirocumab für die erste koronare bzw. jede erste Revaskularisation in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie [29]. ©Sanofi-Aventis GmbH

| Risiko für ...                                         | Alirocumab-Gruppe                                  | Placebo-Gruppe |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|
| ... die erste koronare Revaskularisation nach 4 Jahren | 9,6 %<br>HR: 0,88 (95 %-KI: 0,80–0,97); p = 0,01   | 11,3 %         |
| ... jede erste Revaskularisation                       | 10,8 %<br>HR: 0,85 (95 %-KI: 0,78–0,94); p = 0,001 | 13,0 %         |

4. Ray KK. Introduction: changing paradigms in LDL-c reduction. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 26.08.2022 in Barcelona.
5. Mach F, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.
6. Kim BK, et al. RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 380–90.
7. Ray KK, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J 2022; 43: 830–3.
8. Khader AO, et al. Prevalence of reaching target low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in very high-risk patients using high intensity lipid-modifying therapy. Posterpräsentation anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 28.08.2022 in Barcelona.
9. Fachinformation Praluent®, Stand 06/2022.
10. Jukema JW, Mehran R. Case-based panel discussion: lipid lowering and antiplatelet strategies post-ACS. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 26.08.2022 in Barcelona.
11. Chiang CE, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alirocumab and Cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction: Prespecified subanalysis from ODYSSEY OUTCOMES. Can J Cardiol 2022; 38: 1542–9.
12. Goodman S, et al. Longer-term safety of alirocumab with 24,610 patient-years of placebo-controlled observation: Further insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 26.08.2022 in Barcelona.
13. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–107.
14. Räber L. Potent LDL lowering and plaque modification in patients with acute coronary syndromes. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 29.08.2022 in Barcelona.
15. Vergallo R, et al. Coronary atherosclerotic phenotype and plaque healing in patients with recurrent acute coronary syndromes compared with patients with long-term clinical stability: An in vivo optical coherence tomography study. JAMA Cardiol 2019; 4: 321–9.
16. Erlinge D, et al. PROSPECT II Investigators. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet 2021; 397: 985–95.
17. Räber L, et al. IBIS 4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) Trial Investigators (NCT00962416). Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. Eur Heart J 2015; 36: 490–500.
18. Räber L, et al. Changes in coronary plaque composition in patients with acute myocardial infarction treated with high-intensity statin therapy (IBIS-4): A serial optical coherence tomography study. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12 (8 Pt 1): 1518–28.
19. Di Giovanni G, Nicholls SJ. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: Insights from intravascular imaging. Am J Prev Cardiol 2022; 11: 100366.
20. Kamstrup P. Targeting Lp(a) in CV risk reduction: where are we now? Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 28.08.2022 in Barcelona.
21. Kronenberg F. Lp(a) as independent causal risk factor: why should we focus on testing? Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 28.08.2022 in Barcelona.
22. Stros E. Targeting Lp(a): therapeutic insights and novel developments. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 28.08.2022 in Barcelona.
23. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. Clin Chem 2021; 67: 154–66.
24. Kamstrup PR, et al. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 470–7.
25. Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 692–711.
26. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? Atherosclerosis 2022; 349: 123–35.
27. Madsen CM, et al. Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20 % in secondary prevention: A population-based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020; 40: 255–66.
28. Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J 2020; 41: 4245–55.
29. Steg PG, et al. Lp(a) and the effect of alirocumab on coronary and non-coronary revascularization following acute coronary syndrome. Vortrag anlässlich des Jahreskongresses 2022 der ESC am 28.08.2022 in Barcelona.

Fachkurzinformation siehe Seite 10.

### Weitere Informationen:

Sanofi-Aventis GmbH  
A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11,  
Turm A, 29. OG  
E-Mail: [service.at@sanofi.com](mailto:service.at@sanofi.com)  
<https://www.sanofi.at>



# ER ÜBERLEBTE EIN CV EREIGNIS. SENKEN SIE SEIN KARDIOVASKULÄRES RISIKO MIT PRALUENT<sup>®</sup>



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

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



Zentren für Erstverordnung  
von PCSK9-Hemmern

Zentren für Erstverordnung von  
PCSK9-Hemmern und Erstattungskriterien  
finden Sie auf [www.sozialversicherung.at](http://www.sozialversicherung.at)



Siehe Praluent<sup>®</sup> FKI auf Seite 10  
\*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

[www.lipidmanagement.at](http://www.lipidmanagement.at)

**sanofi**