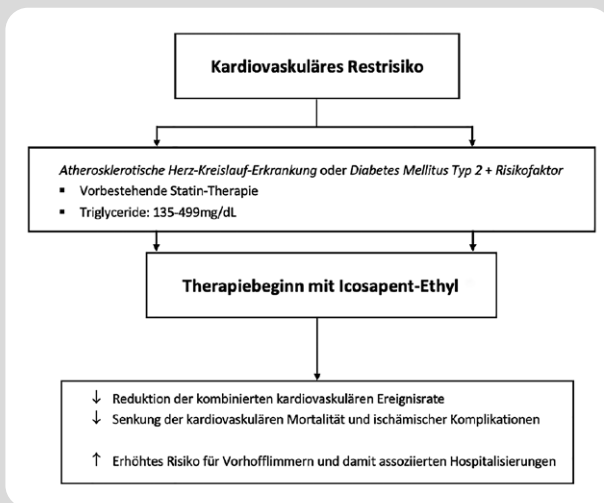


Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung

A. L. Burger, D. Bonderman, H. Brath, G. Delle-Karth, S. Greisenegger, C. Hengstenberg, O. Schlager, H. Sourij, A. Zirlik, K. Huber

RUBRIKEN

Fallbericht

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/GEOTitles/SCOPUS

Für mit Statinen behandelte erwachsene Patient:innen
mit hohem kardiovaskulärem Risiko und
Triglyceridwerten ≥ 150 mg/dl¹

VERÄNDERN SIE DEN VERLAUF KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

VAZKEPA® IST DAS **ERSTE UND EINZIGE**
EMA-ZUGELASSENE REINE EPA-BASIERTE
OMEGA-3-FETTSÄUREN PRÄPARAT^{1,2}

**25% RELATIVE
RISIKOREDUKTION***

FÜR SCHWERWIEGENDE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE
EINSCHLIESSLICH KARDIOVASKULÄR BEDINGTEM TOD
Absolute Risikoreduktion von 4,8% gegenüber Placebo^{1,3}

- ✓ Benefit gezeigt an harten Endpunkten in der REDUCE-IT-Studie mit über 8.000 Patient:innen, die 4,9 Jahre lang beobachtet wurden.^{1,2}
- ✓ In die europäischen und österreichischen Leitlinien zur Senkung des kardiovaskulären Risikos aufgenommen.⁴⁻⁸

VAZKEPA ist zugelassen zur Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei erwachsenen, mit Statinen behandelten Patient:innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die erhöhte Triglyceride (≥ 150 mg/dl) und eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen.¹

Referenzen:

1. VAZKEPA Fachinformation, Stand 01/2024. 2. EMA VAZKEPA EPAR Assessment Report. January 2021. 3. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22. 4. Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. 5. Visseren FLJ, et al. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. 6. Byrne RA, et al. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720–3826. 7. Marx N, et al. *Euro Heart J.* 2023;00:1–98. 8. ÖDG. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):S1–S330.

Fachkurzinformation Vazkepa 998 mg Weichkapseln. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält 998 mg Icosapent-Ethyl. **Sonstige Bestandteile:** **Kapselinhalt:** all-rac-alpha Tocopherol; **Kapselhülle:** Gelatine, Glycerol, Maltitol-Lösung (E965 ii), Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (E420 ii), Gereinigtes Wasser, Phospholipide aus Sojabohnen; **Druckfarbe:** Titandioxid, Poly(oxypropylen), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Gegenanzeigen: Allergie gegen Soja oder Erdnuss sowie Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-Code: C10AX06. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Zulassungsinhaber:** Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, 88 Harcourt Street, Dublin 2, D02DK18, Irland. **Stand der Information:** 01/2024

Angaben zu Dosierung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

KI: Konfidenzintervall; EPA: Eicosapentaenoic Acid; HR: Hazard Ratio; RRR: Relative Risikoreduktion; REDUCE-IT: REDUction of Cardiovascular Events with icosapent ethyl – Interventional Trial.

*HR: 0,75; 95% KI: 0,68-0,83; $p < 0,001$; $RRR = 1 - (HR) \times 100\%$.¹

AMARIN

AT-VAZ-00131, erstellt 02/24

© 2024 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. AMARIN, VAZKEPA and REDUCE-IT are registered trademarks of Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

Vazkepa ▼
(Icosapent-Ethyl)

4 Brief der Herausgeber

T. Gary, B. Weber

5 Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung

A. L. Burger, D. Bonderman, H. Brath, G. Delle-Karth, S. Greisenegger, C. Hengstenberg, O. Schlager, H. Sourij, A. Zirlik, K. Huber

Rubriken

Fallbericht

9 Thrombotische Ereignisse trotz Antikoagulation – Auch an ein Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APS) denken!

T. Gary

11 News-Screen

14 Hinweise für Autoren

Titelbild: Überblick zum möglichen Einsatz einer IPE-Therapie und des zu erwartenden klinischen Effekts auf Basis der REDUCE-IT-Studie [13]. © A.L. Burger. Aus A. L. Burger et al., Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren. 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.

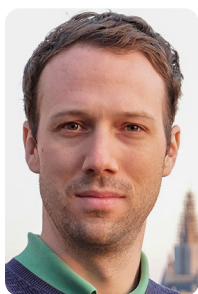
Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

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 ersten Ausgabe des Jahres 2024 findet sich als Schwerpunktarbeit ein Manuskript einer österreichischen Expertengruppe um Herrn **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** mit dem Titel „Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung“. In dieser Arbeit werden die aktuellen Erkenntnisse zum klinischen Einsatz von Icosapent-ethyl (IPE) aus dem Kreis der Omega-3-Fettsäuren hinsichtlich des kardiovaskulären Restrisikos zusammengefasst.

