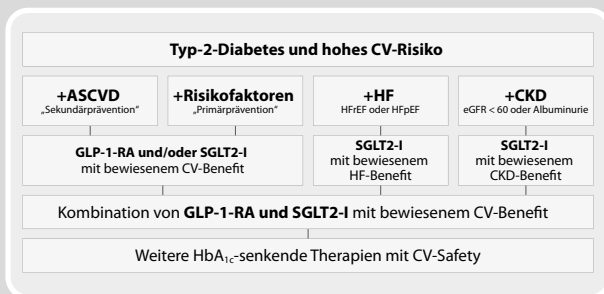


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Praktische Umsetzung der Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes bei hohem kardiovaskulärem Risiko

P. Fasching, L. Stechemesser, J. Auer, M. Clodi,
T. Gattringer, A. Niessner, S. Perl, M. Säemann,
G. Seinost, K. Huber

Diseases of the circulatory system: Structure and dynamics of mortality and survival

A. Alisheva, S. Mamyrbekova, V. Kamkhen

RUBRIKEN

News Screen

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

SIE GIBT ALLES - TUT GIP DAS AUCH?

GIP und GLP-1 sind zwei wichtige Inkretin-Hormone.¹

GIP könnte eine größere Rolle bei der Regulierung des Glukosespiegels spielen, als bisher angenommen.^{2,3}

Entdecken Sie die verschiedenen Wirkansätze von GIP im Körper.



ERFAHREN SIE MEHR UNTER:

www.gip-effekt.at

GLP-1 = Glukagonähnliches Peptid 1

GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid

1. Nauck MA et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(6):525-536.

2. Finan B et al. Trends Mol Med. 2016;22(5):359-376.

3. Gasbjerg LS et al. Peptides. 2020;125:170183.

4 Brief der Herausgeber

T. Gary, B. Weber

5 Praktische Umsetzung der Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes bei hohem kardiovaskulärem Risiko

P. Fasching, L. Stechemesser, J. Auer, M. Clodi, T. Gattringer, A. Niessner, S. Perl, M. Säemann, G. Seinost, K. Huber

9 Diseases of the circulatory system: Structure and dynamics of mortality and survival

A. Alisheva, S. Mamyrbekova, V. Kamkhen

Rubriken

14 News Screen

Titelbild: Vereinfachte Darstellung der aktuellen Leitlinien zum Management des Typ-2-Diabetes mit hohem CV-Risiko. Aus P. Fasching et al., Praktische Umsetzung der Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes bei hohem kardiovaskulärem Risiko, Abb. 1, S. 6.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Phlebologie und dermatologische
Angiologie

Herausgeber/Chefredaktion:

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: thomas.gary@medunigraz.at

Ap.-Prof. PD Dr. Dr. Benedikt Weber,
MAS, CAS, FEBDV
Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: benedikt.weber@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten wären und daher von jedermann benützt
werden dürfen.

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

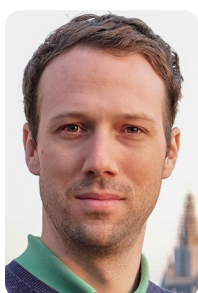
Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

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

Brief der Herausgeber



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary



Ap.-Prof. PD Dr. Dr.
B. Weber

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In der zweiten Ausgabe des Jahres 2023 findet sich als Schwerpunktarbeit ein Manuskript einer österreichischen Expertengruppe um Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching von der Klinik Ottakring zum Thema „Praktische Umsetzung der Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes bei hohem kardiovaskulärem Risiko“. In dieser Arbeit werden unterschiedliche Therapiealgorithmen praxisnahe für den Leser dargestellt und zusammengefasst.

Als zweite Arbeit findet sich eine kasachische Arbeit zum Thema „Herz-Kreislauf-erkrankungen und deren Mortalität“.

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

Wir wünschen eine interessante Lektüre,
Benedikt Weber und Thomas Gary

Herausgeber:

Thomas Gary, Graz
Benedikt Weber, Wien

Chef-Editor:

Marianne Brodmann, Graz
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

Praktische Umsetzung der Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes bei hohem kardiovaskulärem Risiko

P. Fasching¹, L. Stechemesser², J. Auer³, M. Clodi⁴, T. Gatteringer⁵, A. Niessner⁶, S. Perl⁷, M. Säemann⁸, G. Seino⁹, K. Huber¹⁰

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren zeigten GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Inhibitoren einen sehr hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Medikamente waren zur Therapie der Hyperglykämie entwickelt, kardiovaskuläre Endpunktstudien zeigten einen CV-Benefit, der unabhängig vom HbA_{1c}-Ausgangswert war. In der praktischen Umsetzung der Therapien gibt es allerdings anhaltende Herausforderungen, die man aufzeigen und überwinden muss – im Besonderen für diese gut beschriebene Hochrisikopopulation.

Schlagwörter: Typ-2-Diabetes, hohes kardiovaskuläres Risiko, Leitlinien, GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT2-Inhibitoren, CV-Benefit

Abstract: Practical realization of guidelines for treatment of type 2 diabetes with a high cardiovascular risk. In recent years, GLP-1 receptor-agonists and SGLT2 inhibitors have shown a very high level of evidence and recommendation for the treatment of patients with type-2-diabetes and high cardiovascular risk. These medications

were developed for the treatment of hyperglycemia, cardiovascular endpoint studies showed a CV-benefit independent of baseline-HbA_{1c}. In the practical implementation of these therapies, however, there are ongoing challenges that need to be identified and overcome – especially for this well described high risk population. **Z Gefäßmed 2023; 20 (2): 5–8.**

Key words: type-2-diabetes, high cardiovascular risk, guidelines, GLP-1 Receptor-Agonists, SGLT2 Inhibitors, CV-benefit

■ Einleitung

Der im Jahr 2022 präsentierte Konsensus der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften ADA und EASD zum Management der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes stellt die derzeit aktuellste, internationale Leitlinie in dieser Indikation dar [1, 2]. Die erfolgten Änderungen fokussieren vor allem auf eine noch deutlichere Individualisierung der Therapie. Die Einstiegsfrage in die Behandlung lautet: Was sind die vorrangigen Therapieziele? Ist es die glykämische Kontrolle, eine Gewichts-senkung und/oder eine kardiovaskuläre Risikoreduktion aufgrund bestehender Komorbiditäten oder Risikofaktoren? Im Zusammenhang mit dieser zunehmenden Personalisierung der therapeutischen Ansätze wurde auch Metformin als grundsätzliche First-Line-Vorbedingung gestrichen. Vielmehr wird nun dazu aufgefordert, effektive Therapieansätze zu wählen, die eine individuelle Zielerreichung ermöglichen. Diesbezüglich wird jetzt auch eine genauere Reihung von Wirkstoffen nach deren Effektivität und Evidenz angeführt.

