

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

LCZ696 als innovatives

Antihypertensivum?

Primus C, Auer J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2015; 19

(4), 114-117

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

LCZ696 als innovatives Antihypertensivum?

C. Primus, J. Auer

Kurzfassung: In vielen Fällen stellt die arterielle Hypertonie trotz des heutzutage bereits weiten Spektrums diverser Antihypertensiva weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar und zählt unglücklicherweise immer noch zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und Ursachen für die hohe und steigende kardiovaskuläre Mortalität.

LCZ 696 stellt als erster Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor in diesem Zusammenhang ein womöglich viel versprechendes, innovatives Therapeutikum in der Hypertonie dar. Durch zusätzliche Inhibierung des Abbaus von natriuretischen Peptiden vermag es die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu ver-

stärken und durch diesen neuen Therapieansatz eine effektivere antihypertensive Wirkung zu erzielen und gleichzeitig die kardiovaskuläre, aber auch die Gesamtmortalität zu senken.

Schlüsselwörter: RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Neprilysin, natriuretische Peptide

Abstract: LCZ696 – an innovative antihypertensive drug? The treatment of arterial hypertension remains to be a challenging problem despite a variety of anti-hypertensive drugs. It continues to be one of the most important risk factors for cardiovascular mortality.

LCZ 696 is the first-in-class inhibitor of both the Angiotensin Receptor and Neprilysin and may indeed be a novel and effective drug in treating hypertension. It has the potential to enhance the suppression of the renin-angiotensin system by additionally inhibiting the depletion of natriuretic peptides. Thus, the anti-hypertensive effect may be more effective and the cardiovascular mortality as well as the overall mortality are proved to be significantly reduced. **J Hypertonie 2015; 19 (4): 114–7.**

Keywords: renin-angiotensin system, neprilysin, natriuretic peptides

■ Einleitung

Für die Therapie der arteriellen Hypertonie steht heute eine breite Auswahl verschiedenster Medikamentengruppen zur Verfügung. Dennoch zählt die Hypertonie nach wie vor zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und stellt eine wesentliche Ursache für kardiovaskuläre Morbidität (zerebrale Insulte, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Atherosklerose) und Mortalität dar [1, 2]. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis verdoppelt sich durch Anstieg des Blutdruckes um 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch [3, 4]. Trotz Kombination mehrfacher Antihypertensiva gelingt es häufig nicht, eine adäquate Kontrolle der Hypertonie zu erreichen. Der Bedarf an innovativen, wirksamen und gut verträglichen Antihypertensiva bleibt daher bestehen, um auch schwer einstellbare oder therapierefraktäre Hypertonie beherrschbar zu machen und das kardiovaskuläre Risiko damit reduzieren zu können.

LCZ696 stellt als erster Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) ein innovatives und möglicherweise viel versprechendes Kombinationspräparat in der Therapie der Hypertonie dar. Durch zusätzliche Inhibierung des Abbaus von natriuretischen Peptiden vermag es die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu verstärken und durch diesen neuen Therapieansatz eine effektivere antihypertensive Wirkung zu erzielen.

Dieser Beitrag soll einen aktuellen Überblick über die derzeitige Datenlage und Erkenntnisse hinsichtlich dieser Substanz bieten.

■ Substanzzusammensetzung

LCZ696 ist ein in einem Molekül vereintes Kombinationspräparat, bestehend aus dem Angiotensin-II-Rezeptor-Blo-

cker (ARB) Valsartan und dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril (AHU 377), der als Prodrug kovalent mit dem ARB verbunden ist. Einer der essentiellen Komplexe jenes Präparates besteht aus sechs Valsartan-Anionen, sechs Sacubitril-Anionen, 18 Natrium-Kationen und 15 Wassermolekülen, die schließlich die molekulare Formel $C_{288}H_{330}N_{36}Na_{18}O_{48} + 15H_2O$ und eine Masse von 5748,03 g/mol ergeben [5, 6].