Als zweite Arbeit findet sich ein Fallbericht zur Thematik thrombotischer Ereignisse beim Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APS).

Abgerundet wird unser Heft wie immer vom News-Screen von Frau **Prof. 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

Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung*

A. L. Burger^{1,2}, D. Bonderman³, H. Brath⁴, G. Delle-Karth⁵, S. Greisenegger⁶, C. Hengstenberg⁷, O. Schlager⁸, H. Sourij⁹, A. Zirlik¹⁰, K. Huber^{1,2}

Kurzfassung: Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislaufkrankung („atherosclerotic cardiovascular disease“, ASCVD), aber auch Patienten mit vorbekanntem Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und zusätzlichen Risikofaktoren bedürfen einer exakten Kontrolle ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikoprofils, um zukünftige ischämische Komplikationen zu verhindern. Trotz sorgsamer Beachtung und Behandlung dieser Faktoren bleibt die Rate an ischämischen Ereignissen als Folge des kardiovaskulären Restrisikos hoch. Eine Hypertriglyceridämie wird als wichtiger Bestandteil eines solchen Restrisikos gesehen und könnte zur Identifikation jener Patienten helfen, die von einer Therapieintensivierung über die bekannten Risiko-reduzierenden Maßnahmen hinaus (LDL-Cholesterinsenkung, Diabetestherapie, antihypertensive Medikation u. a. m.) profitieren könnten.

Die randomisierte, doppel-blinde REDUCE-IT-Studie untersuchte Icosapent-ethyl (IPE) in kardiovaskulären Hochrisikopatienten (ASCVD oder DM2 mit zusätzlichem Risikofaktor) und erhöhten Triglyceriden (135–499 mg/dL) unter Statin-Therapie. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 4,9 Jahren konnte der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler ischämischer Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina pectoris) signifikant gesenkt werden. Außerdem konnte eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der Myokardinfarkt-Rate sowie der ischämischen Schlaganfälle beobachtet werden. Dieser positive Effekt in der IPE-Gruppe zeigte sich unabhängig vom

Ausgangswert und von der Plasmakonzentration der Triglyzeride unter IPE-Therapie. Unerwünschte Nebeneffekte der IPE-Therapie waren ein erhöhtes Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln und eine damit verbundene höhere Hospitalisierungsrate. Schwere Blutungskomplikationen waren in der IPE-Gruppe tendenziell, aber nicht-signifikant erhöht, jedoch ohne fatale Blutungskomplikationen oder einem erhöhten Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle.

Basierend auf diesen Studiendaten wurde die IPE-Therapie bereits in die Richtlinien internationaler Fachgesellschaften (europäische kardiologische Gesellschaft, amerikanische Schlaganfall-Gesellschaft) aufgenommen.

Schlüsselwörter: Icosapent-ethyl, atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, REDUCE-IT-Studie

Abstract: Reduction of residual cardiovascular risk through therapy with omega-3 fatty acids: Icosapent-ethyl in an interdisciplinary approach. Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or those with type-2 diabetes mellitus (T2D) and additional risk factors need a careful control of their cardiovascular risk profile to prevent ischemic complications. Despite thorough treatment of these factors, the risk of ischemic events remains high due to the residual cardiovascular risk. Hypertriglyceridemia may be an important contributor and might help to identify patients who could benefit from additional risk-reducing therapy beyond the control of low-density

lipoprotein-cholesterol, antidiabetic medication, and blood-pressure management.

The randomized, double-blind REDUCE-IT study investigated the potential benefit of Icosapent-ethyl (IPE) treatment in patients at high cardiovascular risk (ASCVD or T2D and additional risk factor) with elevated triglycerides (135–499 mg/dL) under statin-treatment. After a median follow-up of 4.9 years, the primary endpoint (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina or coronary revascularisation) was significantly reduced. In addition, a significant reduction of cardiovascular mortality, myocardial infarctions and strokes were observed. This positive treatment effect was independent from the plasma levels of triglycerides before and after treatment initiation. Regarding adverse events, a higher risk of atrial fibrillation and an associated increased hospitalization rate was observed under IPE treatment. Severe bleeding complications tended to be higher in the IPE group (not statistically significant) but were not associated with fatal bleeding complications or an increased risk of hemorrhagic strokes.

On the basis of this data, the treatment option with IPE was already included in the guidelines of international societies (European Society of Cardiology, American Stroke Association). **Z Gefässmed 2024; 21 (1): 5–8.**

Key words: Icosapent-ethyl, atherosclerotic cardiovascular disease, type-2 diabetes mellitus, REDUCE-IT study

■ Einleitung

Patienten mit vorbekannter atherosklerotischer Herz-Kreislaufkrankung (ASCVD), aber auch Typ-2-Diabetiker (DM2) mit zusätzlichem Risikofaktor (beispielsweise einer chronischen Niereninsuffizienz) weisen ein hohes Risiko für

ischämische Ereignisse auf [1–3]. Bei solchen Hochrisiko-Patienten sind eine sorgsame Erfassung sowie die Behandlung und Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren von zentraler Bedeutung [4, 5]. Die Senkung des „Low-density-lipoprotein-Cholesterins“ (LDL-C) ist neben einer optimalen Blutdruck-Kontrolle und antidiabetischen Therapie eine der zentralen Säulen der kardiovaskulären Sekundärprophylaxe [5–7]. Aber auch bei intensiver Behandlung dieser Risikofaktoren ist die Rate an ischämischen Ereignissen weiterhin hoch (kardiovaskuläres Restrisiko) [8, 9]. Neben vaskulären inflammatorischen Mechanismen wird eine erhöhte Plasmakonzentration an Triglyzeriden mit dem Auftreten von ischämischen Ereignissen assoziiert [10, 11]. Die Hypertriglyceridämie könnte daher als Marker verwendet werden, um Patienten mit hohem kardiovaskulärem Restrisiko zu identifizieren. Diese könnten von zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen profitieren [10, 12]. Zusätzlich zu einer lipidsenkenden Basistherapie mit Statinen konnte zuletzt für die Therapie mit Icosapent-ethyl (IPE) aus