■ Kardiovaskuläres Hochrisiko

Betrachtet man nun im Speziellen Menschen mit Typ-2-Diabetes im kardiovaskulären Hochrisikoesetting, geht es um Patienten mit bereits bestehender, atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), einer Herzinsuffizienz (HF), einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) oder um Patienten mit Indikatoren für ein hohes Risiko (Risikofaktoren). In die neuen Leitlinien eingeflossen sind die großen kardiovaskulären Endpunkt-Studien der vergangenen Jahre, die für Wirkstoffe aus den Gruppen der SGLT2-Inhibitoren (SGLT2-I) und der GLP-

1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) signifikante Reduktionen des kardiovaskulären und des renalen Risikos zeigten (Abb.1). Eine Übersicht dieser kardiovaskulären Endpunktstudien von Wirkstoffen im österreichischen Erstattungskodex ist in Tabelle 1 ersichtlich [4–10].

In diesen Zusammenhang fällt nun auch die visuelle Trennung der Patienten mit manifestierter ASCVD („Sekundärprävention“) und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren („Primärprävention“) – definiert mit einem Alter ab 55 Jahren sowie mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie und Albuminurie. Die Leitlinie betont, dass sich in den verschiedenen Endpunkt-Studien die Einschlusskriterien unterschieden. Dies betrifft beispielsweise transiente ischämische Attacken, Amputationen, instabile Angina pectoris sowie symptomatische oder asymptomatische koronare Herzerkrankungen. Durch die Aufnahme der Patienten mit Indikatoren für hohes Risiko wurde diese kardiovaskuläre Hochrisikopopulation erheblich erweitert. Die Evidenz dazu stammt vor allem aus der REWIND-Studie und aus DECLARE-TIMI, die neben manifest kardiovaskulär Erkrankten zum überwiegenden Teil Patienten mit Risikofaktoren ohne etablierter Herz-Kreislauf-Erkrankung eingeschlossen haben (Tab. 1) [8, 9]. Diese kardiovaskulären Hochrisikopatienten (ASCVD oder Risikofaktoren) sollen jedenfalls einen GLP-1-RA oder einen SGLT2-I mit erwiesenem kardiovaskulärem Benefit erhalten, und zwar unabhängig von einer möglichen Verschreibung von Metformin. Wird mit einem GLP-1-RA oder einem SGLT2-I das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht, wird die Kombination dieser beiden Substanzgruppen empfohlen [1, 2].

Eingelangt und angenommen am 23.02.2023

Nachdruck aus J Kardiologie 2023; 30 (5–6): 119–22

Aus: ¹S. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring; Privatklinik Döbling; ²Universitätsklinik für Innere Medizin I mit Gastroenterologie-Hepatologie, Nephrologie, Stoffwechsel und Diabetologie, Universitätsklinikum Salzburg; ³Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie, Interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef Braunau; ⁴Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Linz; ⁵Universitätsklinik für Neurologie und Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz; ⁶Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; ⁷Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁸Medizinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik Ottakring; Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Wien; Privatklinik Döbling; Sigmund-Freud-Privatuniversität; ⁹Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ¹⁰3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahmestelle, Klinik Ottakring; Medizinische Universität Wien; Sigmund-Freud-Privatuniversität

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, 5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie mit Ambulanz, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: peter.fasching@gesundheitsverbund.at

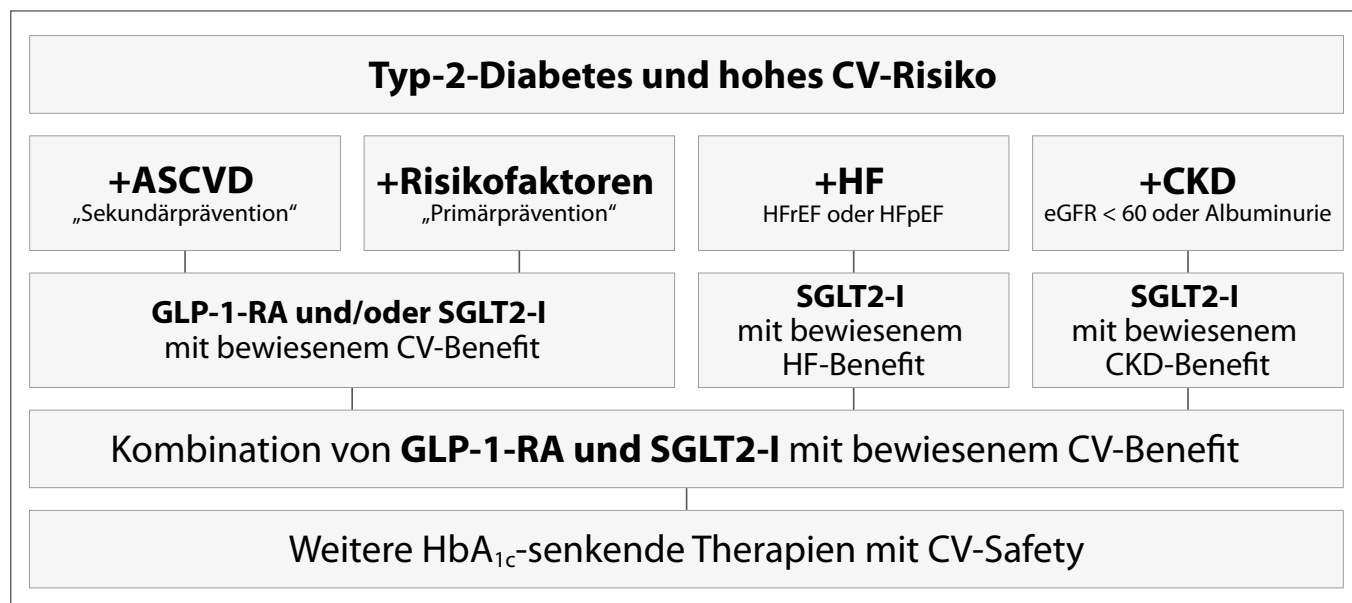


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der aktuellen Leitlinien zum Management des Typ-2-Diabetes mit hohem CV-Risiko. Erstellt nach [2, 3]. (CV = Cardiovascular; ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease; HF = Heart Failure; CKD = Chronic Kidney Disease)

Ebenfalls wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion in der Leitlinie stärker voneinander abgegrenzt. Hier sind vor allem die rezenten Endpunkt-Studien der SGLT2-I anzuführen, welche die Evidenzlage in diesen Patientenpopulationen deutlich verändert haben. Eine Ereignisreduktion von renalen und kardialen Endpunkten konnte hier auch unabhängig des Typ-2-Diabetes gezeigt werden [11, 12]. Diese Patienten (HF oder CKD) sollen jedenfalls einen SGLT2-I mit erwiesenem Benefit in dieser Population bekommen. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit CKD soll

bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit ein GLP-1-RA mit entsprechender Evidenz verschrieben werden. Wird das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht, soll hier ebenfalls ein GLP-1-RA kombiniert werden [1, 2]. Eine bereits 2020 publizierte gemeinsame Leitlinie der europäischen Kardiologengesellschaft ESC und der EASD folgte einem ähnlichen Schema. Auch hier wurde empfohlen, bei hohem kardiovaskulärem Risiko bereits initial mit einem GLP-1-RA oder SGLT2-I, jeweils mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit, entweder in Monotherapie oder in Kombination mit Metformin in die Therapie einzusteigen [13].