Die Substanz ist ein weißes Pulver, das aus dünnen hexagonalen Platten besteht, in wasserlöslicher Form mit einem pH von 5 bis 7 stabil bleibt und seinen Schmelzpunkt bei 138 °C hat [6].

■ Eigenschaften – Pharmakologie

LCZ696 ist ein Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), der unmittelbar nach oraler Einnahme bzw. enteraler Resorption an das Enzym Neprilysin (AHU377) bindet und daraufhin rasch zu LBQ657, einem spezifischen aktiven Neprilysin-Inhibitor, und dem Angiotensin II-Rezeptor-Blocker Valsartan metabolisiert wird. Neprilysin ist eine Zink-(II)-abhängige, membrangebundene Metalloprotease, die als neutrale Endopeptidase den Abbau insbesondere der natriuretischen Hormone „Atrial Natriuretic Peptide“ (ANP) und „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) katalysiert. Natriuretische Peptide haben potente natriuretische und vasodilatatorische Wirkungen und werden sowohl atrial (ANP) wie auch ventrikulär (BNP) produziert und als Antwort auf linksventrikuläre Volums- und Druckbelastung, Hypertrophie und Herzinsuffizienz freigesetzt [7, 8].

Dadurch wiederum wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System schließlich antagonisiert, der Sympathikonus konsekutiv reduziert und antiproliferative wie auch antihypertrophe Eigenschaften werden freigesetzt [9]. Natriuretische Peptide stellen in diesem Zusammenhang ein essentielles autokrines, parakrines und endokrines System dar, dessen Wirkung über Rezeptoren der Guanylylzyklase, den Second Messenger cGMP und die Proteinkinase G insbesondere kardial, vaskulär, renal und zerebral zum Tragen kommt [10].

Infolge dessen führt die Hemmung durch Neprilysin auch unabhängig von einer bestehenden Herzinsuffizienz zur Steige-

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau, Österreich

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Carina Primus, Krankenhaus St. Josef, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin, A-5280 Braunau, Ringstraße 60, E-Mail: capri-scrub@yahoo.de

Tabelle 1: Laufende Studien zu LCZ696 bei Patienten mit arterieller Hypertonie (mod. nach [23])

Studiennummer	Patientenpopulation	Kurzbeschreibung	Vergleichssubstanz
NCT01785472	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension	Olmesartan
NCT01599104	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension	Olmesartan
NCT01870739	Essential hypertension	A Study to Evaluate the Effect of LCZ696 on Aortic Stiffness in Subjects With Hypertension	Olmesartan
NCT01615198	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Elderly Patients With Essential Hypertension	Olmesartan
NCT01681576	Salt-sensitive hypertension	Assessment of LCZ696 and Valsartan in Asian Patients With Salt-sensitive Hypertension	Valsartan
NCT01256411	Essential hypertension	A Long-term (12 Months) Safety, Tolerability and Efficacy Study of LCZ696 in Patients With Essential Hypertension	–
NCT01601470	Mild-to-moderate hypertension	Evaluation of Drug-drug Interaction between LCZ696 and Sildenafil in Subjects With Mild to Moderate Hypertension	Sildenafil
NCT01353508	Hypertension; heart failure	Sodium Excretion of LCZ696 in Patients with Hypertension; Heart Failure and Healthy Volunteers	Valsartan
NCT01692301	Hypertension	Study of the Safety and Efficacy of LCZ696 on Arterial Stiffness in Elderly Patients with Hypertension	Olmesartan, Amlodipine, HCT
NCT01663233	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 200 mg + Amlodipine 5 mg in Comparison With Amlodipine 5 mg in Hypertensive Patients Not Responding to Amlodipine	Amlodipine
NCT01646671	Severe hypertension	Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Severe Hypertensive Patients	–
NCT01631864	Hypertension, obesity	Evaluation of the Metabolic Effects of LCZ696 and Amlodipine in Obese Hypertensive Subjects	Amlodipine
ISRCTN11958993	Chronic kidney disease	Randomized multicentre pilot study of LCZ696 vs. Irbesartan in patients with chronic kidney disease: UK Heart And Renal Protection (HARP) III	Irbesartan

rung beider natriuretischer Peptide und wurde bzw. wird derzeit in Kombination mit Valsartan als Therapieansatz insbesondere in Hinblick auf kardiovaskuläre und renale Erkrankungen in Phase-III-Studien untersucht (u. a. PARADIGM-HF, PARAMOUNT, PARAGON). Durch diese Kombination wird auf eine mögliche Steigerung der zusätzlich RAAS-mediierten vasodilatatorischen und antiproliferativen Effekte gesetzt [10].