*Nachdruck aus J Kardiologie 2024; 31 (3–4): 64–7.

Eingelangt und angenommen am 26.02. 2024.

Aus der ¹3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien; der ²Sigmund-Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien; der ³5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wien; dem ⁴Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Diabetes- und Fettstoffwechselsambulanz, Wien; der ⁵Klinischen Abteilung für Kardiologie, Klinik Floridsdorf, Wien; dem ⁶Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien; der ⁷Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, der ⁸Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Wien, der ⁹Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz und der ¹⁰Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Achim Leo Burger, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: achim.burger@gesundheitsverbund.at

dem Kreis der Omega-3-Fettsäuren eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse nachgewiesen werden [13].

■ Datenlage zur Therapie mit Icosapent-ethyl (IPE)

Der klinische Einsatz von IPE zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos wurde in der randomisierten, doppel-blinden REDUCE-IT-Studie untersucht [13] (Abb. 1). Es wurden 8179 Patienten mit bereits bestehender atherosklerotischer Herz-Kreislauf-erkrankung oder mit vorbestehendem DM2 und einem zusätzlichen Risikofaktor wie arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz oder Nikotin-Abusus eingeschlossen [13]. Die Studienteilnehmer mussten vor Therapiebeginn einen Triglyzeridspiegel zwischen 135–499 mg/dL und LDL-C-Werte von 41–100 mg/dL unter bereits bestehender Statin-Therapie aufweisen [13].

Der primäre Endpunkt war eine kombinierte Ereignisrate aus kardiovaskulärem Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina pectoris [13]. Die Patienten wurden auf eine Behandlung mit täglich 2 × 2 g IPE versus Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet [13]. Der primäre Endpunkt konnte durch die Therapie mit IPE um 25 % (17,2 % vs. 22,0 %, $p < 0,001$) gesenkt werden. Ebenso konnte die kardiovaskuläre Mortalität signifikant reduziert werden (4,3 % vs. 5,2 %, $p = 0,03$) [13]. Die Reduktion des primären Endpunktes war unabhängig vom Ausgangswert und unabhängig von einer Senkung der Triglyzeride zu beobachten [13]. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigte sich eine geringere Häufigkeit an gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo auf Mineralöl-Basis (33,0 % vs. 35,1 %, $p = 0,04$) [13]. Jedoch wurde in der Therapiegruppe mit IPE ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (5,3 % vs. 3,9 %, $p = 0,003$) und eine damit verbundene erhöhte Hospitalisierungsrate beobachtet (3,1 vs. 2,1 %, $p = 0,004$) [13]. Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern hatten eine vergleichbare relative Risikoreduktion hinsichtlich des primären und der sekundären Endpunkte im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehendes Vorhofflimmern [14]. Die Rate an schweren Blutungsereignissen war mit 2,7 % in der IPE-Gruppe verglichen mit 2,1 % in der Placebo-Gruppe tendenziell erhöht ($p = 0,06$). Kein Unterschied bestand hingegen im Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen oder fatalen Blutungsereignissen [13].

In der Folge sind die Lehren aus der REDUCE-IT-Studie [13] aus Sicht verschiedener Fach-Experten angeführt.

■ Therapeutische Anwendung von IPE aus neurologischer Sicht

Bei einem Viertel der Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist eine Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien die mögliche oder wahrscheinliche Ursache der Erkrankung und bei zwei Drittel der Patienten ist eine Atherosklerose insgesamt

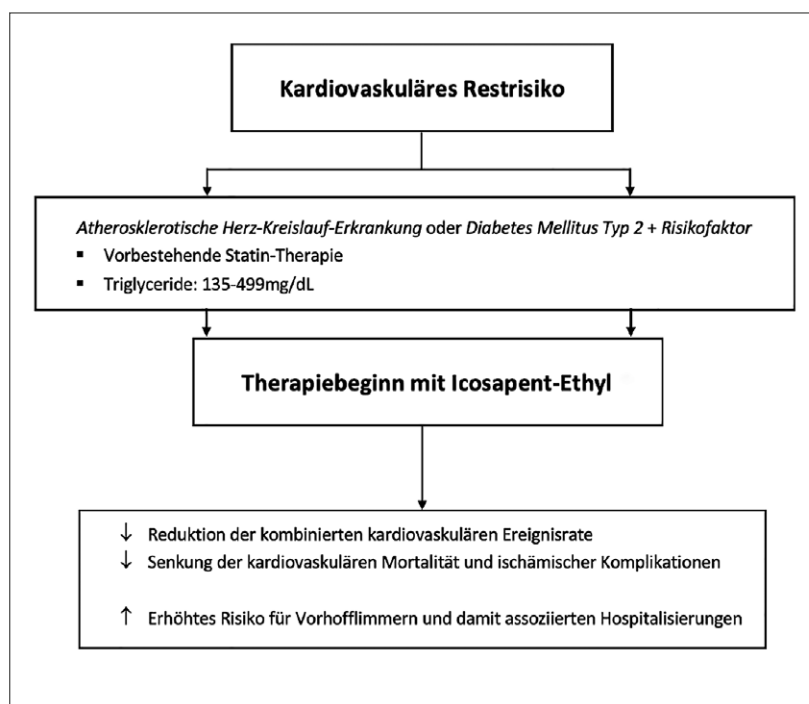


Abbildung 1: Überblick zum möglichen Einsatz einer IPE-Therapie und des zu erwartenden klinischen Effekts auf Basis der REDUCE-IT-Studie [13]. © A.L. Burger