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Endpunktstudien von GLP-1-RA und SGLT2-I bei Typ-2-Diabetes mit hohem CV-Risiko^a

Studie	GLP-1-RA				SGLT2-I		
	EXSCEL	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6	DECLARE-TIMI	EMPA-REG	VERTIS-CV
Wirkstoff	Exenatid	Liraglutid	Dulaglutid	Semaglutid	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Jahr der Vollpublikation	2017	2016	2019	2016	2019	2015	2020
Studienpatienten (N)	14.752	9340	9901	3297	17.160	7020	8246
Studienhypothese (Wirkstoff vs. Placebo)	Non-Inferiority & Superiority	Non-Inferiority & Superiority	Superiority	Non-Inferiority	Non-Inferiority & Superiority	Non-Inferiority & Superiority	Non-Inferiority
Primärer Studienendpunkt	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P u. 2P-MACE	3P-MACE	3P-MACE
Dosierung	2 mg/Woche	1,8 mg/Tag	1,5 mg/Woche	0,5 u. 1 mg/Woche	10 mg/Tag	10 mg o. 25 mg/Tag	5 o. 15 mg/Tag
Verabreichung	s.c.	s.c.	s.c.	s.c.	p.o.	p.o.	p.o.
CV-Vorerkrankung (%) ^b	73	81	31	83	41	99	100
Ausgangs-HbA _{1c} (%)	8,0	8,7	7,3	8,7	8,3	8,1	8,2
Beobachtungszeit (Jahre, Median)	3,2	3,8	5,4	2,1	4,2	3,1	3,0
Studienergebnis (Wirkstoff vs. Placebo)	CV-Safety	CV-Benefit	CV-Benefit	CV-Safety	CV-Safety (3P-MACE), CV-Benefit (2P-MACE) ^c	CV-Benefit	CV-Safety

^aStudien von Wirkstoffen im österreichischen Erstattungskodex zum Datum der Veröffentlichung; ^bje nach Studiendefinition; ^cSuperiority wurde per Protokoll-Amendment hinzugefügt und war nur für den 2P-MACE (CV-Tod oder HF-Hospitalisierung) superior; CV = Cardiovascular; GLP-1-RA = GLP-1-Rezeptoragonist; SGLT2-I = SGLT2-Inhibitor; 3P/2P-MACE = 3-Punkte- oder 2-Punkte-Major Adverse Cardiovascular Events (je nach Studiendefinition).

Tabelle 2: Herausforderungen und Empfehlungen für die praktische Umsetzung der medizinischen Leitlinien

Herausforderungen	Empfehlungen
– Limitierte Personal- und Zeitressourcen (z. B.: Schulungsaufwand und Bürokratie) – Komplexe und unübersichtliche Therapieabfolgen (z. B.: viele Therapiemöglichkeiten mit heterogenem Wirk- und Sicherheitsprofil) – Differenzen zwischen Leitlinien und der Erstattung (z. B.: nicht-nachvollziehbare Unterschiede zwischen „Stand der Wissenschaft“ und der Erstattung; Verschreibung erfordert Zeit)	– Klare Zuständigkeiten (z. B.: lokale SOPs, Patienten-Identifizierung, Therapie-Initiierung und -Eskalation) – Individuelle Interessen und Stärken nutzen (z. B.: „Subject Matter Experts“ in den Abteilungen, „Infarkt-Schwestern“) – Kooperationen und Netzwerke (z. B.: Abteilungs-übergreifende Zusammenarbeit, Stoffwechsel-/Hochrisikoambulanzen, Rücksprache oder Zuweisung Diabetes-Ambulanz)
Es sind mögliche Herausforderungen und Empfehlungen für die klinische Praxis, sowie Beispiele und aktuelle Projekte von internistischen Abteilungen angeführt; SOP = Standard Operating Procedure	

Ein Update dieser Leitlinie wurde 2021 in Kooperation mit zwölf weiteren medizinischen Fachgesellschaften erstellt [3].

■ Die klinische Praxis – Status Quo

Die ersten kardiovaskulären Endpunkt-Studien der SGLT2-I und GLP-1-RA wurden bereits in den Jahren 2015–2016 veröffentlicht, womit die klinische Evidenz einer Ereignisreduktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes Substanz-spezifisch vorlag (Tab. 1, [5, 6]). Eine klare Empfehlung zur Verschreibung bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung gab es dann im Jahr 2018 im Rahmen des damaligen EASD-/ADA-Konsensus zum Management des Typ-2-Diabetes [14]. Rezente Verschreibungs-Daten aus den USA zeigen jedoch, dass in der Population mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung im Jahr 2019 lediglich 14 % mit einem GLP-1-RA behandelt wurden. Im Vergleich dazu hatten 24 % eine Insulintherapie und immer noch 21 % eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff. Seit 2015 ist der Anteil der Patienten mit Insulin- oder Sulfonylharnstoff-Therapie zwar gesunken und der Anteil der Patienten, die einen GLP-1-RA bekommen, gestiegen, von einer flächendeckenden Umsetzung ist man allerdings sehr weit entfernt [15].

Diese Daten lassen sich weitgehend auf Europa übertragen. In Deutschland bekamen in den Arztpraxen weniger als 10 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung einen GLP-1-RA. SGLT2-Inhibitoren wurden mit rund 20 % in der Hochrisikopopulation (!) deutlich häufiger verschrieben, wobei auch diese Zahl weit unter dem bleibt, was angesichts der klaren Leitlinienempfehlungen und Evidenzlage zu erwarten wäre [16]. Real-World-Daten aus Österreich zeigen, dass hier noch weniger Patienten GLP-1-RA erhalten dürften. In einer Population von 1498 Patienten mit KHK und Typ-2-Diabetes mellitus wurden 17,6 % mit einem SGLT2-I und nur 5,5 % mit einem GLP-1-RA behandelt. Innerhalb der Beobachtungszeit von 2014–2020 nahm die Verschreibung von SGLT2-I um 38,7 % (relative Zunahme) und die der GLP-1-RA um lediglich 8 % zu [17].

■ Herausforderungen und Lösungsansätze

Gründe für die Diskrepanz zwischen den Aussagen publizierter Studien sowie den Empfehlungen der Leitlinien auf der einen und der klinischen Realität auf der anderen Seite können vielfältig sein. Ein Mangel an zeitlichen Ressourcen kann hier ebenso zum Tragen kommen wie zunehmende Komplexität der Therapieoptionen und restriktive Erstattungskriterien.

Optimierungsansätze im Rahmen der zeitlichen Möglichkeiten können sein: Festlegung von klaren Zuständigkeiten und Handlungsabläufen, eine Spezialisierung und Förderung individueller Interessen sowie Abteilungs-übergreifende Kooperationen (Tab. 2). Dies kann beispielsweise im Rahmen der strukturierten Nachsorge geschehen, wo Themen wie Lipid- und Diabetes-Management relevant werden und man es *per definitionem* mit einer kardiovaskulären Hochrisiko-Population zu tun hat.