■ Indikationen

Hypertonie

Eine randomisierte, doppelblinde Studie aus dem Jahre 2010 mit 1328 Teilnehmern mit milder, aber auch moderater Hypertonie ergab eine signifikant effektivere Reduktion des mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckes in Ruhe durch 200 bzw. 400 mg LCZ696 als bei Patienten, die lediglich Valsartan oder Sacubitril erhielten [11].

Hierbei wurden, der Pharmakokinetik und -dynamik entsprechend, LCZ696 und Valsartan paarweise miteinander verglichen: 100 mg LCZ696 vs. 80 mg Valsartan, 200 mg vs. 160 mg und 400 mg vs. 320 mg. Die signifikante Überlegenheit von LCZ696 in der Dosierung von 200 mg verglichen mit 160 mg Valsartan (-2,97 mmHg, 95 % CI -4,88 vs. -1,07, $p = 0,0023$ den mittl. diastolischen Blutdruck in Ruhe betreffend;

-5,28 mmHg, 95 % CI -8,28 vs. -2,28 mittl. systolischer Blutdruck), aber auch von 400 mg LCZ696 verglichen mit 320 mg Valsartan (-2,71 mmHg, 95 % CI -4,61 vs. -0,80, $p = 0,0055$ mittl. diastolischer Blutdruck; -6,01 mmHg, 95 % CI -9,01 vs. -3,02 mittl. systol. Blutdruck) konnte damit bewiesen werden.

Die Analyse ambulant gemessener Blutdruckwerte von 420 Patienten ergab zwar keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes, viel mehr aber auch hier eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdruckes [12].

Des Weiteren konnte eine in Asien rezent durchgeführte, doppelblinde, multizentrische Studie an 266 Personen im Vergleich mit Amlodipin einen signifikant stärkeren antihypertensiven Effekt durch zusätzliche Gabe von LCZ696 zeigen (durchschnittl. Blutdrucksenkung -13,1 mmHg im Vergleich zur Monotherapie mittels Amlodipin; $p < 0,001$) [13].

Eine sehr effektive antiypertensive Wirkung konnte bei Patienten im Alter über 65 Jahren und bei schwerer Hypertonie in weiteren, allerdings kleinen Studien dokumentiert werden [14, 15].

Die Daten bisher durchgeführter Studien (Tabelle 1) zeigen somit eine sehr gute antihypertensive Wirkung von LCZ696

verglichen mit einem ARB alleine bzw. mit einem Ca²⁺-Kanalblocker. Es sind allerdings noch weitere größere Studien zur Dokumentation von Effektivität und Verträglichkeit zu fordern.

■ LCZ696 bei Herzinsuffizienz

Die bislang beste Evidenzlage bzgl. des therapeutischen Einsatzes von LCZ696 bietet allerdings die PARADIGM-HF-Studie, die größte, die bisher hinsichtlich Herzinsuffizienz durchgeführt wurde. Hierbei konnten 10.521 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) und reduzierter Linksventrikelfunktion (EF ≤ 35 %) eingeschlossen werden, die doppelblind randomisiert entweder 200 mg LCZ696 oder Enalapril für drei Jahre erhielten. Die Studie musste allerdings vorzeitig nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten beendet werden, da die Überlegenheit von LCZ696 dermaßen überragend war. Die Einnahme von LCZ696 erbrachte nicht nur eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität der Patienten, sondern es konnten auch die Hospitalisierungsrate, die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität signifikant reduziert werden [1, 16].