nachweisbar [15]. Bedeutsam ist, dass diese Patientenpopulation im Vergleich zu anderen Ätiologien ein besonders hohes Risiko für Rezidiv-Ereignisse aufweist und demnach eine sorgsame Sekundärprophylaxe besonders wichtig erscheint [16]. Im Rahmen der REDUCE-IT-Studie wurde auch der Einfluss einer IPE-Therapie auf zerebrovaskuläre Ereignisse untersucht [13]. Die Rate an fatalen und nicht-fatalen Schlaganfällen konnte durch eine Therapie mit IPA im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden ($HR = 0,72$, 95%-CI: 0,55–0,93, $p = 0,01$). Dieses positive Ergebnis konnte sowohl für Erstereignisse ($HR = 0,72$, 95%-CI: 0,55–0,93, $p = 0,01$) als auch für die Gesamtzahl an Schlaganfällen beobachtet werden ($RR = 0,68$, 95%-CI: 0,52–0,91, $p = 0,008$) [13, 17] und zeigte sich unabhängig von der Höhe der Triglyzeride vor Studieneinschluss [13]. Zu beachten sind jedoch das erhöhte Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern und die dadurch erhöhte Hospitalisierungsrate [13]. Folglich wird in den Richtlinien der amerikanischen Schlaganfall-Gesellschaft (American Stroke Association) eine Therapie mit IPE bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke bei vorbestehender Statin-Therapie und erhöhten Triglyzeriden (135–499 mg/dL) und LDL-C (41–100 mg/dL) mit einer Klasse-IIa-Indikation empfohlen, wenn die Anamnese hinsichtlich Vorhofflimmern unauffällig ist [18].



*vgl. Fig. 4 „Hierarchical Testing of End Points“ in:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1812792>

■ Therapeutische Anwendung von IPE aus angiologischer Sicht

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) haben aufgrund der meist fortgeschrittenen Atherosklerose ein hohes Risiko für koronare, zerebrovaskuläre und peripher-arterielle ischämische Ereignisse [19]. In der REDUCE-IT-Studie wurde eine Subpopulation von 688 Patienten mit pAVK eingeschlossen [13]. Nach dem medianen Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahren zeigte sich in der *Post-hoc*-Analyse dieser Subgruppe eine signifikante Risikoreduktion in der Gesamtereignisrate (RR = 0,68, 95%-CI: 0,47–0,97, $p = 0,03$) [20]. Das Vorliegen einer pAVK wurde im Rahmen der REDUCE-IT-Studie über einen erniedrigten „ankle-brachial-index“ (ABI) definiert. Eine Charakterisierung der pAVK-Subgruppen anhand der zugrundeliegenden Klinik ist bislang jedoch nicht verfügbar [13]. Eine solche klinische Beurteilung wäre interessant, da das Risiko für ischämische Ereignisse insbesondere bei Patienten mit chronisch beinbedrohender Ischämie („chronic limb-threatening ischemia“ [CLTI], ident mit einem pAVK-Fontaine-Stadium III oder IV) hoch ist und diese Population daher besonders von einer intensiven kardiovaskulären Risikoreduktion profitiert [21].

■ Therapeutische Anwendung von IPE aus diabetologischer Sicht

In der REDUCE-IT-Studie wurden insgesamt 4730 Patienten (57,8 % der Gesamt-Population) mit vorbekanntem DM2 eingeschlossen [13]. Der positive Effekt der IPE-Therapie zeigte sich dabei sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne DM2 (p -Wert für Interaktion $p = 0,56$). In einer primärpräventiven Strategie wurde der Einsatz von IPE in der Subpopulation von 2396 (29,3 %) Patienten mit DM2 und zumindest einem zusätzlichen Risikofaktor (u. a. Nikotin-Abusus, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, hsCRP > 3,0 mg/L) untersucht [13, 22]. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für diese Gruppe in der Primärprävention *per se* keine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (HR = 0,88, 95%-CI: 0,70–1,10, $p = 0,14$), wofür die Studie auch nicht gepowert war [13]. Es zeigte sich keine signifikante Heterogenität zum Ergebnis der Gesamtpopulation (p for interaction 0,14) [13].

In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Herzgesellschaft („European Society of Cardiology“ [ESC]) zur Behandlung des DM2 wird bei Höchstisiko-Patienten mit bereits bestehender atherosklerotischer Herz-Kreislaufkrankung primär der Einsatz von SGLT-2- („sodium glucose linked-transporter-2“-) Inhibitoren und GLP1- („glucagon-like peptide 1“-) Rezeptor-Agonisten empfohlen [5]. Die Therapie mit IPE kann bei Patienten mit DM2 und Triglyzeriden von 150–499 mg/dL unter Statin-Therapie erwogen werden (Klasse-IIb-Indikation) [5]. Auch die Leitlinien der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft empfehlen, dass zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit ASCVD und erhöhten Triglyzeriden (135–499 mg/dL) unter Statin-Therapie eine IPE-Therapie erwogen werden kann [23].