■ Österreichische Erstattungssituation

In Österreich ist die Schere zwischen klinischer Evidenz und den Erstattungsvorgaben bei SGLT2-I und vor allem bei GLP-1-RA besonders gravierend. Weder die geforderten Vortherapien noch die HbA_{1c}-Grenzwerte von > 7 % für SGLT2-I und > 8 % für GLP-1-RA in den Erstattungstexten entsprechen den aktuellen Empfehlungen der medizinischen Leitlinien [1, 2]. In diesen wird sogar hervorgehoben, dass der kardiovaskuläre Benefit von SGLT2-I und GLP-1-RA unabhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} war. Darüber hinaus wird von der medizinischen Community anhaltend auf die Wichtigkeit einer möglichst frühzeitigen Therapie der Hyperglykämie zur Vermeidung von schweren vaskulären Ereignissen hingewiesen [18]. Ein Erstattungs Ausschluss der Kombination von einem SGLT2-I mit einem GLP-1-RA entspricht ebenfalls nicht der klinischen Evidenz und der medizinischen Empfehlung.

■ Zusammenfassung

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mit hohem kardiovaskulärem Risiko gibt es in Österreich verfügbare GLP-1-RA und SGLT2-I mit hoher klinischer Evidenz und Empfehlungsgrad. In der praktischen Umsetzung gibt es Herausforderungen, denen es sich zu stellen gilt – vor allem für diese Hochrisikopatienten.

■ Interessenkonflikt

PF: Vortrags- und Beratungshonorare von Eli Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca und Boehringer Ingelheim. Als Prüf- arzt Beteiligung an Klinischen Studien der Firmen Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk und Sanofi.

LS: Honorare und Forschungskooperationen in Zusammenarbeit mit Eli Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca und Boehringer Ingelheim

JA: Vortrags- und Advisor-Honorare von Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca

MC: Keiner

TG: Keiner

AN: Keiner

SP: Keiner

MS: Honorare durch Vortrags- und Beratungstätigkeit von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis sowie Otsuka.

GS: Keiner

KH: Keiner

■ Acknowledgements

Dieser Artikel wurde mit Unterstützung des Medizin-Journalisten Reno Barth verfasst und hat seinen Ursprung in einem Advisory Board der Firma Eli Lilly GmbH, Österreich.

Literatur:

1. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753–86.
2. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925–66.
3. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–337.
4. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
5. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
6. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
7. Holman R., et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–39.
8. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
9. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30.
10. Cannon CP, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
11. Carvalho PEP, et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2023; Online ahead of print.
12. Solomon J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther* 2023; 242: 108330.
13. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
14. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
15. Mody R, et al. Are we there yet? Increasing use of cardioprotective antihyperglycemic agents in patients with T2D and CVD or CV risk in the United States. *Curr Med Res Opin* 2022; 38: 1785–79.
16. Barth SD, et al. Do glucagonlike peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor prescriptions in Germany reflect recommendations for type 2 diabetes with cardiovascular disease of the ADA/EASD consensus report? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023; 131: 153–61.
17. Hofer F, et al. Prescription patterns of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35: 1161–70.
18. Campbell IW. UKPDS 44-years follow-up. EASD congress session, Stockholm, 21. September 2022.

Diseases of the circulatory system: Structure and dynamics of mortality and survival

A. Alisheva, S. Mamyrbekova, V. Kamkhen

Abstract: Based on the population data of the Department of Statistics for the city of Almaty, Republic of Kazakhstan for the period 2019–2020, the structure and dynamics of deaths from diseases of the circulatory system were analysed, and age survival was studied using the method of constructing survival tables and the Kaplan-Meier method.

The number of deaths from circulatory system diseases among Almaty residents in 2020 increased by 1.5 times compared to 2019. At the same time, the proportion of deaths from diseases of the circulatory system among women decreased and increased among men. The leading cause of death in diseases of the circulatory system has changed in dynamics: in 2019, the first rank was occupied by cerebrovascular diseases (I60–I69), and in 2020 by coronary heart disease (I20–I25). A significant ($p \leq 0.001$) shift of the median survival time in diseases of the circulatory system towards a decrease (73.5 years $\rightarrow$ 70.9 years) was revealed. Also, significant ($p \leq 0.001$) differences in the survival rate of Almaty residents with circulatory system disease (CSD) in 2020 by gender were found: the survival rate in the male population is significantly lower compared to the female population (66.1 years vs 77.5 years). Survival rates for chronic rheumatic heart disease (I05–I09), pulmonary heart and pulmonary circulatory disorders (I26–I28), arterial, arteriolar and capillary diseases (I70–I79) have increased, but survival rates have decreased for diseases I10–I15, coronary heart disease (I20–I25), other heart diseases (I30–I52), cerebrovascular diseases (I60–I69), diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes (I80–I89).

The main conclusion that can be drawn is that during the COVID-19 pandemic, in comparison with the previous year, the number of deaths increased (by 1.5 times) and the nosological structure of causes of death and survival in diseases of the circulatory system among residents of Almaty changed. To a greater

extent, the increase in deaths occurred due to deaths from coronary heart disease (I20–I25), cerebrovascular diseases (I60–I69) and other heart diseases (I30–I52). There is also a greater increase in deaths from CSD in the male population. It is recommended to conduct an additional study to verify the assumption that mortality from diseases of the circulatory system is related to the level of anxiety/depression, as well as studies to assess the accounting of deaths from diseases of the circulatory system of comorbid COVID-19-patients.

Key words: circulatory system diseases; fatal outcomes; dynamics; structure; survival rate; Kazakhstan.

Kurzfassung: Erkrankungen des Kreislaufsystems: Struktur und Dynamik von Sterblichkeit und Überleben. Basierend auf den Bevölkerungsdaten des Statistischen Amtes der Stadt Almaty, Kasachstan, für den Zeitraum 2019–2020 wurden die Struktur und Dynamik der Todesfälle durch Erkrankungen des Kreislaufsystems analysiert und das Altersüberleben mit der Methode zur Erstellung von Überlebensstabellen mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens untersucht. Die Zahl der Todesfälle durch Kreislauferkrankungen unter den Einwohnern Almatys stieg im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 um das 1,5-Fache. Gleichzeitig nahm der Anteil der Todesfälle durch Kreislauferkrankungen bei Frauen ab und bei Männern zu. Die führende Todesursache bei Erkrankungen des Kreislaufsystems hat sich in der Dynamik verändert: 2019 lagen zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60–I69), 2020 die koronare Herzkrankheit (I20–I25) an erster Stelle. Es zeigte sich eine signifikante ($p \leq 0,001$) Verschiebung der medianen Überlebenszeit bei Erkrankungen des Kreislaufsystems (73,5 Jahre $\rightarrow$ 70,9 Jahre). Außerdem wurden signifikante ($p \leq 0,001$) Unterschiede in der Überlebensrate der Einwohner Almatys mit Erkrankungen des Kreislaufsystems im Jahr 2020

nach Geschlecht festgestellt: Die Überlebensrate in der männlichen Bevölkerung ist im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung signifikant niedriger (66,1 Jahre vs. 77,5 Jahre). Die Überlebensraten für chronisch-rheumatische Herzerkrankungen (I05–I09), Lungen-Herz- und Lungen-Kreislauferkrankungen (I26–I28), arterielle, arteriöle und kapilläre Erkrankungen (I70–I79) sind gestiegen, für die Krankheiten I10–I15 sanken die Überlebensraten jedoch, ebenso wie für koronare Herzkrankheit (I20–I25), andere Herzerkrankungen (I30–I52), zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60–I69) und Erkrankungen der Venen, Lymphgefäße und Lymphknoten (I80–I89).

Die wichtigste Schlussfolgerung, die gezogen werden kann, ist, dass während der COVID-19-Pandemie im Vergleich zum Jahr davor die Zahl der Todesfälle um das 1,5-Fache gestiegen ist und sich die nosologische Struktur der Todesursachen und des Überlebens bei Erkrankungen des Kreislaufsystems innerhalb der Einwohnerschaft Almatys verändert hat. Der Anstieg der Todesfälle ist in größerem Umfang auf Todesfälle durch koronare Herzkrankheit (I20–I25), zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60–I69) und andere Herzerkrankungen (I30–I52) zurückzuführen. Es gibt auch einen größeren Anstieg an Todesfällen bedingt durch Erkrankungen des Kreislaufsystems in der männlichen Bevölkerung. Es wird empfohlen, eine zusätzliche Studie durchzuführen, um die Annahme zu überprüfen, dass die Sterblichkeit durch Erkrankungen des Kreislaufsystems mit dem Ausmaß von Angstzuständen/Depressionen zusammenhängt, sowie Studien zur Bewertung der Bilanzierung von Todesfällen durch Erkrankungen des Kreislaufsystems von komorbiden COVID-19-Patienten. **Z Gefäßmed 2023; 20 (2): 9–13.**

Schlüsselwörter: Erkrankungen des Kreislaufsystems, tödliche Folgen, Dynamik, Struktur, Überlebensrate, Kasachstan.

■ Introduction

The first cases of the spread of a new coronavirus infection (COVID-19) were recorded at the end of December 2019 in Wuhan, China [1, 2]. In March 2020 the World Health Organization (WHO) has recognized the spread of the virus as a pandemic [3]. According to WHO, as of October 3, 2021, 234.551,981 confirmed cases of coronavirus infection and 4.796,171 deaths were recorded in the world [4]. According to John Hopkins University, as of October 6, 2021, 972.679 cases

of COVID-19 and 16.218 deaths were confirmed in the Republic of Kazakhstan.

To date, it is known that coronavirus infection is characterized by damage not only to the respiratory system, but also involves the cardiovascular system, the nervous system, the gastrointestinal tract and, in general, the disease can be expressed in the form of a systemic immune-inflammatory process. Thus, several studies report that 12% of patients with COVID-19 were diagnosed with acute myocardial infarction [5], the general prevalence of gastrointestinal symptoms was detected in 15% of cases [6], neurological disorders such as stroke in 6% of cases [7].

The spread of coronavirus infection is particularly dangerous in patients at risk, such as men, people over 65 years of age, and patients with chronic diseases [8]. Comorbid conditions

Received May 7, 2022; accepted July 16, 2022

From the Department Epidemiology of Biostatistics and Evidence-Based Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Correspondence: Vitaliy Kamkhen, Department Epidemiology of Biostatistics and Evidence-Based Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, 050040, 71 Al-Farabi Ave., Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: vital.kamkhen@outlook.com

are predictors of an unfavourable prognosis. Patients with concomitant chronic pathology have an increased risk of decompensation of existing chronic diseases and a high risk of complications when infected with coronavirus infection. The diseases associated with an unfavourable prognosis include arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, obesity, type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, liver and kidney diseases, etc. [9–13]. This means that preventive measures should be aimed not only at measures to prevent COVID-19 infection, but also at the prevention and control of comorbid diseases.

Circulatory system diseases (CSD) pose a particular danger in relation to an unfavourable prognosis for coronavirus infection. Patients with CSDs are at high risk for mortality from COVID-19. Thus, according to a large study conducted in China [14], among patients, the risk of death increased in patients with concomitant diseases: CSD: 10.5%, diabetes mellitus: 7.3%, chronic diseases of the respiratory system: 6.3%, arterial hypertension: 6%, oncological diseases: 5.6%. Myocardial injury is observed in 19.7% of hospitalized patients with COVID-19 and is one of the independent risk factors for nosocomial mortality [15]. The combination of coronavirus infection with cardiovascular diseases creates additional difficulties in diagnosis, determining priority tactics, changing the routing orders of patients with urgent conditions, and choosing therapy [16]. The situation is complicated by a lack of information, a significant volume of daily, often contradictory, publications on these issues, and the extremely high importance of solving several issues for clinical practice [17–20]. WHO recommends confirming the diagnosis of coronavirus infection using laboratory diagnostics, however, many countries, including China, the USA, Australia, Germany, have faced problems with the reliability of test systems and difficulties in diagnosing COVID-19 [21, 22]. To date, a large amount of information about the diagnosis and treatment tactics of patients with coronavirus infection has been published and continues to be published in leading medical journals, online resources and social networks. These are mainly descriptions of clinical cases and data from observational prospective and retrospective clinical studies and their meta-analyses [23–25]. At the same time, hundreds of randomized clinical trials have been initiated, which will provide convincing answers to existing questions, especially regarding patient management tactics [26–28].

The purpose of this research was to study the features of the dynamics and structure of deaths in case of CSD among residents of Almaty before and during the COVID-19 pandemic, as well as the features of survival of residents with this pathology.

Materials and Methods

A retrospective study using descriptive and analytical statistics was used as a basic method.

The main source of information was the official data of the Department of

Statistics for the city of Almaty of the Ministry of Economy of the Republic of Kazakhstan and information systems of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan on cases of deaths from diseases of the circulatory system among residents of Almaty for 2019 and 2020 (population data).

The structure and dynamics of fatal outcomes due to circulatory system diseases were studied. The frequency of deaths by gender, age, as well as the frequency of cases by nosologically forms (by categories of class IX diseases, according to ICD-10) was analysed. The average values of the specific weight and the standard error of the mean were calculated.

To perform the survival analysis, the method of constructing survival tables and the Kaplan-Meier method [29, 30] (median survival time, the proportion of „deceased“, the proportion of „survivors“, the survival function) was used. The time variable is age. All cases of deaths were uncensored. The features of survival were studied depending on the year of death (2019 and 2020), by gender (male, female), by age (age groups with an interval of 10 years) and survival in case of CSD, considering nosologically forms (under the headings of class IX diseases, according to ICD-10). The comparative analysis was carried out using the Wilcoxon (Gehan) test and the Log Rank, Breslow and Tarone-Ware tests. The null hypothesis (about the absence of differences) was rejected in the case of $p < 0.05$.

Microsoft Excel and the IBM SPSS Statistics package served as a tool for statistical processing of the data obtained.

Results and Discussion

According to the results of the analysis, it was found that in 2020 the number of deaths from CSD among residents of Almaty amounted to 2412 cases, in 2019 1637 cases. The absolute increase in deaths in 2020 compared to 2019 was 775 cases (an increase of 1.5 times). The incidence of deaths from CSD among men was $49.2 \pm 1.24\%$ or 806 cases in 2019 and $53.5 \pm 1.02\%$ or 1290 cases in 2020, and among women $50.8 \pm 1.24\%$ or 831 cases in 2019 and $46.5 \pm 1.02\%$ or 1122 cases in 2020. The mean age of those who died from CSD in 2019 was 72 years (68 years among men and 75 years among women) and in 2020 69 years (65 years among men and 74 years among women).

Table 1. Structure of causes of death among residents of Almaty from CSD (2019–2020)

Circulatory System Diseases (Class IX, according to ICD-10)	2019		2020	
	Abs. numbers	%	Abs. numbers	%
Chronic rheumatic heart diseases (I05–I09)	23	1.4	29	1.2
Hypertensive diseases (I10–I15)	31	1.9	68	2.8
Ischaemic heart diseases (I20–I25)	640	39.1	1046	43.4
Pulmonary heart disease and diseases of pulmonary circulation (I26–I28)	34	2.1	42	1.7
Other forms of heart disease (I30–I52)	99	6.0	249	10.3
Cerebrovascular diseases (I60–I69)	712	43.5	870	36.1
Diseases of arteries, arterioles and capillaries (I70–I79)	59	3.6	78	3.2
Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes, not elsewhere classified (I80–I89)	39	2.4	30	1.2

The structure of deaths from CSD has been studied (by categories, according to ICD-10). It was found that in the structure of causes of death of Almaty residents from CSD in 2019, the first rank place was occupied by cerebrovascular diseases (I60–I69), the second rank place coronary heart disease (I20–I25) and the third rank place other heart diseases (I30–I52). In 2020, the first rank place was occupied by coronary heart disease (I20–I25), the second rank place by cerebrovascular diseases (I60–I69) and the third rank place by other heart diseases (I30–I52) (Tab. 1).

The average survival rates were determined. The performed analysis showed that the median survival time of Almaty residents with CSD in 2020 decreased in comparison with 2019: 73.5 years versus 70.9 years, respectively. Differences in survival are confirmed by the results of the Wilcoxon (Gehan) test: test statistics $W = 24,264$, $df = 1$, $p \leq 0.001$. Also, the features of the dynamics of the average survival rates in the male and female populations were studied. It was found that the median survival time with CSD in the male population decreased significantly (Wilcoxon (Gehan) test: $W = 24,017$, $df = 1$, $p \leq 0.001$): 69.1 years in 2019 vs 66.1 years in 2020. In the female population, the median survival time for CSD changed slightly (Wilcoxon (Gehan) test: $W = 1747$, $df = 1$, $p = 0.186$): 77.6 years in 2019 versus 77.5 years in 2020.

The probabilities of survival of Almaty residents in 2019 and 2020 are calculated: the proportion of “deceased”, the proportion of “survivors” and the cumulative function of survival (Tab. 2). In 2020, in comparison with 2019, the proportion of “deceased” in the age range “20–30 years”, “30–40 years” and “80–90 years” increased by 1%, by 2% in the age range “40–50 years”, by 3% in the age range “60–70 years”, by 4% in the age range “50–60 years”. The proportion of “deceased” in the age range “70–80 years” decreased by 2%.

The cumulative survival function was evaluated. In general, in 2020 compared to 2019, a decrease in the survival rate with CSD is characteristic. The cumulative life expectancy in the interval “from 0 to 70 years” decreased maximally (by 7%) in the dynamics. In 2020 and 2019, the probabilities of survival in the range “from 0 to 30 years” are identical.

Figure 1 shows survival curves for CSD in 2019 and 2020 in Almaty, as well as the survival curves for CSD in 2020 among

Table 2. Survival probabilities, taking into account age intervals (2019–2020)

Year	Age range (in years)	The proportion of “deceased” (the probability that the event will occur in the studied age range)	The proportion of “survivors” (the probability that the event will not occur in the studied age range)	Survival function (probability of survival or non-fatal outcome; cumulative proportion)
2019	0	0	1	1
	10	0	1	1
	20	0	1	0.99
	30	0.01	0.99	0.98
	40	0.04	0.96	0.95
	50	0.12	0.88	0.83
	60	0.29	0.71	0.59
	70	0.44	0.56	0.33
	80	0.81	0.19	0.06
	90	0.99	0.01	0
	100	1	0	0
2020	0	0	1	1
	10	0	1	1
	20	0.01	0.99	0.99
	30	0.02	0.98	0.97
	40	0.06	0.94	0.92
	50	0.16	0.84	0.77
	60	0.32	0.68	0.52
	70	0.42	0.58	0.3
	80	0.82	0.18	0.05
	90	0.99	0.01	0
	100	1	0	0

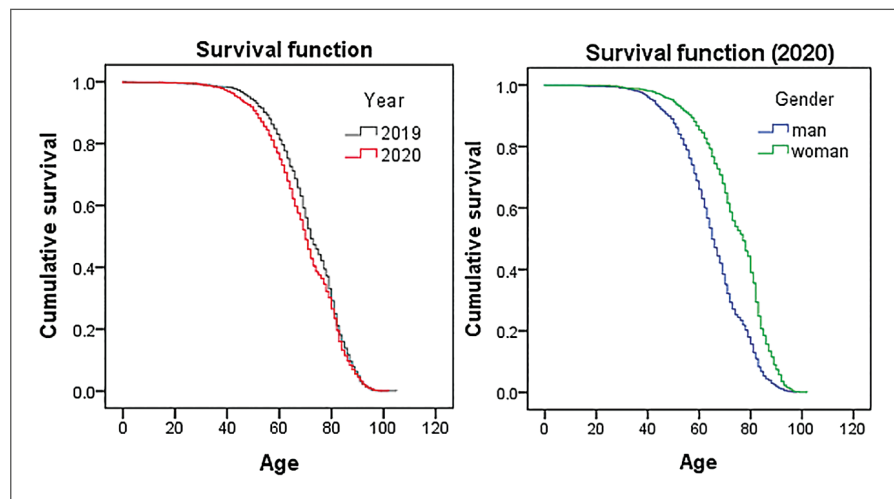


Figure 1. Survival curves of Almaty residents with CSD (2019–2020)

the male and female populations. It should be noted that the differences in survival by gender statistically valid: significance level of the Log Rank test ($\chi^2 = 238,581$, $df = 1$, $p \leq 0.001$), Breslow ($\chi^2 = 264,397$, $df = 1$, $p \leq 0.001$), and Tarone-Ware ($\chi^2 = 269,388$, $df = 1$, $p \leq 0.001$) less than 0.001.

It is necessary to talk about the survival rate in case of CSD separately, taking into account nosological forms (Tab. 3). Differences (adjusted for time/year) in the survival of the residents of Almaty city with different forms of CSD statistically valid: significance level of the Log Rank test ($\chi^2 = 177.743$, $df = 1$, $p \leq 0.001$), Breslow ($\chi^2 = 253,399$, $df = 1$, $p \leq 0.001$), and Tarone-Ware ($\chi^2 = 223,952$, $df = 1$, $p \leq 0.001$) less than

Table 3. Survival rates among residents of Almaty with CSD, taking into account nosological forms (2019–2020)

Circulatory System Diseases (Class IX, according to ICD-10)	Median survival time	
	2019	2020
Chronic rheumatic heart diseases (I05–I09)	63.7	66.5
Hypertensive diseases (I10–I15)	69.5	68.7
Ischaemic heart diseases (I20–I25)	76.5	72.6
Pulmonary heart disease and diseases of pulmonary circulation (I26–I28)	65.8	66.0
Other forms of heart disease (I30–I52)	66.8	58.6
Cerebrovascular diseases (I60–I69)	72.4	72.2
Diseases of arteries, arterioles and capillaries (I70–I79)	72.8	80.0
Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes, not elsewhere classified (I80–I89)	73.7	68.1

0.001. In 2020, the highest median survival time is typical for the category I70–I79 (diseases of the arteries, arterioles and capillaries), and the lowest is for the category I30–I52 (other forms of heart disease). The survival rate increased in dynamics at I05–I09, I26–I28, I70–I79 and the survival rate decreased at I10–I15, I20–I25, I30–I52, I60–I69, I80–I89.