Der primäre Endpunkt im Sinne einer erneuten Hospitalisierung bzw. eines kardiovaskulär bedingten Todes trat bei 914 Patienten (21,8 %) der LCZ696- und bei 1117 (26,5 %) der Enalaprilgruppe ein, Risikoverhältnis (HR) 0,80, $p < 0,001$. Das Risiko für eine Spitaleinweisung sank in der LCZ696-Gruppe um 21 % ($p < 0,001$).

■ LCZ696-Dosierung

Die minimal effektive Dosis von LCZ696 zur Senkung des Blutdruckes liegt bei 100 mg, während eine Dosis von 400 mg täglich in den klinischen Studien den stärksten antihypertensiven Effekt gezeigt hat [11].

Es zeigt sich eine dosisabhängige Steigerung des cGMP, der Reninaktivität und auch des Angiotensins II; eine Dosierung von 200 bis 400 mg LCZ696 erzielt eine nahezu 90 %ige Inhibition von Neprilysin [17].

■ Unerwünschte Wirkungen – Anwendungsbeschränkungen

Übliche Nebenwirkungen dieses Kombinationspräparates belaufen sich unter anderem auf jenen bekannten der ARB. Neben Husten, Hyperkaliämie und renaler Dysfunktion kam es in den bisher durchgeführten Studien am häufigsten zu Hypotension: 12 % der Studienpatienten beendeten ihre Teilnahme aufgrund dieser Nebenwirkungen. Verglichen mit Patienten, die lediglich einen ACE-Hemmer verabreicht bekamen, war eine Verschlechterung der renalen Funktion jedoch signifikant weniger häufig bei jenen, die mit LCZ696 therapiert wurden ($p = 0,007$); ebenso war das Auftreten einer Hyperkaliämie signifikant seltener ($p = 0,007$). Bezüglich der aus Studien von Vorläufer-Präparaten wie Omapatrilat gefürchteten Nebenwirkung eines Angioödems fand sich kein wesentlicher Unterschied, verglichen mit dem ACE-Hemmer Enalapril ($p = 0,19$) [1].

In Anbetracht seiner vielseitigen Wirkung sind Aspekte wie die metabolischen und zerebralen Wirkmechanismen von Neprilysin nicht außer Acht zu lassen. Während es zwar durch Abspaltung von Triacylglycerol in Adipozyten und Freisetzung freier Fettsäuren zur vermehrten Aufnahme dieser im Herzen wie auch in der Skelettmuskulatur kommt und damit eine Verbesserung der oxidativen Kapazität, Insulinsensitivität und der Energiebereitstellung sichergestellt ist [18], wird eine zunehmende Kachexie durch die Lipidmobilisation in der Skelettmuskulatur befürchtet.

Außerdem ist Neprilysin im enzymatischen Abbau von Amyloid β -Peptid involviert, wodurch es zu dessen Akkumulation im Zentralnervensystem kommen kann. Amyloid β -Peptid wird mit der Entstehung von Mb. Alzheimer in Verbindung gebracht [19–21]. Inwiefern LCZ696 tatsächlich die Blut-Hirnschranke überschreitet, ist bislang ungeklärt. Jedenfalls ist eine solche mögliche Nebenwirkung gerade in der Therapie hypertensiver Patienten nicht zuletzt aufgrund einer zu erwartenden langen Behandlungsdauer wesentlich [22].

■ Stellenwert – fachliche Bewertung

Gerade die Hypertonie wie auch die Herzinsuffizienz stellen weiterhin eine nicht nur ökonomisch-finanzielle, sondern auch eine immer noch große therapeutische Herausforderung dar. Auch wenn es keine ursächliche bzw. kurative Therapie darstellt, mag LCZ 696 tatsächlich ein viel versprechendes, innovatives Therapeutikum in diesem Zusammenhang darstellen.