■ Therapeutische Anwendung aus kardiologischer Sicht

Patienten mit ASCVD bedürfen einer exakten kardiovaskulären Sekundärprophylaxe. Diese Patienten haben jedoch auch nach optimaler LDL-C-Senkung und nach Kontrolle der klassischen Risikofaktoren beachtlich hohe ischämische Ereignisraten, die durch das kardiovaskuläre Restrisiko bestimmt sind [10]. In der REDUCE-IT-Studie konnte durch den Einsatz von IPE gezeigt werden, dass neben einer signifikanten Senkung der kardiovaskulären Mortalität in der Gesamtpopulation, insbesondere auch Patienten mit bereits stattgehabtem Myokardinfarkt hinsichtlich des primären Endpunktes profitierten (HR = 0,74, 95%-CI: 0,65–0,85, $p < 0,001$) [24]. Zudem konnte in der Hochrisiko-Subpopulation bei Patienten mit rezentem akutem Koronarsyndrom (ACS) innerhalb der zwölf Monate vor Studieneinschluss ($n = 840$) eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate beobachtet werden (HR = 0,63, 95%-CI: 0,48–0,84, $p = 0,002$) [25]. Auch das Risiko für fatale und nicht-fatale Myokardinfarkte in der Gesamtpopulation konnte durch die IPE-Therapie signifikant gesenkt werden (HR = 0,69, 95%-CI: 0,58–0,81, $p < 0,001$) [25].

Auf Basis der REDUCE-IT-Studie wird in den aktuellen Leitlinien der ESC zur Dyslipidämie die Therapie mit IPE mit einer Klasse-IIa-Empfehlung bei Patienten mit vorbestehender Statin-Therapie und Triglyzeriden von 135–499 mg/dL empfohlen [7, 13].

■ Zusammenfassung

Patienten mit bereits bestehender ASCVD als auch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und zusätzlichen Risikofaktoren sind Hochrisiko-Patienten mit hohen kardiovaskulären Ereignisraten auch nach optimaler LDL-C-Kontrolle. Die Hypertriglyzeridämie könnte zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Restrisiko beitragen. Unter einer Therapie mit IPE bei Hochrisiko-Patienten mit Hypertriglyzeridämie kann – unter fortbestehender Statintherapie – eine signifikante Reduktion von ischämischen Folgeereignissen, aber auch eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität erwartet werden. Ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern und eine damit assoziierte erhöhte Hospitalisierungsrate muss jedoch in die therapeutischen Überlegungen einer IPE-Strategie miteinbezogen werden. Diese Therapie ist anhand der bisher vorliegenden Daten insgesamt als effektiv und gut verträglich einzuschätzen.

■ Interessenkonflikt/Disclosure

Die Erstellung dieses Manuskripts erfolgte mit finanzieller Unterstützung durch das Unternehmen Amarin.

Literatur:

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22.
2. Song J, Murugiah K, Hu S, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of recurrent acute myocardial infarction in China. *Heart* 2020; 107: 313–8.

3. Sacre JW, Magliano DJ, Shaw JE. Heart failure hospitalisation relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes with versus without chronic kidney disease: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Metab* 2021; 47: 101249.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
5. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44: 4043–140.
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
8. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20: 685–95.
9. Usman M, Khunti K, Davies MJ, Gillies CL. Association and relative importance of multiple risk factor control on cardiovascular disease, end-stage renal disease and mortality in people with type 2 diabetes: A population-based retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes* 2021; 15: 218–26.
10. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J* 2021; 42: 113–31.
11. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011; 270: 65–75.
12. Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, et al. Triglycerides revisited: is hypertriglyceridaemia a necessary therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 570–82.
13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.
14. Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, et al. Cardiovascular benefits of icosapent ethyl in patients with and without atrial fibrillation in REDUCE-IT. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e026756.
15. Lavallée PC, Charles H, Albers GW, et al. Underlying causes of TIA and minor ischemic stroke and risk of major vascular events. *JAMA Neurology* 2023; 80: 1199–208.
16. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *New Engl J Med* 2016; 374: 1533–42.
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Abstract 57: Reduction in ischemic stroke with icosapent ethyl – insights from REDUCE-IT. *Stroke* 2021; 52 (Suppl 1): A57-A.
18. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364–e467.
19. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–26.
20. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Abstract 10627: Benefits of icosapent ethyl in patients with prior peripheral artery disease: REDUCE-IT PAD. *Circulation* 2021; 144 (Suppl_1): A10627-A.
21. Agnelli G, Belch JJF, Baumgartner I, et al. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis* 2020; 293: 94–100.
22. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial. *Clin Cardiol* 2017; 40: 138–48.
23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S158–S190.
24. Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al. Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1660–71.
25. Steg PG, Bhatt DL, Miller M, et al. Benefits of icosapent ethyl in patients with recent acute coronary syndrome (ACS): REDUCE-IT ACS. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81 (8 Suppl): 1113.

Thrombotische Ereignisse trotz Antikoagulation – Auch an ein Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APS) denken!

T. Gary

Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Fallbericht

Eine 21-jährige Patientin wird aufgrund von Schmerzen und Schwellung des linken Unterschenkels bei stattgehabter rein distaler tiefer Beinvenenthrombose (TVT) links vor 6 Monaten an einer internistischen Abteilung vorstellig. Bei Auftreten der distalen Thrombose wird über eine typische Risikosituation für eine venöse Thrombose berichtet (längere Autofahrt sowie rezent durchgemachte Covid-Infektion).

Die orale Antikoagulation (Rivaroxaban) für dieses thrombotische Ereignis wurde von den behandelnden Internisten vor 11 Tagen abgesetzt. Atemnot und Thoraxschmerz bestehen zum Zeitpunkt der Zuweisung an der internistischen Abteilung nicht. Die Patientin nimmt keine Dauermedikation ein und es bestehen auch keine anderen relevanten Vorerkrankungen. Das Labor ist wie folgt verändert: D-Dimer: 1,1 (bis 0,5) mg/l; aPPT 48 sek. (bis 36); CRP 24,3 (bis 5) ml/l; Hb 11,0 (ab 12,3) g/dl.

In der physischen Untersuchung zeigt sich eine Schwellung des linken Beines, sonst bestehen keine Auffälligkeiten. Die Vitalparameter der Patientin sind unauffällig.

Zur Abklärung der Schwellung und der Beinbeschwerden wird eine Ultraschalluntersuchung (Kompressionsultraschall) durchgeführt und es zeigt sich eine proximale (3-Etagen-) Thrombose (Rezidivereignis). Eine Antikoagulation wird neuerlich mit Rivaroxaban eingeleitet, da dieses Medikament gut vertragen wurde. Für die Patientin wird eine Kontrolle an einer gefäßmedizinischen Ambulanz in 3 Monaten vereinbart.

In der Sonographiekontrolle in 3 Monaten zeigen sich die Beinvenen gut rekanalisiert, die Antikoagulation mit Rivaroxaban wird sehr gut vertragen. Aufgrund des jungen Alters der Patientin und der stattgehabten rezidivierenden, teils spontanen thrombotischen Ereignisse wird eine Thrombophilieabklärung durchgeführt. Bei dieser demaskieren sich hochpathologische Antiphospholipid-Ak (AP-Ak, Details siehe Tab. 1). Da zur Diagnostik eines Antiphospho-

lipid-Antikörpersyndroms (APS) 2 pathologische Antikörper-Laborbefunde mit einem Mindestabstand von 3 Monaten notwendig sind, wird die Antikoagulation mit Rivaroxaban bis zur Laborkontrolle in 3 Monaten vorerst fortgesetzt. Zehn Wochen nach der Kontrolle der Patientin (und somit 2 Wochen vor der geplanten Antiphospholipid-Ak-Kontrolle) wird die Patientin mit starken Schmerzen an der zweiten Zehe links an der Angiologischen Ambulanz vorstellig (Pulsoszillographie, Abb. 1). Es zeigt sich eine Zehenischämie in erster Linie durch einen kleinen Arterienverschluss im Rahmen des APS. Unter

Tabelle 1: Hochpathologischer Befund der Patientin auf Antiphospholipid-Ak-Subgruppen

Leistung	Ergebnis	Einheit	Normal
Spez. Immunologie: Auto-AK, heterophile AK			
Cardiolipin AK Screening	> 90,0/+	U/mL	0,0–10,0
Cardiolipin AK IgM	15,7/+	U/mL	0,0–7,0
Cardiolipin AK IgG	> 120,0/+	U/mL	0,0–10,0
β2-Glycoprotein AK Screening	> 90,0/+	U/mL	0,0–10,0
β2-Glycoprotein AK, IgG	> 100,0/+	U/mL	–8,0
β2-Glycoprotein AK, IgM	12,6/+	U/mL	–8,0

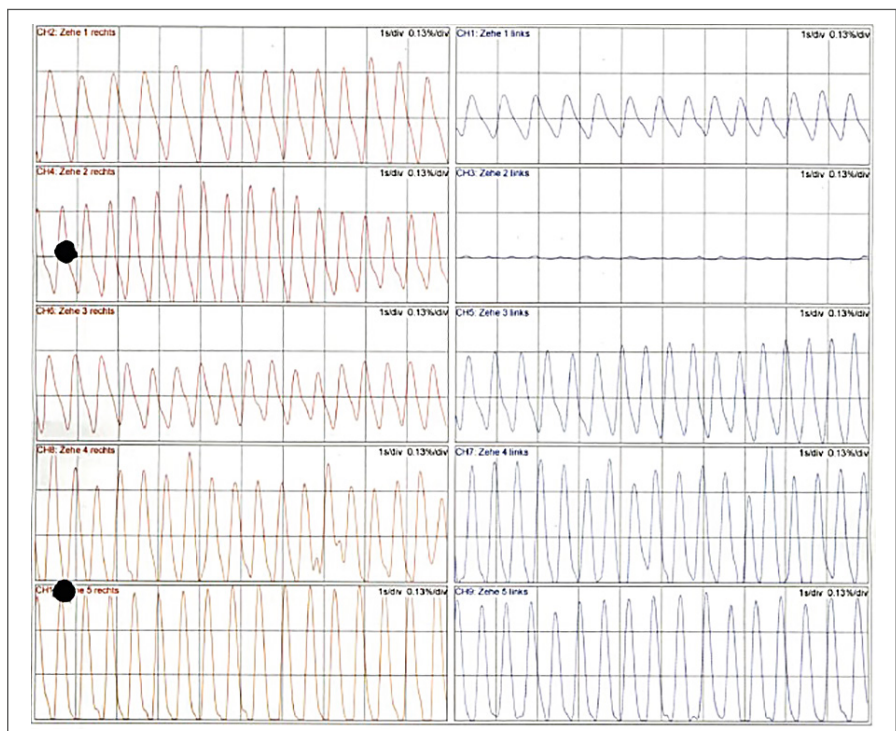


Abbildung 1: Pulsoszillographie nach Wärmeprovokation zeigt eine akrale Ischämie der zweiten Zehe links

Prostaglandininfusionen kommt es zu einer deutlichen Besserung der Klinik der Patientin, die Antikoagulationstherapie der Patientin wird nach erfolgter, neuerlich pathologischer AP-Ak-Kontrolle auf einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) umgestellt. Weiters wird für 1 Monat eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie mit TASS gegeben.

■ Zusammenfassung

Speziell bei spontanen thrombotischen Ereignissen ist bei jüngeren Patienten auch an die Durchführung eines Thrombophiliescreenings zu denken. Beim APS ist die Therapie der ersten

Wahl eine VKA-Therapie, NOAKs sind nur in Einzelfällen eine Therapieoption. Die Patienten sollten an ein gefäßmedizinisches Zentrum angebunden werden.

Korrespondenzadresse:

Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: Thomas.gary@medunigraz.at

■ Covered versus bare-metal stenting of the mesenteric arteries in patients with chronic mesenteric ischaemia (CoBaGI): a multicentre, patient-blinded and investigator blinded, randomised controlled trial

Terlouw LG et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00402-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00402-8)
(Online ahead of print)

Abstract

Background: Mesenteric artery stenting with a bare-metal stent is the current treatment for atherosclerotic chronic mesenteric ischaemia. Long-term patency of bare-metal stents is unsatisfactory due to in-stent intimal hyperplasia. Use of covered stents might improve long-term patency. We aimed to compare the patency of covered stents and baremetal stents in patients with chronic mesenteric ischaemia.

Methods: We conducted a multicentre, patient-blinded and investigator-blinded, randomised controlled trial including patients with chronic mesenteric ischaemia undergoing mesenteric artery stenting. Six centres in the Netherlands participated in this study, including two national chronic mesenteric ischaemia expert centres. Patients aged 18 years or older were eligible for inclusion when an endovascular mesenteric artery revascularisation was scheduled and a consensus diagnosis of chronic mesenteric ischaemia was made by a multidisciplinary team of gastroenterologists, interventional radiologists, and vascular surgeons. Exclusion criteria were stenosis length of 25 mm or greater, stenosis caused by median arcuate ligament syndrome or vasculitis, contraindication for CT angiography, or previous target vessel revascularisation. Digital 1:1 block randomisation with block sizes of four or six and stratification by inclusion centre was used to allocate patients to undergo stenting with bare-metal stents or covered stents at the start of the procedure. Patients, physicians performing

follow-up, investigators, and radiologists were masked to treatment allocation. Interventionalists performing the procedure were not masked. The primary study outcome was the primary patency of covered stents and bare-metal stents at 24 months of follow-up, evaluated in the modified intention-to-treat population, in which stents with missing data for the outcome were excluded. Loss of primary patency was defined as the performance of a re-intervention to preserve patency, or 75% or greater luminal surface area reduction of the target vessel. CT angiography was performed at 6 months, 12 months, and 24 months post intervention to assess patency. The study is registered with ClinicalTrials.gov (NCT02428582) and is complete.

Findings: Between April 6, 2015, and March 11, 2019, 158 eligible patients underwent mesenteric artery stenting procedures, of whom 94 patients (with 128 stents) provided consent and were included in the study. 47 patients (62 stents) were assigned to the covered stents group (median age 69.0 years [IQR 63.0–76.5], 28 [60%] female) and 47 patients (66 stents) were assigned to the bare-metal stents group (median age 70.0 years [63.5–76.5], 33 [70%] female). At 24 months, the primary patency of covered stents (42 [81%] of 52 stents) was superior to that of bare-metal stents (26 [49%] of 53; odds ratio [OR] 4.4 [95% CI 1.8–10.5]; $p<0.0001$). A procedure-related adverse event occurred in 17 (36%) of 47 patients in the covered stents group versus nine (19%)

of 47 in the bare-metal stent group (OR 2.4 [95% CI 0.9–6.3]; $p=0.065$). Most adverse events were related to the access site, including haematoma (five [11%] in the covered stents group vs six [13%] in the bare-metal stents group), pseudoaneurysm (five [11%] vs two [4%]), radial artery thrombosis (one [2%] vs none), and intravascular closure device (none vs one [2%]). Six (13%) patients in the covered stent group versus one (2%) in the bare-metal stent group had procedure-related adverse events not related to the access site, including stent luxation (three [6%] vs none), major bleeding (two [4%] vs none), mesenteric artery perforation (one [2%] vs one [2%]), mesenteric artery dissection (one [2%] vs one [2%]), and death (one [2%] vs none).

Interpretation: The findings of this trial support the use of covered stents for mesenteric artery stenting in patients with chronic mesenteric ischaemia.

Funding: Atrium Maquet Getinge Group.

■ Praxisrelevanz

Die endovaskuläre Behandlung mittels gecoverten Stents sollte bevorzugt bei der Versorgung von Stenosen und Verschlüssen der Mesenterialgefäße (Truncus coeliacus und A. mesenterica superior) und chronischer Mesenterialischämie durchgeführt werden. Wesentlich ist aber eine enge Indikationsstellung auf Basis einer multidisziplinären Diskussion.

■ Efficacy and safety of non-vitamin-k antagonist oral anticoagulants versus warfarin across the spectrum of body mass index and body weight: An individual patient data meta-analysis of four randomized clinical trials of 58 464 patients with atrial fibrillation

Patel SM, et al. *Circulation* 2024; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066279> (Online ahead of print)

Abstract

Background: The efficacy and safety of non-vitamin-K antagonist oral anti-coagulants (NOACs) across the spectrum of body mass index (BMI) and body weight (BW) remain uncertain.

Methods: We analyzed data from COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation), which pooled patient-level data from the 4 pivotal randomized trials of NOAC versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The primary efficacy and safety outcomes were stroke or systemic embolic events (stroke/SEE) and major bleeding, respectively; secondary outcomes were ischemic stroke/SEE, intracranial hemorrhage, death, and the net clinical outcome (stroke/SEE, major bleeding, or death). Each outcome was examined across BMI and BW. Because few patients had a BMI < 18.5 kg/m² (n = 598), the primary analyses were restricted to those with a BMI ≥ 18.5 kg/m².

Results: Among 58 464 patients, the median BMI was 28.3 (interquartile

range, 25.2–32.2) kg/m², and the median BW was 81.0 (interquartile range, 70.0–94.3) kg. The event probability of stroke/SEE was lower at a higher BMI irrespective of treatment, whereas the probability of major bleeding was lower at a higher BMI with warfarin but relatively unchanged across a BMI with an NOAC. NOACs reduced stroke/SEE overall (HR_{adj} 0.80 [95% CI, 0.73–0.88]; P < 0.001), with a generally consistent effect across BMI (P_{trend} across HR_s, 0.48). NOACs also reduced major bleeding overall (HR_{adj} 0.88 [95% CI, 0.82–0.94]; P < 0.001), but with attenuation of the benefit at a higher BMI (P_{trend}, 0.003). The overall treatment effects of an NOAC versus warfarin for secondary outcomes were consistent across BMI, with the exception of the net clinical outcome and death, which, although was reduced overall with an NOAC (net clinical outcome, HR_{adj} 0.91 [95% CI, 0.87–0.95]; P < 0.001; death, HR_{adj} 0.91 [95% CI, 0.86–0.97]; P = 0.003), tended to favor warfarin at a higher BMI (P_{trend}, 0.001 and 0.08, respectively). This finding was

not explained by differences in ischemic or fatal bleeding events. All findings were qualitatively similar when analyzed across BW.

Conclusions: The treatment effect of NOAC versus warfarin in atrial fibrillation is generally consistent for stroke/SEE across the spectrum of BMI and BW, whereas the reduction in major bleeding is attenuated at a higher BMI and BW. Death and the net clinical outcome are reduced with NOACs versus warfarin overall, although there remain uncertainties for these outcomes at a very high BMI and BW.

■ Praxisrelevanz

Diese große *Post-hoc*-Analyse aus vier randomisierten Studien zeigt einen konsistenten Vorteil von NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten über das gesamte Spektrum von Body-mass-Index und Körpergewicht, wobei bei sehr hohen Kategorien die Ergebnisse weniger eindeutig waren. Insgesamt kann auch bei Patienten mit höherem BMI von der Effektivität einer NOAK-Gabe ausgegangen werden.

■ Universal risk prediction for individuals with and without atherosclerotic cardiovascular disease

Mok Y, et al. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 562–73.

Abstract

Background: American College of Cardiology/American Heart Association guidelines recommend distinct risk classification systems for primary and secondary cardiovascular disease prevention. However, both systems rely on similar predictors (eg. age and diabetes), indicating the possibility of a universal risk prediction approach for major adverse cardiovascular events (MACEs).

Objectives: The authors examined the performance of predictors in persons with and without atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and developed and validated a universal risk prediction model.

Methods: Among 9,138 ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) participants with (n = 609) and without (n = 8,529) ASCVD at baseline (1996–1998), we examined established predictors in the risk classification systems and other predictors, such as body mass index and cardiac biomarkers (troponin and natriuretic peptide), using Cox models with MACEs (myocardial infarction, stroke, and heart failure). We also evaluated model performance.

Results: Over a follow-up of approximately 20 years, there were 3,209 MACEs (2,797 for no prior ASCVD). Most predictors showed similar associations with MACE regardless of baseline ASCVD status. A universal risk predic-

tion model with the predictors (eg. established predictors, cardiac biomarkers) identified by least absolute shrinkage and selection operator regression and bootstrapping showed good discrimination for both groups (c-statistics of 0.747 and 0.691, respectively), and risk classification and showed excellent calibration, irrespective of ASCVD status. This universal prediction approach identified individuals without ASCVD who had a higher risk than some individuals with ASCVD and was validated externally in 5,322 participants in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

Conclusions: A universal risk prediction approach performed well in

persons with and without ASCVD. This approach could facilitate the transition from primary to secondary prevention by streamlining risk classification and discussion between clinicians and patients.

Praxisrelevanz

Die präsentierte Studie verfolgt den Ansatz eines universellen Risikobewertungsmodells mit etablierten Prädiktoren für den Einsatz in kardiovaskulärer Primär- und Sekundärprävention. Dies könnte die klinische Routineanwendung erleichtern, muss aber noch in weiteren Studien validiert 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

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstenangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen, externe Links

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wur-

den. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.
- Für die Inhalte von verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Bei passwortgeschützten Seiten obliegt die Erbringung des Passwortes dem Leser.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 1 komplettes Belegexemplar.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/gefaessmedizin



Grazer Gerinnungstage 2024

19. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

in Zusammenarbeit mit der

Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie

Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

Interdisziplinären Gerinnungsrunde Steiermark

20. und 21. Juni 2024

Medizinische Universität Graz

Ankündigung