There is no doubt that mortality from diseases of the circulatory system is a serious problem for health systems around the world (including in Kazakhstan), especially during this pandemic. The main question answered by the results of this study was the following: what are the features of the dynamics and structure of deaths in case of CSD among residents of Almaty before and during the COVID-19 pandemic and what are the features of survival of residents with this pathology.

According to the results of the study, the number of deaths from CSD among Almaty residents in 2020 increased by 1.5 times compared to 2019. At the same time, the increase in the number of deaths was largely due to deaths among the male population; due to deaths from ischaemic heart diseases (I20–I25), cerebrovascular diseases (I60–I69) and other forms of heart disease (I30–I52). We believe that the increase in the number of deaths from CSDs may be due to the influence of anxiety/depression associated with the COVID-19 pandemic, and may also be a consequence of inaccuracies/errors in the statistical accounting of deaths (erroneous registration of CSD instead of COVID-19), since CSDs are the most common comorbid pathologies in patients with COVID-19. Additional research is needed to verify these assumptions. We have studied the average survival rates, which indicate a change in the survival rate of Almaty residents from CSDs before and during the pandemic: a significant (error probability less than 1%) shift in the median survival time downward (73.5 years → 70.9 years).

Conclusions

The main conclusion that can be drawn is that during the COVID-19 pandemic, in comparison with the previous year, the number of deaths increased (by 1.5 times) and the nosological structure of causes of death and survival in diseases of the circulatory system among residents of Almaty changed. To a greater extent, the increase in deaths from CSD occurred due to deaths from ischaemic heart diseases (I20–I25), cerebro-

vascular diseases (I60–I69) and other forms of heart disease (I30–I52). There is also a greater increase in deaths from CSD in the male population.

It was found that the cumulative survival rate of Almaty residents with CSD before age 50 years is about 90% (in 2019 95% and 92% in 2020), and with increasing age, the probability of survival decreases significantly (less than 90%). The fifty percent threshold of cumulative survival in case of CSD is reached by the age of 60–70 years. In comparison with 2019, a decrease (by 7%) is typical for Almaty residents with CSD in 2020 cumulative survival in the age range “from 0 to 70 years”. Also, the study revealed significant differences in the survival rate of Almaty residents with CSD in 2020 by gender: survival in the male population is significantly lower compared to the female population (66.1 years versus 77.5 years in 2020). The above is consistent with the generally accepted opinion expressed in modern literature that deaths due to CSD (including comorbid COVID-19) are related to gender.

The results obtained by us indicate a change in the dynamics of survival of residents of Almaty with different nosological forms of CSD (differences in survival are statistically significant). In 2020, in comparison with 2019, the survival rate for chronic rheumatic heart diseases I05–I09, pulmonary heart disease and diseases of pulmonary circulation (I26–I28), diseases of arteries, arterioles and capillaries (I70–I79), however, decreased survival in diseases characterized by hypertension (I10–I15), ischaemic heart diseases (I20–I25), other forms of heart diseases (I30–I52), cerebrovascular diseases (I60–I69), diseases of the veins, lymphatic vessels and lymph nodes (I80–I89).

An additional study is recommended to test the hypothesis of an association of mortality from CSD and the level of anxiety/depression, as well as a study to assess the registration of deaths from CSD comorbid COVID-19.

Funding

None.

Conflict of interest

None.

References

1. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3.
2. Wu, F. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–9.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Operational Update on COVID-19. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19-30-november-2021>
5. Huang C, Yeming W. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
6. Drapkina OM, Maev IV. Diseases of the digestive system in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. *The Russian Journal of Preventive Medicine* 2021; 24: 5.
7. Vogrig A, et al. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett* 2021; 743: 135564.
8. Catherine RJ. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 37: 101825.
9. Pranata R, Lim MA, Huang I. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2020; 21: 1470320320926899.

10. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
11. Mao R, Qiu Y, He JS. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 667–78.
12. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease (COVID-19). *Respir Med* 2020; PMID: 32421537.
13. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 2020; 12: 6049–57.
14. Shaobo S, Mu Q. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with Covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802–10.
15. Zunyou W, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42.
16. Grinevich VB, Gubonina IV. Features of the management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (Covid-19). *Russian Family Doctor* 2021; 25: 17–26.
17. Gaziano O. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–6.
18. Case definitions WHO periodically updates the Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=d97cb6dd_2
19. COVID-19 coding in ICD-10. 2020. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U07.1>
20. Noura H, Abd E. Nanomedicine as a promising approach for diagnosis, treatment and prophylaxis against COVID-19. *Nanomedicine (Lond)* 2020; 15: 2085–102.
21. Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000173.
22. Ai T, Yang Z, Hou H. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296: E32–E40.
23. Mao L, Wang M. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–90.
24. Grudlewska-Buda K. SARS-CoV-2-Morphology, Transmission and diagnosis during pandemic, review with element of meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10: 1962.
25. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 343–6.
26. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol* 2021; 222: 108634.
27. Tamiru S, Tadesse Sh, Tsegaye M. 2021. Severity and mortality associated with steroid use among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2021; 650469.
28. Wang, Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2020; 395: 1569–78.
29. Ramilyeva IR, Burkitbaev ZhK, Abdrakhmanova SA, Turganbekova AA, Baimukasheva DK, Zhiburt EB. Distribution pattern for HLA specificities in the patients with acute myeloid leukemia. *Med Immun (Russia)* 2019; 21: 965–72.
30. Dmytriiev D, Dobrovanov O. Post-COVID pain syndrome. *Anaes, Pain and Inten Care* 2021; 25: 505–12.

Links last seen: April 17, 2023.

■ Heart failure, peripheral artery disease, and dapagliflozin: a patient-level meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER

Butt JH, et al. *Eur Heart J* 2023; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad276> [Online ahead of print].

Abstract

Aims: Because an increased risk of amputation with canagliflozin was reported in the CANVAS trials, there has been a concern about the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with peripheral artery disease (PAD) who are at higher risk of amputation.

Methods and Results: A patient-level pooled analysis of the DAPA-HF and DELIVER trials, which evaluated the efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure (HF) with reduced, mildly reduced/preserved ejection fraction, respectively, was conducted. In both trials, the primary outcome was the composite of worsening HF or cardiovascular death, and amputation was a prespecified safety outcome. Peripheral artery disease history was available for 11 005 of the total 11 007 patients. Peripheral artery

disease was reported in 809 of the 11 005 patients (7.4%). Median follow-up was 22 months (interquartile range 17–30). The rate of the primary outcome (per 100 person-years) was higher in PAD patients than that in non-PAD patients: 15.1 [95% confidence interval (CI) 13.1–17.3] vs. 10.6 (10.2–11.1); adjusted hazard ratio 1.23 (95% CI 1.06–1.43). The benefit of dapagliflozin on the primary outcome was consistent in patients with [hazard ratio 0.71 (95% CI 0.54–0.94)] and without PAD [0.80 (95% CI 0.73–0.88)] (Pinteraction = 0.39). Amputations, while more frequent in PAD patients, were not more common with dapagliflozin, compared with placebo, irrespective of PAD status (PAD, placebo 4.2% vs. dapagliflozin 3.7%; no PAD, placebo 0.4% vs. dapagliflozin 0.4%) (Pinteraction = 1.00). Infection rather than ischaemia

was the main trigger for amputation, even in patients with PAD.

Conclusion: The risk of worsening HF or cardiovascular death was higher in patients with PAD, as was the risk of amputation. The benefits of dapagliflozin were consistent in patients with and without PAD, and dapagliflozin did not increase the risk of amputation.

■ Praxisrelevanz

Die Ergebnisse dieser kombinierten Meta-Analyse unterstreichen die Sicherheit und Effektivität des SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und parallel vorliegender Herzinsuffizienz. Es wurde kein Anzeichen für eine erhöhte Amputationsrate bei konsistentem Benefit bei Patienten mit oder ohne PAVK gefunden.

■ Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients

Nissen SE, et al. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353–64.

Abstract

Objective: Bempedoic acid, an ATP citrate lyase inhibitor, reduces low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and is associated with a low incidence of muscle related adverse events; its effects on cardiovascular outcomes remain uncertain.

Methods: We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial involving patients who were unable or unwilling to take statins owing to unacceptable adverse effects (“statin-intolerant” patients) and had, or were at high risk for, cardiovascular disease. The patients were assigned to receive oral bempedoic acid, 180 mg daily, or placebo. The primary end point was a four-component composite of major adverse cardiovascular events, defined as death from cardiovascular causes,

nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization.

Results: A total of 13,970 patients underwent randomization; 6992 were assigned to the bempedoic acid group and 6978 to the placebo group. The median duration of follow-up was 40.6 months. The mean LDL cholesterol level at baseline was 139.0 mg per deciliter in both groups, and after 6 months, the reduction in the level was greater with bempedoic acid than with placebo by 29.2 mg per deciliter; the observed difference in the percent reductions was 21.1 percentage points in favor of bempedoic acid. The incidence of a primary end-point event was significantly lower with bempedoic acid than with placebo (819 patients [11.7%] vs. 927 [13.3%]; hazard ratio, 0.87; 95% confidence in-

terval [CI], 0.79 to 0.96; $P = 0.004$), as were the incidences of a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal stroke, or nonfatal myocardial infarction (575 [8.2%] vs. 663 [9.5%]; hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96; $P = 0.006$); fatal or nonfatal myocardial infarction (261 [3.7%] vs. 334 [4.8%]; hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.66 to 0.91; $P = 0.002$); and coronary revascularization (435 [6.2%] vs. 529 [7.6%]; hazard ratio, 0.81; 95% CI, 0.72 to 0.92; $P = 0.001$). Bempedoic acid had no significant effects on fatal or nonfatal stroke, death from cardiovascular causes, and death from any cause. The incidences of gout and cholelithiasis were higher with bempedoic acid than with placebo (3.1% vs. 2.1% and 2.2% vs. 1.2%, respectively), as were the inci-

dences of small increases in serum creatinine, uric acid, and hepatic-enzyme levels.

Conclusions: Among statin-intolerant patients, treatment with bempedoic acid was associated with a lower risk of major adverse cardiovascular events (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization).

Grants: Funded by Esperion Therapeutics; CLEAR Outcomes ClinicalTrials.gov number, NCT02993406.

■ Praxisrelevanz

Statinintoleranz und in der Folge Ablehnung einer Statin-Einnahme spielen in der Praxis eine große Rolle, auch wenn bei vielen Patienten unerwünschte Wirkungen häufig unzureichend dokumentiert und nachvollzogen werden können. Eine Therapie mit Bempedoinsäure wird für diese Patienten eine wirksame Alternative darstellen.

■ Outcomes of percutaneous intervention in patients with Takayasu arteritis

Joseph G, et al. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 49–64.

Abstract

Background: The status of vascular lesion treatment using percutaneous intervention (PI) in Takayasu arteritis (TAK) remains unresolved.

Objectives: This study sought to develop PI strategies appropriate for TAK.

Methods: A prospectively maintained single-center database of TAK PI procedures from 1996 to 2022 was analyzed retrospectively. Obstructive lesions were treated by elective stenting (using bare or covered stents), balloon angioplasty (BA), or cutting-balloon angioplasty (CBA), with adjunctive stenting for suboptimal BA or CBA results. PIs were repeated in restenotic lesions until sustained success was obtained. Aortic or peripheral aneurysms and spontaneous aortic dissections were treated with covered stents or endografts. Immunosuppressive therapy, started before PI, was continued long term.

Results: A total of 942 patients underwent PI to treat 2,450 arterial lesions (2,365 stenoses or occlusions, 85 aneu-

rysms or dissections) in 630 subclavian or axillary, 586 renal, 463 aortic, 333 carotid, 188 mesenteric, 116 iliac, 71 coronary, and 63 other arteries; 3,805 PIs were performed (1.55 PIs per lesion; range 1–7 PIs per lesion). Early success was obtained in 2,262 (92.3%), and late success in 1,460 (84.5%) of 1,727 lesions with a median of 39 months (IQR: 15–85 months) of follow-up. Repeated PIs increased late success in obstructive lesions from 48.6% to 83.3%. A total of 1,687 elective stenting lesions achieved 88% late success with 1.49 PIs per lesion; covered stents (1.18 PIs per lesion) restenosed less than bare stents (1.51 PIs per lesion; $P < 0.001$). A total of 183 (36%) of 513 BA-treated lesions had good outcomes without adjunctive stenting; 122 CBA-treated lesions had 19% dissections and 8% ruptures or pseudoaneurysm formations. Aneurysms or dissections had 91.3% late success after PI. A total of 472 complications occurred in 415 (17%) lesions; 375 (79%) were resolved.

Conclusions: Most vascular lesions in TAK can be effectively, safely, and durably treated using predominantly stent-based PI strategies.

■ Praxisrelevanz

Bislang gab es nur kleinere Studien zur endovaskulären Revaskularisation bei Patienten mit Takayasu-Arteriitis. Die Daten dieser großen Registerstudie über einen langen Zeitraum zeigen bei einer großen Zahl von Patienten mit ganz unterschiedlichen Läsionen gute Ergebnisse sowie die Sicherheit einer endovaskulären Intervention. Bei entsprechender Symptomatik und nach multidisziplinärer Vorstellung kann auch bei Patienten mit Takayasu-Arteriitis eine Indikation zur minimal-invasiven Revaskularisation gestellt werden.

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