Hinsichtlich des Einsatzes als Antihypertensivum jedoch ist die Datenlage bislang noch nicht ausreichend gesichert. Durch den medikamentösen Ansatz an den vielseitig positiv wirksamen natriuretischen Peptiden dürfte durchaus eine neue Möglichkeit der Therapie des Hypertonus durch zusätzliche Steigerung der Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gelungen sein. Doch inwieweit der therapeutische Einsatz jenes Kombinationspräparates tatsächlich möglich ist, bleibt bis dato unsicher. Das Nebenwirkungsprofil ist bislang noch nicht völlig geklärt, auch wenn beispielsweise die Rate an konsekutiver renaler Dysfunktion niedriger zu sein scheint als beim alleinigen Einsatz eines ARB. Auch der Einsatz von LCZ 696 bei schwerem Hypertonus bzw. älterem – ergo auch meist multimorbidem – Patientenkollektiv in diesem Zusammenhang erfordert noch weitere große, valide Studien.

Die Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität jedoch ist zureichend gesichert, weshalb LCZ 696, von seinen anderen vielseitig positiven Effekten abgesehen, ein durchaus viel versprechendes, innovatives Therapeutikum sowohl in der Herzinsuffizienz wie auch in der Hypertonie darstellt.

■ Interessenkonflikt

Keiner

Literatur:

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.

2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics. 2015 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29–322.

3. U.S. Food and Drug Administration. Priority Review. <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm>. Updated September 15, 2014. [Accessed January 27, 2015.]
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240–e327.
5. Monge M, Lorthioir A, Bobrie G, Azizi M. New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosteron Sys* 2013; 14: 285.
6. Feng L et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters* 2012; 53: 275–6.
7. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581–8.
8. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1–11.
9. Pandey KN. Emerging roles of natriuretic peptides and their receptors in pathophysiology of hypertension and cardiovascular hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 210–26.
10. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 594–605.
11. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Bloodpressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255–66.
12. Ruilope LM, Izzo Jr JL, Conde LG, et al. Efficacy of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), in subjects with grade 2 hypertension. *Eur Heart J* 2014; 35 (Abstract Supplement): 65.
13. Wang K, Yukisada A, Sibulo K, Hafeez Y, Zhang JJ. Efficacy and safety of LCZ696 add-on to amlodipine in patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *Eur Heart J* 2014; 35 (Abstract Supplement): 64.
14. Kario K, Tamaki Y, Kim H. LCZ696, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor: the first trial in patients with severe hypertension. *J Hypertens* 2014; 32 (e-Supplement 1).
15. Izzo Jr JL, Ruilope LM, Conde L. Comparative efficacy of valsartan and LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), in hypertensive individuals over age 65. *J Hypertens* 2014; 32 (e-supplement 1).
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to 18 angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1062–73.
17. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). *Clin Pharmacol* 2010; 50: 401–14.
18. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H358–H368.
19. Birkenfeld AL, Adams F, Schroeder C, Engeli S, Jordan J. Metabolic actions could confound advantageous effects of combined angiotensin II receptor and neprilysin inhibition. *Hypertension* 2011; 57: e4–e5.
20. Inhibiting Neprilysin is good for the Heart: What About the Brain? <http://www.alzforum.org>
21. Nalivaeva NN, Belyaev ND, Zhuravin IA, Turner AJ. The Alzheimer's amyloid degrading peptidase, neprilysin: can we control it? *Int J Alzheimers Dis* 2012; 383796.
22. Katsi V, Skalis G, Pavlidis AN, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: A novel targeted therapy for arterial hypertension? *Eur Heart J* 2015; [Access published July 8, 2015.]

Dr. med. Carina Primus

Geboren 1983 in Wien. Studium an der Medizinischen Universität Wien (MUW) 2001–2007 (MCW 150 Medizin Curriculum Wien). 2008 Turnusarztausbildung im Klinikum Wels. Lehre am Institut für Physiologie (MUW) 2008–2009. Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin im KH Braunau-Simbach 2009–2013. Notarztausbildung 2013. Oberärztin an der kardiologischen Abteilung im KH Braunau seit 2014.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung