

Journal für **Kardio**

Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für

1x pro Woche

Ozempic®:
DREIFACH
ÜBERLEGEN

**IN DER
GELBEN BOX**



Mehr Informationen
auf der Innenklappe



AT210ZM00033

Ozempic®: DREIFACH ÜBERLEGEN



ÜBERLEGENE
Reduktion von HbA_{1c}^{1#}



ÜBERLEGENE
Reduktion von Gewicht^{1#}



STEUERBAR^{*2-4}

**basierend auf
KARDIOVASKULÄREM
SCHUTZ⁵**

Referenzen:

^{*} vs. Dulaglutid

[#] vs. Vergleichssubstanzen (Dulaglutid, Canagliflozin, Sitagliptin, Insulin Glargin, Exenatid ER, Liraglutid) und Placebo im klinischen Entwicklungsprogramm (SUSTAIN 1–5 und 7–10)

1. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–286 2. Ozempic® Fachinformation, aktueller Stand 3. Trulicity® Fachinformation, abgerufen 05/2021 4. Erstattungskodex der Österreichischen Sozialversicherung (EKO), abgerufen 05/2021, nur die höchste Dosierung von Dulaglutid (1,5mg) ist erstattet 5. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 1 mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 2 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,25 mg Semaglutid in 0,19 ml Lösung. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung. Ozempic® 1 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 1 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung. Ozempic® 2 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 2,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 8 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 2 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae* Zellen. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: – als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist, – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 01/2022 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Ozempic® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 09/2021
© Novo Nordisk Austria.

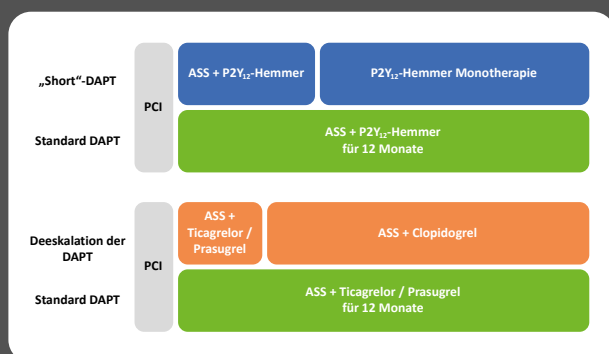
Novo Nordisk Pharma GmbH

DC Tower Donau-City-Straße 7 1220 Wien Tel.: 01/405 15 01-0 Fax: 01/408 32 04
kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 www.novonordisk.at

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen



Themenschwerpunkt: Sekundärprävention

Innovative Lipidtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

A. L. Burger, J. Auer, C. J. Binder, D. Bondermann, H. Drexel, P. Fasching, B. Ludvik, G.-H. Schernthaner, W. Serles, P. Siostrzonek, T. Stulnik, K. Huber

SGLT2-Inhibitoren-Update: Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel

L. Frühwald, G. Rega-Kaun, P. Fasching

Verkürzung der Antiplättchentherapie nach PCI – eine neue Therapieoption, nicht nur bei blutungsgefährdeten Patientinnen oder Patienten

M. Muthspiel, F. W. A. Verheugt, K. Huber

Neue Therapieoptionen zur Lipidkontrolle

C. Engler, A. Tschoner, C. Ebenbichler

RUBRIKEN

EPU-Corner

EKG-Beispiel

EKG-Quiz

Pharma-News

Medizintechnik



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG

Indexed in EMBASE

www.kup.at/kardiologie



Vielfach bewährt

Qualität & Service



aus Österreich

Genericon®



Atorvastatin Genericon®
Candesartan Genericon®

Clopidogrel Genericon®
Lisinopril Genericon®



129 Brief des Herausgebers

K. Huber

131 Editorial

K. Huber, B. Metzler, J. Auer, D. Scherr

Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC

133 Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy

F. Tinhofer, M. Nürnberg

Themenschwerpunkt: Sekundärprävention

138 Innovative Lipidtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

A. L. Burger, J. Auer, C. J. Binder, D. Bondermann, H. Drexel, P. Fasching, B. Ludvik, G.-H. Schernthaner, W. Serles, P. Siostrzonek, T. Stulnik, K. Huber

146 SGLT2-Inhibitoren-Update: Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel

L. Frühwald, G. Rega-Kaun, P. Fasching

154 Verkürzung der Antiplättchentherapie nach PCI – eine neue Therapieoption, nicht nur bei blutungsgefährdeten Patientinnen oder Patienten

M. Muthspiel, F. W. A. Verheugt, K. Huber

160 Neue Therapieoptionen zur Lipidkontrolle

C. Engler, A. Tschoner, C. Ebenbichler

Rubriken

EPU-Corner

168 Fallbericht einer Therapie nach dem „pace & ablate“-Konzept mittels Left-Bundle-Branch-Pacing unter Minimal-Fluoroskopie-Technik

M. Derndorfer, H. Pürerfellner, M. Martinek, G. Kollias

EKG-Beispiel

172 Breitkomplextachykardie und Synkope

M. Nürnberg

EKG-Quiz

176 EKG-Veränderungen im Rahmen einer kavotrikuspidalen Isthmusablation

N. Kohls, F. Tinhofer, C. C. Kaufmann, M. Nürnberg

178 Pharma-News

183 Medizintechnik

131 Impressum

Titelbild: Schematische Darstellung von Standard-DAPT versus „short“-DAPT (1–3 Monate) und Schematische Darstellung von Standard-DAPT versus Deeskalation der DAPT. Aus M. Muthspiel et al., Verkürzung der Antiplättchentherapie nach PCI – eine neue Therapieoption, nicht nur bei blutungsgefährdeten Patientinnen und Patienten, Abb. 1 und 2. © M. Muthspiel. S. 155.

Hintergrundbild: Transösophageale Darstellung des Herztumors (Größe 5,79 cm x 4,96 cm) ohne Zeichen einer Vaskularisierung mit Ursprung am intraatrialen Septum. Aus A. Fellner, T. Lambert, Dyspnoe, Fallbericht: Leistungsnick mit Belastungsintoleranz und Gewichtsverlust – typische Symptome einer seltenen kardialen Erkrankung. J Kardiologie 2020; 27 (3–4): 100–1, Abb. 2, S. 100.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter.
LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse
Ihrer älteren nvVHF-Patienten entwickelt.¹

Sagen Sie ja zu LIXIANA®:
Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nvVHF-Patienten

Herausgeber/ Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wiener Krankenanstaltenverbund – Klinik Ottakring, und Sigmund Freud Privat Universität Wien, Medizinische Fakultät

Co-Herausgeber/ Co-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, A.ö. Krankenhaus St. Josef, Braunau

Editorial Office:

E-Mail: office@kup.at

Rubrikherausgeber/ Category Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, A.ö. Krankenhaus St. Josef, Braunau (Clinical Shortcuts)

Dr. Dagmar Burkart-Küttner, Hanusch-Krankenhaus, Wien (EKG)

Prim. PD Dr. Georg Delle-Karth, Klinik Floridsdorf, Wien (OCT-Corner)

Prim. Dr. Martin Genger, Phyrn-Eisenwurzen Klinikum, Steyr (Echokardiographie aktuell)

OA Dr. Franz Glaser, Universitätsklinikum Krems (EKG)

OA Dr. Stefan Harb, LKH Graz Süd-West (OCT-Corner)

PD Dr. Johannes Holfeld, Medizinische Universität Innsbruck (Heart Team)

OA Dr. Michael Nürnberg, Klinik Ottakring, Wien (EKG)

Univ.-Doz. Dr. Helmut Pürerfellner, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz (EPU-Corner)

Redaktionsbeirat/Editorial Board 2022:

PD Dr. Christopher Adlbrecht, Medizinische Universität Wien

Ass.-Prof. Dr. Harald Gabriel, Medizinische Universität Wien

PD Dr. Konstantin Krychtiuk, Medizinische Universität Wien

Dr. Evelyn Kunschitz, Hanusch-Krankenhaus Wien

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Mächler, LKH-Universitätsklinikum Graz

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Mahla, LKH-Universitätsklinikum Graz

Univ.-Doz. DD. Bernhard Metzler, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Volker Mühlberger, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Alexander Niessner, Medizinische Universität Wien

Univ.-Doz. Dr. Mariann Pavone-Gyöngyösi, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Thomas Schachner, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Doz. Dr. Daniel Scherr, LKH-Universitätsklinikum Graz

PD Dr. Jolanta Siller-Matula, Medizinische Universität Wien

PD Dr. Walter Speidl, Medizinische Universität Wien

Univ.-Doz. Dr. Markus Stühlinger, Medizinische Universität Innsbruck

OA Dr. Thomas Sturmberger, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

OA Dr. Wolfgang Weihs, LKH Graz Süd-West

Univ.-Prof. Dr. Johann Wojta, Medizinische Universität Wien

Wissenschaftlicher Beirat/Scientific Board 2022:

H. Alber, A

A. Bauer, A

H. Baumgartner, D

R. Berger, A

R. Binder, A

D. Bonderman, A

Ch. Bode, D

H. Darius, D

G. Delle-Karth, A

H. Drexel, A

L. Fiedler, A

H. Frank, A

M. Frick, A

M. Grabenwöger, A

M. Grimm, A

D. Gulba, D

C. Hengstenberg, A

U. Hoppe, A

F. Hoppichler, A

J. Koch, A

R. Koppensteiner, A

G. Laufer, A

Th. F. Lüscher, UK

M. Martinek, A

J. Mascherbauer, A

T. Neunteufl, A

A. Podczek-Schweighofer, A

B. Podesser, A

F. X. Roithinger, A

H. Schühlen, D

P. Siostrzonek, A

J. Sipötz, A

C. Steinwender, A

F. W. Verheugt, NL

F. Weidinger, A

J. Wojta, A

G. Zenker, A

A. Zirlik, A

Brief des Herausgebers

*Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,*

die vorliegende Ausgabe des JOURNALES wird während der Jahrestagung der ÖKG aufliegen.

Wir freuen uns ganz besonders darüber, dass die ÖKG das *Journal für Kardiologie* nun als zweites offizielles Organ der ÖKG (neben der Wiener Klinischen Wochenschrift) akzeptiert, was durch das Logo auf der Titelseite untermauert wird.

Inhaltlich waren wir diesmal bemüht, Ihnen wichtige Themen zur **Sekundärprävention** bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nahe zu bringen. Den Autoren der Beiträge, die auf dem neuesten Stand des Wissens verfasst wurden, sind wir zu besonderem Dank verpflichtet.

Ich hoffe, dass auch das *Journal für Kardiologie* 5-6/2022 Ihren Vorstellungen und Erwartungen entspricht und verbleibe mit besten Wünschen,
Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Offizielles Partnerjournal der ÖKG

Member of the ESC-Editor's Club

In Kooperation mit der ACVC

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

HERZINSUFFIZIENZ THERAPIEREN WIE NIE ZUVOR

*Belegte Risikoreduktion bei HFrEF & HFpEF
– unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)*¹⁻³*



JETZT NEU!

**JARDIANCE® - Die 1. und einzige zugelassene
Therapie für Patienten mit HFpEF¹**

Fachkurzinformation siehe Seite 182

1. Fachinformation Jardiance® (Empagliflozin), Stand März 2022; 2. Anker SD et al. N Engl J Med 2021; 385(16): 1451-1461 (inklusive Supplement); 3. Packer M et al. N Engl J Med 2020; 383(15): 1413-1424 (inklusive Supplement).

*Belegt bedeutet, dass der primäre Endpunkt in der klinischen Studie erreicht wurde; * Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (NYHA-Klasse II-IV; LVEF ≤ 40 %) bzw. mit erhaltener Ejektionsfraktion (NYHA-Klasse II-IV; LVEF > 40 %).^{2,3} HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG) und das Journal für Kardiologie gehen künftig verstärkt gemeinsame Wege

K. Huber, B. Metzler, J. Auer, D. Scherr

Die ÖKG ist eine der größten wissenschaftlichen Gesellschaften in Österreich, die allen Teilbereichen der Kardiologie, sowie allen Arbeitsbereichen (Anstellung wie Niederlassung) in gleicher Weise zur Mitgliedschaft und Mitarbeit offensteht. Die ÖKG fühlt sich der Förderung von kardiologischer Wissenschaft, Aus- und Weiterbildung verpflichtet, nicht zuletzt durch die alljährlich stattfindende Jahrestagung in Salzburg.

Das Journal für Kardiologie, Mitglied im ESC Editor's Club, wurde nun auch zu einem der beiden offiziellen Partnerjournale der ÖKG ernannt. Diese Partnerschaft wird mit der ÖKG-Jahrestagung 2022 offiziell gestartet. Künftig werden offizielle Publikationen der ÖKG, wie z. B. Positionspapiere und Registerberichte der ÖKG, auch im Journal für Kardiologie erscheinen können, um der österreichischen kardiologischen Community neueste nationale wissenschaftliche Initiativen und Richtlinien in aktueller und praxisnaher Form zu bieten.

Gleichzeitig ist der Zugriff auf das Journal nun auch direkt über die ÖKG-Homepage möglich. Diese Initiative dient dem Zweck, die kardiologische Expertise und Kooperation in Österreich noch stärker zu bündeln.

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Metzler und **Univ.-Prof. Dr. Daniel Scherr**, Präsident und Sekretär der Gesellschaft, sowie **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** und **Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer**, Herausgeber und Co-Herausgeber des Journals für Kardiologie, sind vom vielfältigen Nutzen dieser neuen und zukunftsweisenden Kooperation zwischen ÖKG und Journal für Kardiologie überzeugt.

In diesem Sinne wünschen wir allen Leserinnen und Lesern viel Spaß bei den kommenden Ausgaben des Journals für Kardiologie.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation, Klinik Ottakring
A-1160 Wien,
Montleartstraße 37

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Metzler

Universitätsklinik für Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie
A-6020 Innsbruck,
Anichstraße 35

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin,
A.ö. KH St. Josef Braunau
A-5280 Braunau,
Ringstraße 60

Univ.-Prof. PD Dr. Daniel Scherr

Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz,
Auenbruggerplatz 15

Impressum

Herausgeber/Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie mit Ambulanz
Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@gesundheitsverbund.at

Co-Herausgeber/Co-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer
Innere Medizin I mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation
A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
E-Mail: johann.auer@khbr.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/kardiologie

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei
und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magazinettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Bieten Sie Ihren VHF-Patient*innen
WIRKSAMKEIT und **SICHERHEIT**
unabhängig von:

Eliquis®
Apixaban

Alter¹



Nierenfunktion²



Begleiterkrankungen³



Geschlecht⁴



BMI⁵



Weil Evidenz zählt!

Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in einer Vielzahl an Patientengruppen mit VHF: Subanalysen der ARISTOTLE-Studie⁶

Wirksamkeit: 21% relative Risikoreduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. VKA⁶

Sicherheit: 31% relative Risikoreduktion von schweren Blutungen vs. VKA⁶

Referenzen: 1. Halvorsen et al, EHJ (2014); 35 (28), 1864-72. <65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre. 2. Hohnloser et al, EHJ (2012) 33, 2821-2830; >80 ml/min, >50-80 ml/min, ≤50 ml/min. **Ad Nierenfunktion:** Berechnung der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault, CKD-EPI und Cystatin C. Mit abnehmender Nierenfunktion hatten Patienten häufiger Komorbiditäten sowie Risikofaktoren für Schlaganfall. Schwere Blutungen waren bei Patienten mit GFR ≤50 ml/min unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05 für Berechnung nach Cockcroft-Gault und CKD-EPI). Die renale Clearance von Eliquis® macht etwa 27% der Gesamt-Clearance aus. 3. Alexander et al, AHJ (2019) 208:123-131. 0-2 Komorbiditäten, 3-5 Komorbiditäten, ≥6 Komorbiditäten. 4. Vinereanu et al, EHJ (2015) 36, 3268-3275; 11.785 Männer, 6.416 Frauen. **Ad Geschlecht:** Frauen waren älter, hatten häufiger eine Schlaganfall/TIA/SE-Anamnese, häufiger Bluthochdruck und schlechtere Nierenfunktion. Männer hatten häufiger Herzinsuffizienz und Blutungsanamnese. Frauen hatten unter Apixaban seltener schwere Blutungen (p for interaction <0,05). 5. Sandhu et al, EHJ (2016) 37, 2869-2878; 18.5 - <25 kg/m², 25 - <30 kg/m², ≥30 kg/m². **Ad BMI:** Patienten mit höherem BMI waren jünger, hatten häufiger Bluthochdruck und Diabetes, hatten eine bessere Creatinin-Clearance und seltener eine Schlaganfall-/TIA-/SE-Anamnese. Schwere Blutungen waren bei geringerem BMI unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05). 6. Granger CB et al, NEJM (2011) 365(11):981-92; ARISTOTLE: Primärer Wirksamkeitseffekt Schlaganfall/SE HR 0,79 (95%-KI 0,66-0,95), p=0,01 für Überlegenheit, Sicherheitseffekt schwere Blutungen nach ISTH HR 0,69 (95%-KI 0,60-0,80), p<0,001. Die aktuelle Fachkurzinformation finden Sie im Heftinneren.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Apixaban aus den vier Phase III Studien waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome.

Abkürzungen: BMI – Body Mass Index, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CrCl – Creatinine Clearance, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, SE – systemische Embolie, TIA – transitorische ischämische Attacke, VKA – Vitamin K Antagonist
Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2200015, 02/2022) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0796/02.2022)

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 185



Bristol Myers Squibb™



Die neuen Guidelines der ESC

Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy

F. Tinhofer, M. Nürnberg

3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring/Wilhelminenspital, Gesundheitsverbund Wien

Abkürzungen:

AVB:	Atrioventrikulärer Block
CIED:	cardiac implantable electronic device (kardiales implantierbares elektronisches Device)
CRT:	kardiale Resynchronisationstherapie
HV-Zeit:	His-Ventrikel-Zeit (Messung des Intervalls zwischen His-Potential und Kammer-Erregung)
ICD:	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
LSB:	Linksschenkelblock
MRT:	Magnetresonanztomographie
RSB:	Rechtsschenkelblock
SSS:	Sick-Sinus-Syndrom
TAVI:	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Kathetergeführter Aortenklappenersatz)

Weltweit werden jährlich etwa eine Million Herzschrittmacherimplantationen durchgeführt. Alleine in Europa erfolgen rund 250.000 Eingriffe mit kardialen implantierbaren elektronischen Devices (CIED). Die Indikationsstellung zur Durchführung derartiger Prozeduren basierte bisher auf den „ESC Guidelines on cardiac pacing and CRT“ aus dem Jahre 2013. Nachdem seither nicht nur zahlreiche technische Neuerungen wie Leadless- oder auch His-Bundle-Pacing ihren Weg in die klinische Routine gefunden haben, sondern auch grundlegende Fortschritte im Bereich der medikamentösen Therapie – vor allem der Herzinsuffizienz – erzielt werden konnten, war ein Update der Empfehlungen überfällig. Im Fokus der Autoren stand auch die Übereinstimmung der Empfehlungen im Falle von Überschneidungen mit anderen Guidelines, zumal diesbezüglich bisher Diskrepanzen vor allem hinsichtlich der kardialen Device-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu beklagen waren.

■ Diagnostik

In den aktuellen Empfehlungen [1] wird großer Wert auf adäquate Abklärung von Patienten mit Symptomen, hinweisend auf bradykarde Herzrhythmusstörungen, gelegt. Neben einer initialen Anamnese und klinischen Untersuchung, ergänzt durch EKG und Echokardiographie, wird vor allem auf die Bedeutung der weiterführenden Diagnostik verwiesen. Hierfür wurde eine Reihe von neuen Klasse-I-Empfehlungen in die aktuellen Guidelines aufgenommen. Diese betreffen vor allem diverse Modalitäten der Bildgebung, die Durchführung spezifischer Laboranalysen sowie die Polysomnographie für die Diagnostik schlafassoziierten Bradykardien. Darüber hinaus werden auch Empfehlungen zur Durchführung von Be-

lastungsuntersuchungen, von genetischer Testung oder auch ergänzender elektrophysiologischer Studien abgegeben. Karotidruckversuch und Kipptischuntersuchung haben ebenfalls bei Verdacht auf Reflexsynkopen eine Aufwertung in der weiterführenden Diagnostik erfahren.

■ Indikationen zur Schrittmachertherapie

Sinusknotenerkrankungen (SSS) stellen lediglich dann eine Indikation zur Implantation eines permanenten Schrittmachersystems dar, wenn sie sowohl als irreversibel eingestuft werden als auch eine Assoziation zwischen Symptomen und Bradykardie hergestellt werden kann. Betreffend die Bradykardie-Tachykardie-Form des SSS wird in den aktuellen Guidelines auch ausdrücklich auf die Option zur Durchführung einer Ablation der tachykarden Komponente (i. e. Vorhofflimmern) verwiesen, um Herzschrittmacher-Implantationen möglichst zu vermeiden. Jedenfalls wird für Patienten mit SSS ein Algorithmus zur Minimierung des ventrikulären Stimulationsanteils empfohlen, ebenso wie die Aktivierung einer frequenzabhängigen Stimulation bei Patienten mit chronotroper Inkompetenz. Asymptomatische SSS stellen eine klare Kontraindikation zur permanenten Herzschrittmachertherapie dar. Lediglich bei Patienten mit asymptomatischen Pausen > 6 Sekunden kann die Implantation eines Herzschrittmachers erwogen werden, wenn in der Anamnese Synkopen bestehen.

Unverändert bleibt die Empfehlung hinsichtlich Schrittmachertherapie für Patienten mit AVB III°, höhergradigem AVB bzw. infrahissärem AVB II° und 2:1-Block sowie wechselndem Schenkelblock, unabhängig von der klinischen Symptomatik. Für Patienten mit suprahissären Leitungsstörungen ist weiterhin die klinische Symptomatik ausschlaggebend für die Indikation zur Etablierung einer Herzschrittmachertherapie. Bei einem 2:1-Block sollte eine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen suprahissären und infrahissären Leitungsstörungen getroffen werden.

Für Patienten mit Schenkelblock stellt weiterhin lediglich eine unklare Synkope in Kombination mit einer verlängerten HV-Zeit (> 70 ms) im Rahmen einer EPU eine eindeutige Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers dar. Bei älteren, gebrechlichen Patienten mit bifaszikulärem Schenkelblock und der Gefahr einer Verletzung beim Synkopenrezidiv besteht jedoch eine Schrittmacherindikation (IIb). Betreffend Patienten mit schweren wiederholten Synkopen älter als 40 Jahre wird nunmehr eine klare Empfehlung zur Implantation eines DDD-Schrittmachersystems abgegeben, wenn eines der folgenden Kriterien (1–3) zutrifft:

1. Symptomatische Pausen oder eine Asystolie > 3 Sekunden bzw. asymptomatisch > 6 Sekunden.

2. Positiver Karotisdruckversuch.
3. Asystolie mit Synkope im Rahmen der Kipptischuntersuchung.

■ Kardiale Resynchronisationstherapie

Der höchste Empfehlungsgrad für die Implantation eines CRT-Systems besteht weiterhin für Patienten mit einer Linksventrikelfunktion $< 35\%$, einer QRS-Breite > 150 ms in Linksschenkelblockmorphologie (LSB) trotz optimaler medikamentöser Therapie. Für Patienten mit einer QRS-Breite zwischen 130 ms und 149 ms wurde die Empfehlung zur CRT im Vergleich zu den letzten Guidelines aus dem Jahr 2013 leicht zurückgestuft (nunmehr IIa). Dies gilt ebenso für Patienten, die unter einer konventionellen Herzschrittmachertherapie eine symptomatische Herzinsuffizienz mit einer Linksventrikelfunktion $< 35\%$ entwickeln und über einen relevanten rechtsventrikulären Stimulationsanteil ($> 20\%$) verfügen.

Im Gegensatz dazu erfolgte eine Aufwertung der Empfehlung zur CRT-Device-Implantation für Patienten mit einer reduzierten Linksventrikelfunktion ($< 40\%$), bei denen eine Indikation zur Device-Therapie aufgrund eines höhergradigen AVB besteht. Ebenso existiert nunmehr eine klare CRT-Indikation für Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, insuffizienter Frequenzkontrolle und geplanter AV-Knoten-Ablation, sofern eine reduzierte Linksventrikelfunktion vorliegt. Bei Patienten mit bestehender CRT sollte ein biventrikulärer Stimulationsanteil $< 90\text{--}95\%$ dazu veranlassen, eine AV-Knoten-Ablation zu erwägen. Jedenfalls sollten alle Patienten, bei denen eine ICD-Implantation durchgeführt wird, auch hinsichtlich Indikation zur CRT evaluiert werden. Auch bei Patienten, bei denen ein CRT-Device implantiert wird, sollte hinterfragt werden, ob ein reiner Schrittmacher oder ein Gerät mit Option zur Defibrillation verwendet wird. Diese Entscheidung ist im gemeinsamen Gespräch mit dem Patienten zu treffen, wobei ein hohes Alter, schwere Komorbiditäten, eine nicht-ischämische Kardiomyopathie mit niedrigem Fibroseanteil im kardialen MRT sowie eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz gegen eine Defibrillator-Funktion sprechen.

■ Alternative Stimulationstechniken

Erstmals werden alternative Stimulationstechniken in die neuen Guidelines aufgenommen. Aufgrund der limitierten Anzahl größerer Studienkollektive besteht derzeit noch eine gewisse Zurückhaltung seitens der Autoren. Betreffend His-Bündel-Stimulation werden derzeit lediglich 2 mögliche Patientenkollektive ausdrücklich adressiert. Zum einen wird diese neue Technik als Option für Patienten empfohlen, bei denen die Implantation einer linksventrikulären Elektrode frustan verläuft. Lediglich als mögliche Indikation im Sinne einer IIb-Empfehlung werden Patienten mit einer Linksventrikelfunktion von $> 40\%$ genannt, bei denen aufgrund eines AVB ein hoher ventrikulärer Stimulationsanteil zu erwarten ist.

Sondenlose Herzschrittmacher werden derzeit für Patienten empfohlen, bei denen kein suffizienter transvenöser Zugangsweg für eine konventionelle Herzschrittmacherimplantation zur Verfügung steht bzw. das Risiko für eine Generatortascheninfektion als besonders hoch erachtet wird. Als generelle

Alternative zu konventionellen Einkammer-Schrittmacher-Systemen werden sondenlose Schrittmacher derzeit in Betracht der begrenzten Datenlage sowie der erheblichen Kosten nicht eingestuft.

■ Indikationen zur Schrittmachertherapie in speziellen Situationen

Für Patienten mit akutem Myokardinfarkt und AVB wird die Implantation eines Herzschrittmachersystems empfohlen, wenn die Reizleitungsstörung sich nicht innerhalb von 5 Tagen zurückbildet. Bei lediglich intermittierend vor Revaskularisation bestehenden AV-Leitungsstörungen wird eine Device-Implantation ausdrücklich nicht empfohlen. Bei ausgewählten Patienten erscheint jedoch im Rahmen eines großen Vorderwandinfarktes mit akuter Herzinsuffizienzsymptomatik auch die frühzeitige Implantation eines CRT-Systems als mögliche Option.

Auch nach herzchirurgischen Eingriffen sollte im Falle eines AVB in der Regel erst nach einer Wartezeit von 5 Tagen über die Indikation zur Herzschrittmacherimplantation entschieden werden. Für spezifische Eingriffe existieren darüber hinaus noch ergänzende Empfehlungen, da die Indikationen zur Device-Implantation insbesondere hinsichtlich der einzuhaltenden Observanz bis zur Entscheidung von den klassischen Indikationen abweichen können. Jedenfalls sei auf die eindeutige Kontraindikation zur konventionellen rechtsventrikulären Sondenpositionierung nach mechanischem Trikuspidalklappenersatz verwiesen.

Auch für Patienten nach TAVI wurde ein spezifischer Algorithmus betreffend etwaige Indikation zur Herzschrittmacherimplantation erarbeitet. Lediglich der persistierende höhergradige AVB sowie der wechselnde Schenkelblock werden als Klasse-I-Indikation zur Implantation eines permanenten Schrittmachersystems genannt. Im Falle eines vorbestehenden RSB wird nur bei zusätzlich nach TAVI neu aufgetretenen Reizleitungsstörungen eine Schrittmachertherapie empfohlen.

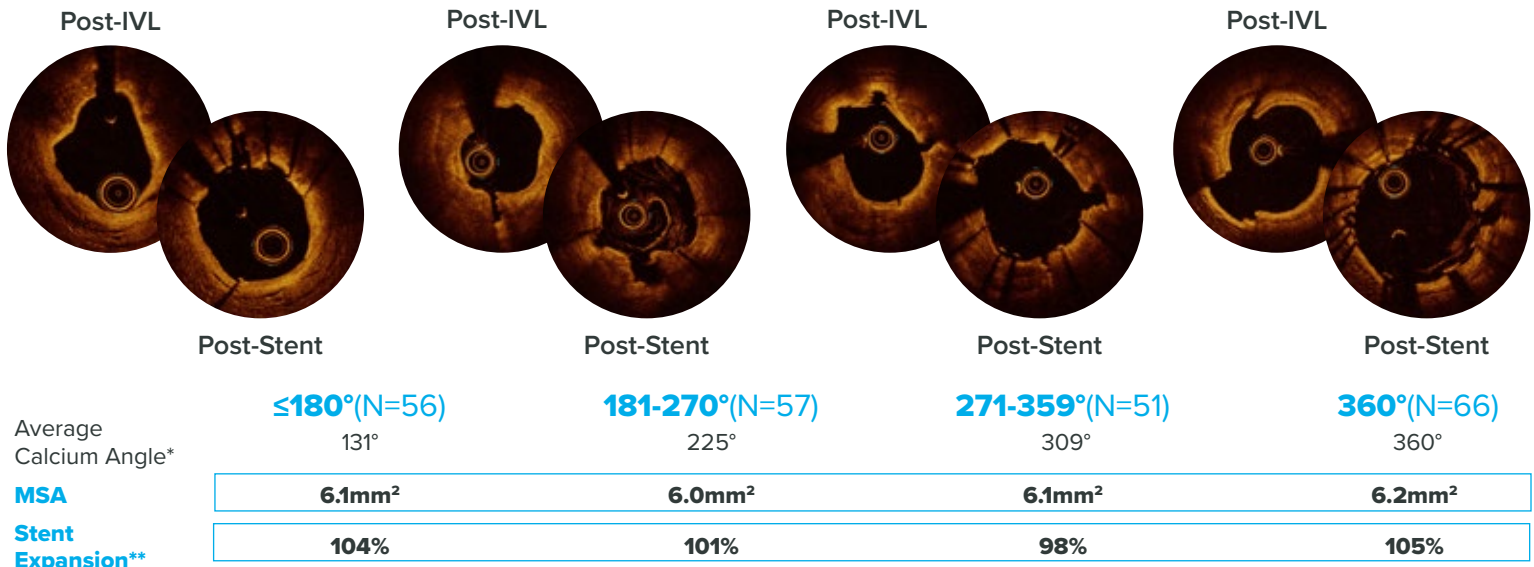
Bei Patienten mit kongenitalen Vitien sollte die Indikation zur Herzschrittmachertherapie dann gestellt werden, wenn im Falle eines kompletten bzw. höhergradigen AVB zusätzliche Faktoren wie klinische Symptome, längere Pausen oder auch ein verlängertes QT-Intervall vorliegen. Auch für Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie sowie anderen selteneren Krankheitsbildern werden Empfehlungen hinsichtlich kardialer Device-Therapie abgegeben, auch wenn diese aufgrund der geringen Prävalenz zumeist über einen geringen Evidenzgrad verfügen.

■ Perioperatives Management

In den aktuellen Guidelines werden auch einige spezifische Empfehlungen betreffend den Ablauf sowie chirurgische Aspekte der Device-Implantation aufgelistet. Insbesondere die perioperative Antibiotikagabe ist mit einem hohen Empfehlungsgrad versehen. Auch Bereiche betreffend den venösen Zugang sowie weitere Aspekte der Implantation wie die Positionierung und Auswahl der Sonden oder auch die perioperative Antikoagulation werden thematisiert. Ein Bridging

Consistent in Eccentric & Concentric Calcium

MSA and Stent Expansion are Similar Across Different Calcium Arcs

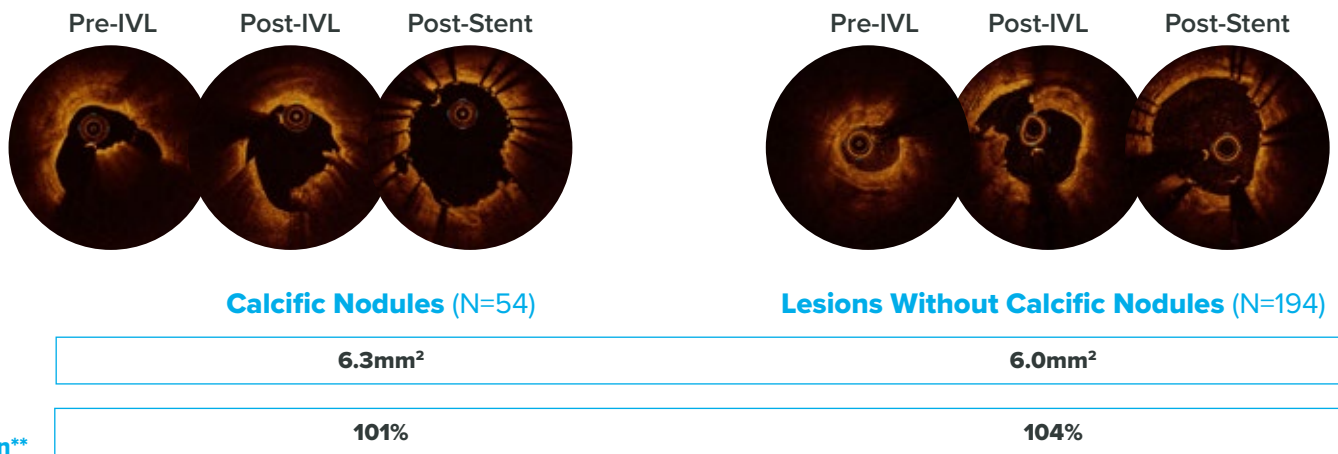


*Continuous calcium angle was defined as the maximum uninterrupted calcium angle observed in the lesion and was used to define the category assignment.

**At maximum calcification site.

Consistent in Lesions With or Without Calcified Nodules

MSA and Stent Expansion are Similar Regardless of Calcium Nodule* Presence



*Calcium nodule was defined as an accumulation of nodular calcification (small calcium deposits) with disruption of fibrous cap on the calcified plate

**At maximum calcification site.

Important Safety Information

In the United States: Rx only.

Indications for Use—The Shockwave Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C² Coronary IVL Catheter is indicated for lithotripsy-enabled, low-pressure balloon dilatation of severely calcified, stenotic *de novo* coronary arteries prior to stenting.

Contraindications—The Shockwave C² Coronary IVL System is contraindicated for the following: This device is not intended for stent delivery. This device is not intended for use in carotid or cerebrovascular arteries.

Warnings— Use the IVL Generator in accordance with recommended settings as stated in the Operator's Manual. The risk of a dissection or perforation is increased in severely calcified lesions undergoing percutaneous treatment, including IVL. Appropriate provisional interventions should be readily available. Balloon loss of pressure was associated with a numerical increase in dissection which was not statistically significant and was not associated with MACE. Analysis indicates calcium length is a predictor of dissection and balloon loss of pressure. IVL generates mechanical pulses which may cause atrial or ventricular capture in bradycardic patients. In patients with implantable pacemakers and defibrillators, the asynchronous capture may interact with the sensing capabilities. Monitoring of the electrocardiographic rhythm and continuous arterial pressure during IVL treatment is required. In the event of clinically significant hemodynamic effects, temporarily cease delivery of IVL therapy.

Precautions— Only to be used by physicians trained in angiography and intravascular coronary procedures. Use only the recommended balloon inflation medium. Hydrophilic coating to be wet only with normal saline or water and care must be taken with sharp objects to avoid damage to the hydrophilic coating. Appropriate anticoagulant therapy should be administered by the physician. Precaution should be taken when treating patients with previous stenting within 5mm of target lesion.

Potential adverse effects consistent with standard based cardiac interventions include— Abrupt vessel closure – Allergic reaction to contrast medium, anticoagulant and/or antithrombotic therapy—Aneurysm—Arrhythmia—Arteriovenous fistula—Bleeding complications—Cardiac tamponade or pericardial effusion—Cardiopulmonary arrest—Cerebrovascular accident (CVA)—Coronary artery/vessel occlusion, perforation, rupture or dissection—Coronary artery spasm—Death—Emboli (air, tissue, thrombus or atherosclerotic emboli)—Emergency or non-emergency coronary artery bypass surgery—Emergency or non-emergency percutaneous coronary intervention—Entry site complications—Fracture of the guide wire or failure/malfunction of any component of the device that may or may not lead to device embolism, dissection, serious injury or surgical intervention—Hematoma at the vascular access site(s)—Hemorrhage—Hypertension/Hypotension—Infection/sepsis/fever—Myocardial Infarction—Myocardial Ischemia or unstable angina—Pain—Peripheral Ischemia—Pseudoaneurysm—Renal failure/insufficiency—Restenosis of the treated coronary artery leading to revascularization—Shock/pulmonary edema—Slow flow, no reflow, or abrupt closure of coronary artery—Stroke—Thrombus—Vessel closure, abrupt—Vessel injury requiring surgical repair—Vessel dissection, perforation, rupture, or spasm.

Risks identified as related to the device and its use: Allergic/immunologic reaction to the catheter material(s) or coating—Device malfunction, failure, or balloon loss of pressure leading to device embolism, dissection, serious injury or surgical intervention—Atrial or ventricular extrasystole—Atrial or ventricular capture.

Prior to use, please reference the Instructions for Use for more information on warnings, precautions and adverse events. <https://shockwavemedical.com/IFU>

Please contact your local Shockwave representative for specific country availability and refer to the Shockwave C² instructions for use containing important safety information.

Learn More at LetsGetCracking.com

mit Heparin bei Patienten mit Indikation zur Antikoagulation sowie die Durchführung des Eingriffs bei fiebernden Patienten sollten strikt unterlassen werden.

■ Management von Patienten mit kardialen Devices

Großer Wert wird jedenfalls auf eine ganzheitliche Betreuung von CIED-Patienten gelegt. Neben der korrekten Auswahl des Implantats mit Programmierung einer möglichst physiologischen Stimulation sollte ein strukturiertes Follow-up sowie eine adäquate Schulung des Patienten inklusive Life-Style und psychosozialer Beratung sowie Betreuung im multidisziplinären Team erfolgen. Auch für wichtige Entscheidungen am Ende des Lebens sollte dem Patienten ausreichend Möglichkeit zur Diskussion eingeräumt werden.

Betreffend die Durchführung von MRT-Untersuchungen bei Patienten mit CIEDs wurden die Empfehlungen überarbeitet und aufgewertet (Klasse I). Im Fall von dringlichen Indikationen scheint die Bildgebung mittels MRT auch im Rahmen des Zeitfensters von 6 Wochen nach Implantation möglich. Ebenso besteht die Option zur Durchführung von dringlichen MRT-Untersuchungen (sofern keine alternative Bildgebung möglich ist) bei Patienten mit formal nicht MR-tauglichen Systemen, sofern keine epikardialen bzw. beschädigten oder stillgelegten

Sonden vorhanden sind (IIa). Im Falle von stillgelegten Sonden sollten MRT-Untersuchungen nur nach strenger Nutzen-/Risiko-Abwägung und nicht über 1,5 Tesla durchgeführt werden (IIb).

Die telemedizinische Nachsorge von implantierten Geräten stellt nun eine Klasse-I-Indikation dar. Ein- und Zweikammerschrittmacher müssen nur mehr alle 24 Monate in der Spitalsambulanz kontrolliert werden.

Zusammenfassend stellen die neuen Guidelines der ESC „Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy 2021“ eine umfangreiche und zeitgemäße Grundlage für eine moderne Versorgung von Patienten mit kardialen implantierbaren elektrischen Devices dar.

Literatur:

1. Glikson M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021; 42: 3427–520.

Korrespondenzadresse:

Dr. Florian Tinhofer

3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin

Klinik Ottakring/Wilhelminenspital, Gesundheitsverbund Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: florian.tinhofer@gesundheitsverbund.at

Fachkurzinformation zum Inset auf Seite 145

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie. Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung. Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** Dezember 2021. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inset auf Seite 179

FERINJECT® 50 mg Eisen/ml Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: Ein Milliliter Lösung enthält 50 mg Eisen in Form von Eisen(III)-Carboxymaltose. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg, jede 10-ml-Durchstechflasche 500 mg und jede 20-ml-Durchstechflasche 1000 mg Eisen in Form von Eisen(III)-Carboxymaltose. FERINJECT® enthält Natriumhydroxid. Ein Milliliter Lösung enthält bis zu 0,24 mmol (5,5 mg) Natrium, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind, orale Eisenpräparate nicht angewendet werden können, die klinische Notwendigkeit einer raschen Eisengabe besteht. Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen FERINJECT® oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate; nicht durch Eisenmangel bedingte Anämie, z.B. bei sonstigen Formen der mikrozytären Anämie; Anhaltspunkte für eine Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** dreiwertiges Eisen, Parenteralia. **ATC-Code:** B03AC. **Inhaber der Zulassung:** Vifor France, 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Dezember 2021.

LOWER.# LONGER.[†] LEQVIO.[®]



Der starke Partner im Lipidmanagement

Zwei
Dosen
pro Jahr*

Wirksame und
anhaltende
LDL-C-Senkung[†]

Als starke Ergänzung zu einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis oder bei Patienten mit Statin-Intoleranz bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.¹

* LEQVIO[®] wird zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate verabreicht.¹

In den ORION 9²-, 10- und 11-Studien³ hatten Patienten, die mit LEQVIO[®] behandelt wurden, signifikant niedrigere LDL-C-Werte als jene Patienten, die Placebo zusätzlich zur maximal tolerierbaren Statin-Dosis erhielten.

† Die LDL-C-Reduktion blieb im 6-monatigen Dosierungsintervall erhalten.^{1,2,3}

Referenzen:

1. Fachinformation Leqvio[®], Stand 08/2021.
2. Raal et al., Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530.
3. Ray et al., Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Leqvio[®] 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung. Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Phosphorsäure 85% (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Leqvio[®] wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX16. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland. Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Version 12/2020. Novartis Pharma GmbH, Jakob-Lind Straße 5/Top 3.05, 1020 Wien, www.novartis.at. Datum der Erstellung: 04/2022, AT2204289999

Innovative Lipidtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

A. L. Burger¹, J. Auer², C. J. Binder³, D. Bondermann⁴, H. Drexel⁵, P. Fasching⁶, B. Ludvik⁷, G.-H. Scherthaner⁸, W. Serles⁹, P. Siostrzonek¹⁰, T. Stulnik¹¹, K. Huber^{1,12}

Kurzfassung: Die effektive Senkung des „low-density lipoprotein cholesterol“ (LDL-C) ist ein zentrales Element zur Prävention von ischämischen Ereignissen. Dies gilt insbesondere bei hohem oder sehr hohem Risiko, also bei Patienten mit breitem kardiovaskulärem Risikoprofil oder bereits dokumentierter atherosklerotischer Erkrankung. Aktuelle Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) empfehlen eine Senkung des LDL-C < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) bei Patienten mit sehr hohem Risiko. Darüber hinaus gilt in Hinblick auf die kausale Beziehung zwischen dem Risiko für ischämische Ereignisse und der Höhe des LDL-C-Spiegels der Grundsatz: „the lower – the better“. Neue lipidsenkende Therapien zeigen eine ausgeprägte LDL-C-senkende Wirkung, insbesondere als Kombinationstherapie mit hoch-potenten Statinen und Ezetimib. Zu diesen neuen Lipidtherapien zählen die „proprotein convertase subtilisin kexin-9“- (PCSK-9-) Antikörper Alirocumab und Evolocumab, die „small-interfering ribonucleic acid“ (si-RNA) Inclisiran und der Cholesterinsynthese-Hemmer Bempedoinsäure.

In dieser Übersichtsarbeit bieten wir einen Überblick über aktuelle Richtlinien und diskutieren innovative Lipidtherapien mit hohem Potential zur LDL-C-Reduktion. Lipidsenkende Therapieoptionen werden aus der Sichtweise der Kardiologie, der Endokrinologie, der Neurologie und der Angiologie betrachtet. Weiters werden Probleme des Schnittstellenmanagements zwischen dem (erst-)behandelnden Krankenhaus und dem niedergelassenen Bereich als zentrales Element zur langfristig erfolgreichen Lipidtherapie diskutiert.

Schlüsselwörter: Lipidtherapie, PCSK9, Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran, Bempedoinsäure

Abstract: Innovative lipid therapy in cardiovascular risk patients. Effective reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a key element to reduce the risk of ischemic events. This is particularly important in patients with high or very-high cardiovascular risk. Recent guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (ESA) recommend a reduction of

LDL-C < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) in the very-high risk group. Regarding the causal relationship between the plasma level of LDL-C and cardiovascular events, the general principle of „the lower – the better“ ensues. Innovative lipid-lowering agents substantially reduce LDL-C, especially in combination with high-intensity statin treatment and ezetimibe. These agents include the proprotein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK-9) antibodies alirocumab und evolocumab, the small-interfering ribonucleic acid (si-RNA) inclisiran and the cholesterol biosynthesis inhibitor bempedoic acid.

In this review paper, we summarize current guidelines and review innovative lipid-lowering agents with strong LDL-C reducing properties. Treatment strategies are discussed from a cardiologic, endocrinologic, neurologic and vascular medicine point of view. In addition, potential improvements in the interface between the specialized clinical centers and the long-term treatment by local practitioners are discussed. *J Kardiologie* 2022; 29 (5-6): 138–45.

Key words: lipid-lowering therapy, PCSK9, Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran, bempedoic acid

■ Einleitung

Patienten mit bereits bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, aber auch jene mit langjährigem Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz gehören einer Population an, die einem sehr hohen Risiko für ischämische Ereignisse wie beispielsweise einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Schlaganfall ausgesetzt ist [1–3]. Für eine effektive Prophylaxe von solchen ischämischen Ereignissen spielt die Kontrolle der Blutfette, insbesondere des „low-density lipoprotein cholesterol“ (LDL-C), eine zentrale und entscheidende Rolle [4]. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des LDL-C mit einer signifikant niedrigeren Ereignisrate von ischämischen Komplikationen verbunden ist [4, 5], wobei das „the lower – the better“ Prinzip besondere Be-

deutung erlangt hat. Neue Richtlinien der ESC/EAS (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society) empfehlen eine konsequente und anhaltende Senkung des LDL-C unter Zielwerte, die durch die Risikokonstellation und durch Ko-Morbiditäten der Patienten vorgegeben sind [6, 7]. Mit den erweiterten lipidsenkenden Therapieoptionen durch die „proprotein convertase subtilisin kexin-9“- (PCSK-9-) Antikörper Alirocumab und Evolocumab, sowie die erst kürzlich zugelassenen Lipidsenker Inclisiran, einer „small-interfering ribonucleic acid“ (si-RNA), und die Bempedoinsäure steht nun eine breite Auswahl an hocheffektiven lipidsenkenden Therapien zu Verfügung [8–11]. Eine anhaltend erfolgreiche lipidsenkende Therapie kann jedoch nur durch eine Optimierung der Schnittstellen zwischen den spezialisierten Zentren (Kardiologie, Neurologie, Endokrinologie und Angiologie) und der weiterführenden Betreuung im niedergelassenen Bereich erfolgen [12]. Eine individuelle Risikoabschätzung, die richtige Auswahl und Kombination der dafür am besten geeigneten lipidsenkenden Medikamente und die kontinuierliche Weiterbetreuung der Patienten im niedergelassenen Bereich können eine optimale Behandlung auf lange Sicht sichern [6].

■ Internationale Empfehlungen und Zielwerte

Rezente Leitlinien der ESC/EAS empfehlen, Patienten in Risikogruppen einzuteilen und eine daran orientierte LDL-C-Zielwert-Bestimmung vorzunehmen (Tab. 1) [6]. Patienten mit bereits bestehender Koronarsklerose, peripherer oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit sind der Höchst-

Eingelangt und angenommen am 23.03.2022

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien; der ²Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau; dem ³Klinischen Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Wien; der ⁴5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wien; der ⁵Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz und Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch; der ⁶5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien; der ⁷1. Medizinischen Abteilung, Klinik Landstraße und Karl Landsteiner Institut für Adipositas und Stoffwechselerkrankungen, Wien; der ⁸6. Medizinischen Abteilung, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Angiologie; der ⁹Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien; der ¹⁰Abteilung für Kardiologie, Ordensklinikum Linz, Barmherzige Schwestern Elisabethinen, Linz; der ¹¹3. Medizinischen Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien und der ¹²Sigmund-Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@meduniwien.ac.at

Risikogruppe zuzuordnen. Deren LDL-C-Werte sollen in den Zielbereich von < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) und um zumindest 50 % vom Ausgangswert gesenkt werden. Bei Patienten, die innerhalb von zwei Jahren ein zweites ischämisches Ereignis durchgemacht haben, wird sogar ein LDL-C-Zielwert von < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) empfohlen. Ein Wert von LDL-C < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) ist auch bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 2 (DM-2) und Endorganschäden, sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) bzw. bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor das Ziel (Tab. 1) [6].

Bei der Patientenpopulation, die als Hochrisiko gilt, ist eine LDL-C-Reduktion von < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) das therapeutische Ziel. Auch Patienten mit DM-2 ohne Endorganschäden, familiärer Hypercholesterinämie ohne weiteren Risikofaktor oder mit moderater Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) gehören zu dieser Risikogruppe. Ein Zielwert von LDL-C < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) soll bei Patienten mit moderatem Risiko angestrebt werden. Dazu zählen jüngere Patienten (DM-1 < 35 Jahre, DM-2 < 50 Jahre) oder Patienten mit einer Diabetes-Dauer von weniger als 10 Jahren ohne zusätzliche Grunderkrankungen [6].

■ Lipidsenkende Maßnahmen

Zur Erreichung der LDL-C-Ziele stehen hocheffektive Medikamente zu Verfügung (Abb. 1). Neben den Statinen mit oder ohne Ezetimib als Eckpfeiler der Lipidtherapie [13, 14] sind in den vergangenen Jahren die PCSK-9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab, sowie erst kürzlich die si-RNA Inclisiran und die Bempedoinsäure verfügbar geworden [15–17]. Neben einer robusten und langanhaltenden LDL-C-Reduktion zeigen diese Therapien zudem eine gute Verträglichkeit [15–17]. Durch Kombination dieser Lipidsenker kann eine LDL-C-Reduktion von bis zu 85 % erreicht werden. Tabelle 2 bietet einen

Tabelle 1: LDL-C-Zielwerte gemäß individueller Risikobestimmung nach Grunderkrankung und Ko-Morbiditäten. Mod. nach [6].

	LDL-C-Zielwert	Grunderkrankung und Ko-Morbiditäten
Höchst-Risiko	< 55 mg/dL (1,4 mmol/L)	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-erkrankung FH + Risikofaktor Schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) DM-2 + Endorganschaden SCORE ≥ 10 %
Hoch-Risiko	< 70 mg/dL (1,8 mmol/L)	FH ohne Risikofaktor Moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min) DM-2 für ≥ 10 Jahre ohne Endorganschaden SCORE ≥ 5 – < 10 %
Moderates Risiko	< 100 mg/dL (2,6 mmol/L)	DM-2 mit kurzer Krankheitsdauer < 10 Jahre SCORE ≥ 1 – < 5 %
Niedriges Risiko	< 116 mg/dL (3,0 mmol/L)	SCORE < 1 %

DM: Diabetes mellitus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, FH: familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

Überblick über mögliche Therapiekombinationen und den zu erwartenden LDL-C-senkenden Effekt.

Statine

Eine Therapie mit Statinen reduziert die Cholesterinsynthese vorwiegend in der Leber durch kompetitive Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A) [18]. Die Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese bewirkt in Folge eine vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen [18]. In weiterer

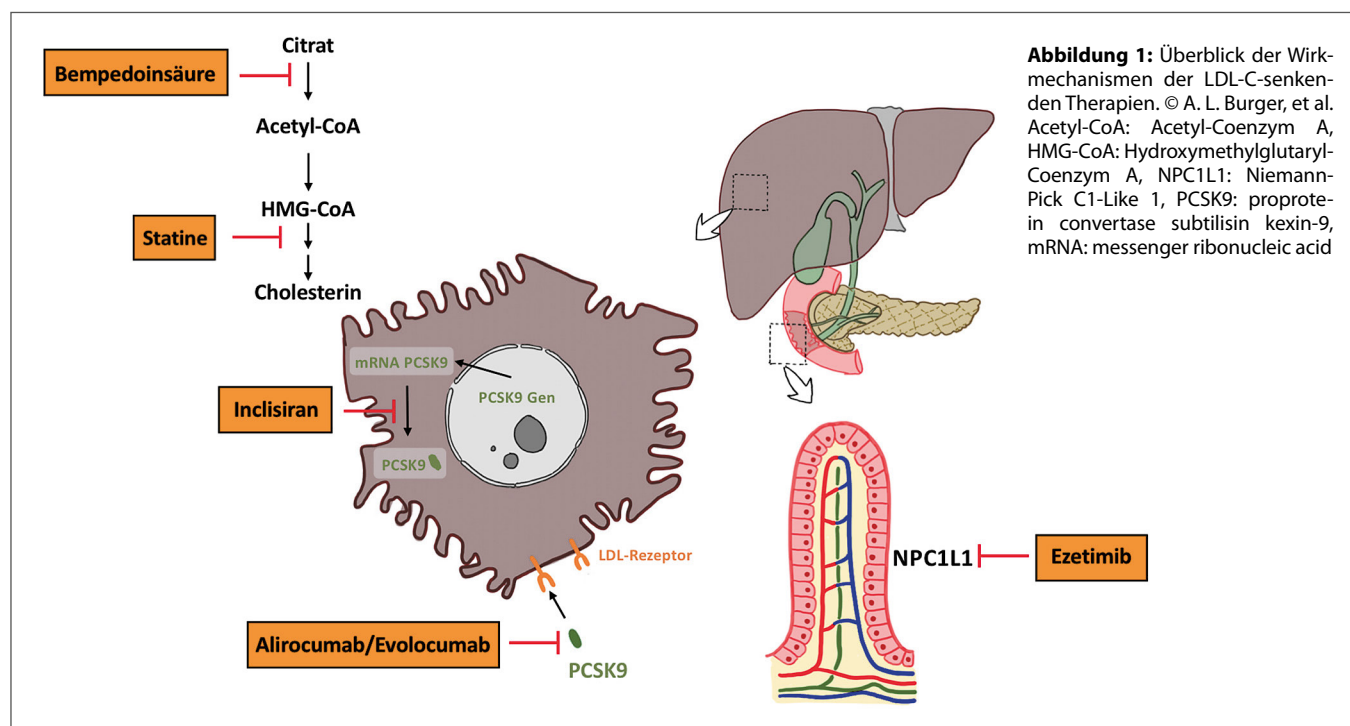


Tabelle 2: Zu erwartender LDL-C-senkender Effekt verschiedener lipidsenkender Therapiekombinationen. Erstellt nach [6, 14, 17, 20, 23, 24, 31–33, 38, 41, 83].

Medikation	LDL-C-Reduktion
Moderat wirksames Statin	30 %
Hoch wirksames Statin	50 %
Ezetimib	20 %
PCSK9-AK	50 %
Inclisiran	40 %
Bempedoinsäure	20–25 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib	65 %
Hoch wirksames Statin + PCSK9-AK	75 %
Hoch wirksames Statin + Inclisiran	70–75 %
Hochwirksames Statin + Bempedoinsäure	60 %
Bempedoinsäure + Ezetimib	40–45 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib + PCSK-9-AK	85 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib + Inclisiran	80 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib + Bempedoinsäure	60–65 %

AK: Antikörper, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, PCSK9: pro-protein convertase subtilisin kexin-9

Folge kommt es neben der verringerten Syntheseleistung von Cholesterin zu einer erhöhten Aufnahme von LDL-C aus dem Blut und zu einer verminderten Plasmakonzentration von LDL-C und anderen Apo-B-haltigen Lipoproteinen [18, 19]. Mit den hochwirksamen Statinen Atorvastatin und Rosuvastatin lässt sich unter Monotherapie eine LDL-C-Reduktion von etwa 50 % erreichen (Tab. 2) [6, 20].

Ezetimib

Ezetimib ist ein Vertreter der Cholesterin-Absorptionshemmer und verringert die intestinale Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung und dem biliären Kreislauf durch Interaktion mit dem „Niemann-Pick C1-Like 1-“ (NPC1L1-) Rezeptor [21]. Wegen der verminderten Cholesterinabsorption erhöht Ezetimib die LDL-C-Rezeptor-Expression an der Oberfläche der Leberzellen und somit die Aufnahme von LDL-C in die Zelle [22]. Ezetimib als Monosubstanz angewendet, führt zu einer LDL-C-Senkung um ungefähr 20 % [23]. Durch eine Kombinationstherapie aus einem hochwirksamen Statin und Ezetimib lässt sich eine effektive LDL-C-Senkung im Ausmaß von bis zu 65 % erreichen und die Ereignisrate von ischämischen Ereignissen signifikant verringern [14, 24].

PCSK-9-Inhibition durch monoklonale Antikörper

Alirocumab und Evolocumab sind humane monoklonale Antikörper, die nach subkutaner Injektion das Protein „pro-protein convertase subtilisin kexin-9“ (PCSK-9) hemmen [25, 26]. Dieses zentrale Schlüsselprotein in der LDL-C-Rezeptor-regulation zirkuliert im Plasma und bindet an LDL-C-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzellen [27]. Es kommt zu einer Internalisierung der LDL-C-Rezeptoren in die Leberzellen und zu deren intrazellulärem Abbau [27]. Dadurch sinkt die Rezeptordichte auf der Zelloberfläche und die LDL-C-Aufnahme wird verringert [27]. Durch Hemmung des PCSK-9 lässt sich eine signifikante Erhöhung der LDL-C-Rezeptoren erreichen, die mit einer effektiven LDL-C-Senkung verbunden ist [28, 29].

Als Monotherapie führen PCSK9-Antikörper zu einer LDL-C-Reduktion bis zu 60 % [30]. Eine Kombinationstherapie eines PCSK9-Antikörpers mit einer Hochdosis-Statintherapie und Ezetimib bewirkt eine LDL-C-senkende Wirkung um bis zu 85 % [6, 31].

PCSK-9-Inhibition durch Hemmung der Translation – Inclisiran

Inclisiran ist eine synthetische „small interfering RNA“ (siRNA), die durch eine spezifische Aufnahme in die Leberzellen die Translation von PCSK-9 hemmt [11, 32]. Nach Internalisierung in die Zelle aktiviert Inclisiran den „RNA-induced silencing complex“ (RISC) zur selektiven Hemmung und Abbau der „messenger-RNA“ des PCSK-9 [11, 32]. Folglich kann eine hochselektive Inhibition des PCSK-9-Gens mit einer wirksamen Hemmung der PCSK-9-Proteinsynthese erreicht werden [11, 32].

Inclisiran in Kombination mit einer bereits etablierten Statin-Therapie senkt LDL-C um weitere 50 % [33]. Dass die subkutane Verabreichung von Inclisiran in der Langzeittherapie nur halbjährlich erforderlich ist, ist für viele Patienten vorteilhaft [33]. Allerdings liegen zum jetzigen Zeitpunkt für Inclisiran noch keine Langzeitdaten hinsichtlich einer signifikanten Verringerung der kardiovaskulären Ereignisrate vor. Die Ergebnisse der noch laufenden ORION-4-Studie (NCT03705234) werden hier Klarheit schaffen [34].

Bempedoinsäure

Die Bempedoinsäure ist eine oral verfügbare „pro-drug“, die die Cholesterin-Biosynthese durch Hemmung des Enzyms ATP-Citrat-Lyase reduziert [35, 36]. Die Bempedoinsäure wird spezifisch in der Leberzelle durch enzymatische Aktivierung in seine wirksame Form metabolisiert [35, 36]. Anders als Statine wirkt die Bempedoinsäure nicht in der Muskelzelle und führt daher nicht zu Myopathien [37]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Bempedoinsäure wurde im Rahmen des CLEAR-Studienprogramms untersucht [38–41].

In Kombination mit einem hochwirksamen Statin lässt sich eine zusätzliche Senkung des LDL-C um etwa 18 % nachweisen [38, 39]. Bei Patienten mit Statinunverträglichkeit kann durch eine Bempedoinsäure-Monotherapie eine LDL-C-Senkung um etwa 20–25 % erreicht werden [40, 41]. Auch für die Bempedoinsäure liegen derzeit keine klinischen Endpunktdaten vor, diese werden in der noch laufende CLEAR-OUTCOMES-Studie (NCT02993406) untersucht [42].

■ Lipidsenkende Therapie aus kardiologischer Sicht

Aus zahlreichen „Landmark“-Studien gibt es eine breite Evidenz über den Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration des LDL-C und des Risikos für ischämische Ereignisse [43–46]. Demnach ist eine Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (38 mg/dL) mit einem um 21 % verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden [46]. Gemäß dem „the lower – the better“-Prinzip profitieren auch Patienten mit bereits niedrigen Ausgangswerten zum Zeitpunkt eines ischämischen Ereignisses von einer weiteren intensiven LDL-C-Senkung [5]. In zwei *Posthoc*-Analysen der ODYSSEY OUTCOME- und der

FOURIER-Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten, die ein LDL-C < 30 mg/dL (0,77 mmol/L) erreichen, ein besonders niedriges Risiko für ischämische Ereignisse haben [47, 48]. Bedenken hinsichtlich potentieller negativer Aspekte, wie einem erhöhten Demenz-Risiko durch eine sehr tiefe LDL-C-Senkung, haben sich in den bisher vorliegenden Studien nicht erhärtet [49, 50]. In der rezenten HYUGENS-Studie konnte unter Verwendung intrakoronarer Bildgebung gezeigt werden, dass eine Therapie mit Evolocumab mit einem signifikanten Plaque-stabilisierenden Effekt verbunden ist [51, 52]. Weiters konnte in der GLAGOV-Studie eine signifikante Abnahme der Plaque-Größe unter Therapie mit Evolocumab nachgewiesen werden [53]. Aus kardiologischer Sicht ist somit in der Höchst-Risikopopulation eine möglichst tiefe und anhaltende LDL-Senkung wünschenswert.

■ Lipidsenkende Therapie aus endokrinologischer Sicht

DM-2 und ein länger bestehender DM-1 sind unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer atherosklerotischen Herz-Kreislauferkrankung und mit einem signifikant erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse verbunden [1]. Von besonderer Bedeutung sind Endorganschäden wie eine Mikroalbuminurie, eine Retinopathie oder eine periphere Neuropathie, die das Risiko für ischämische Komplikationen signifikant erhöhen [54].

Zu den lipidsenkenden Maßnahmen bei Patienten mit DM-2 hat die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖGD) Leitlinien erarbeitet, deren Therapiestrategie und Zielwerte mit den europäischen Empfehlungen übereinstimmen [7, 55]. Die medikamentösen Eckpfeiler der Lipidtherapie bei DM-2-Patienten sind hochwirksame Statine, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Population ähnlich stark senken wie bei Patienten ohne DM-2 [56]. Eine *Posthoc*-Analyse der IMPROVE-IT-Studie konnte auch für Ezetimib bei DM-2-Patienten eine signifikante absolute Risikoreduktion um 5,5 % des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität und ischämischen Ereignissen belegen [57]. Daten der FOURIER- und der ODYSSEY-OUTCOME-Studie zeigen, dass DM-2-Patienten durch eine Therapie mit Evolocumab oder Alirocumab von einer etwa 17%igen relativen Risikoreduktion für ischämische Ereignisse profitieren [58, 59]. Klinische Endpunktdaten für Inclisiran und die Bempedoinsäure liegen derzeit auch für Patienten mit Diabetes noch nicht vor und werden in laufenden Studien untersucht [34, 42].

■ Lipidsenkende Therapie aus neurologischer Sicht

Ischämische Schlaganfälle sind in ungefähr 30–35 % auf eine Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße zurückzuführen [60]. Entgegen den Empfehlungen der ESC/EAS wird in den Leitlinien der American Stroke Association (ASA) und einem Positionspapier der österreichischen Schlaganfallgesellschaft bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall derzeit nur eine LDL-C-Reduktion < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) empfohlen [6, 61, 62]. Der Grundsatz der Lipidtherapie von „the lower – the better“ wird jedoch prinzipiell betont [62].

Diese Empfehlung wird unterstützt durch rezente Daten einer prospektiv randomisierten Studie, bei der Patienten nach ischämischem Schlaganfall in eine Gruppe mit dem Zielwert LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) oder in eine Gruppe mit einem Zielbereich von 90–110 mg/dL (2,3–2,8 mmol/L) randomisiert wurden [63]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,5 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität und ischämischer Ereignisrate in der Gruppe mit dem Zielwert von LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) (HR = 0,78, 95%-CI: 0,61–0,98; p = 0,04) [63]. Eine Subanalyse der ODYSSEY-OUTCOME-Studie konnte zeigen, dass eine Therapie mit Alirocumab das Risiko für ischämische Schlaganfälle signifikant reduzieren konnte (HR = 0,73, 95%-CI: 0,57–0,93, p = 0,01), ohne das Risiko für hämorrhagische Insulte zu erhöhen (HR = 0,83, 95%-CI: 0,42–1,65, p = 0,59) [29]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der FOURIER-Studie gefunden: Die Therapie mit Evolocumab war mit einem signifikant geringeren Risiko für einen ischämischen Insult verbunden (HR = 0,75, 95%-CI: 0,62–0,92; p = 0,005) [64].

■ Lipidsenkende Therapie aus angiologischer Sicht

Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sind gemäß den ESC/EAS-Guidelines zur lipidsenkenden Therapie als Höchst-Risikopatienten einzustufen, womit das prinzipielle Ziel der LDL-C-Senkung < 55 mg/dL in Anlehnung an die koronare Herzkrankheit (KHK) gilt [6]. Randomisierte kontrollierte Studien in alleinigen PAVK-Kollektiven wurden bislang jedoch noch nicht durchgeführt.

Die Evidenz für diese Empfehlung stützt sich vor allem auf zwei randomisierte kontrollierte Studien, die spezifische PAVK-Subpopulationen auch ohne KHK eingeschlossen haben. In der Heart-Protection-Studie konnte Simvastatin sowohl kardiale als auch vaskuläre Ereignisse in der PAVK-Subkohorte signifikant verringern [45, 65]. Zudem konnte aus der FOURIER-Studie entnommen werden, dass durch PCSK9i-Therapie mit Evolocumab in der PAVK-Subpopulation nicht nur eine signifikante Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse resultiert, sondern sogar ein größerer Nutzen im Vergleich zur KHK-Subpopulation besteht [28, 66]. Darüber hinaus reduzierte die potente LDL-C-Senkung mit Evolocumab auch das Risiko für „major adverse limb events“ (MALE) [66]. In beiden genannten Studien fiel auch besonders auf, dass es keinen unteren LDL-C-Wert gab, bei dem ein Effekt zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine LDL-C-Senkung nicht mehr ersichtlich war, sodass auch in der PAVK das „the lower – the better“-Prinzip Anwendung findet. Aus angiologischer Sicht kommt somit der adäquaten LDL-C-Senkung ein besonderer Stellenwert zu.

■ Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine genetische Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die zu einer lebenslang deutlich erhöhten LDL-C-Plasmakonzentration führt [67]. Als Ursache gelten homozygote oder heterozygot vererbte „loss-of-

Tabelle 3: Dutch Lipid Score zur Diagnose der familiären Hypercholesterinämie. Erstellt nach [6, 84].

Kriterien	Punkte
Familienanamnese	
– Verwandter ersten Grades mit vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung (Mann < 55a, Frau < 60a) oder einem LDL-C über der 95%-Perzentile	1
– Verwandter ersten Grades mit Xanthomen, Arcus cornealis oder Kinder mit einem LDL-C über der 95%-Perzentile	2
Patientenanamnese	
– Vorzeitige koronare Herzkrankheit (Mann < 55a, Frau < 60a)	2
– Vorzeitige periphere oder zerebrale Verschlusskrankung (Mann < 55a, Frau < 60a)	1
Physikalische Untersuchung	
– Xanthom	6
– Arcus cornealis im Alter von < 45a	4
LDL-C-Wert vor Therapiebeginn	
– LDL-C ≥ 325 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
– LDL-C 251–325 mg/dL (6,5–8,4 mmol/L)	5
– LDL-C 191–250 mg/dL (5,0–6,4 mmol/L)	3
– LDL-C 155–190 mg/dL (4,0–4,9 mmol/L)	1
LDL-C-Wert vor Therapiebeginn	
– Nachgewiesene Mutation in LDL-R, ApoB oder PCSK9-Genen	8
Diagnose	
– definitive familiäre Hypercholesterinämie	> 8
– wahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie	6–8
– mögliche familiäre Hypercholesterinämie	3–5
– unwahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie	< 3
ApoB: Apolipoprotein B, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, LDL-R: low density lipoprotein receptor, PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin-9	

function“-Mutationen im Bereich des LDL-Rezeptors, seltener auch das Apolipoprotein B betreffend, oder eine „gain-of-function“-Mutation im PCSK-9-Gen [68]. Durch die lebenslang erhöhte Konzentration an Plasmalipiden tragen diese Patienten ein massiv erhöhtes Risiko, frühzeitig kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, die ohne therapeutische Intervention bei Patienten mit der heterozygoten Variante typisch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftreten können [68, 69]. Patienten mit der homozygoten Form haben ein noch höheres Risiko und es treten atherosklerotisch-ischämische Komplikationen nicht selten bereits im Jugendalter auf [68, 69].

Die Prävalenz für die homozygote FH liegt bei etwa 1:300.000 und ist jedoch für die heterozygote Form mit 1:200–250 deutlich häufiger [68, 70, 71]. Unglücklicherweise wird die FH in der klinischen Praxis selten frühzeitig erkannt und oft erst nach stattgehabtem ischämischem Ereignis diagnostiziert (Tab. 3) [72]. Patienten mit FH gelten grundsätzlich als Hoch-Risikopopulation, bei der ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) empfohlen wird [6]. Besteht zudem ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor oder eine bereits dokumentierte atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung, sind auch diese Patienten als Höchst-Risikogruppe anzusehen und es wird leitliniengemäß ein LDL-C-Zielwert von < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) empfohlen [6].

Tabelle 4: Kriterien zur Bestimmung einer Statin-Intoleranz. Erstellt nach [6, 85, 86].

Medikation	Beschwerden unter zumindest zwei verschiedenen Statinen (inklusive Atorvastatin und Rosuvastatin)
Myopathie	Rosenson-Score [85]
Klinische Symptomatik	– Lokalisation ○ symmetrisch Oberschenkel: 3 Pkt. ○ symmetrisch Wade/Schulter: 2 Pkt. ○ unspezifisch/asymmetrisch: 1 Pkt. – Assoziation mit Therapiebeginn ○ symptomatisch nach < 4 Wochen: 3 Pkt. ○ symptomatisch nach 4–12 Wochen: 2 Pkt. ○ symptomatisch nach > 12 Wochen: 1 Pkt. – Assoziation mit Therapieende ○ asymptomatisch nach < 2 Wochen: 2 Pkt. ○ asymptomatisch nach 2–4 Wochen: 1 Pkt. ○ keine Besserung: 0 Pkt. – Reexposition ○ symptomatisch nach < 4 Wochen: 3 Pkt. ○ symptomatisch nach 4–12 Wochen: 1 Pkt. – Gesamtpunkte ○ Statin-Assoziation wahrscheinlich: 9–11 Pkt. ○ Statin-Assoziation möglich: 7–8 Pkt. ○ Statin-Assoziation unwahrscheinlich < 7 Pkt.
Myopathie – Labor	Signifikanter Anstieg der CK ≥ 3 ULN
ALT: Alanin-Aminotransferase, CK: Creatin-Kinase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, ULN: Upper Limit of the Norm (oberer Grenzwert)	

■ Therapieadhärenz und Schnittstellenmanagement als zentrale Erfolgselemente

Obwohl die Bedeutung der LDL-C-Reduktion bei Risiko-Kollektiven sehr gut belegt ist und hocheffektive Therapie-strategien zu Verfügung stehen, werden die empfohlenen LDL-C-Zielwerte in der klinischen Routine bei bis zu 80 % der Höchst-Risikopatienten nicht erreicht [73, 74]. Ein Absetzen der lipidsenkenden Maßnahmen bei potentiellen, aber insgesamt seltenen Nebenwirkungen dürften hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielen [75]. Die Häufigkeit einer echten Statin-Intoleranz wird in der Literatur mit 8–10 % quantifiziert und sollte nur bei Erfüllung bestimmter Kriterien diagnostiziert werden (Tab. 4) [75].

Zur Verbesserung der Therapieziel-Erreichung spielt eine enge und konstruktive Zusammenarbeit zwischen dem (erst-) behandelnden Krankenhaus und die kontinuierliche weiter-führende Betreuung der Patienten in der Niederlassung eine entscheidende Rolle. Dies ist vor allem deswegen bedeutsam, weil kardiologische oder neurologische Abteilungen oft keine eigene Lipid-Ambulanz haben und auf die Kooperation mit endokrinologischen Abteilungen angewiesen sind, die ihrer-seits mit der großen Zahl an potentiellen Patienten überlastet sind. In der Niederlassung sollte auch der Therapieerfolg einer

Lipidtherapie überprüft und gegebenenfalls intensiviert, sowie die Therapie-Adhärenz der Patienten gewährleisten werden.

Besonderes Augenmerk sollte auf die Entlassungsbriege gerichtet werden, die für die Weiterbetreuung im niedergelassenen Bereich klare Vorgaben und weiterführende Empfehlungen beinhalten müssen (etwa die Einschätzung des individuellen Risikos, Angabe der empfohlenen Zielwerte, Kontrollabstände, Art der Therapieoptimierung etc.). Um der derzeitigen Schnittstellenproblematik zu entgehen und Patienten möglichst rasch adäquat zu therapieren, haben einige kardiologische Abteilungen in Österreich spezielle Lipidambulanzen eingerichtet, die eine erste Kontrolle von Höchst-Risikopatienten 4–6 Wochen nach Entlassung der Patienten durchführen. Hierbei kann die Entlassungstherapie, entweder ein hochwirksames Statin als Monotherapie oder in Kombination mit Ezetimib, frühzeitig um den zusätzlichen Einsatz von PCSK9-Antikörpern, Inclisiran oder Bempedonsäure erweitert werden. Erst danach werden diese Höchst-Risikopatienten in der Niederlassung weiterbetreut.

■ Zusammenfassung

Innovative Lipidtherapien erweitern die Möglichkeiten zur effektiven LDL-C-Senkung als Ergänzung zur etablierten Therapie mit Statinen und Ezetimib. Diese hochpotenten Therapiekombinationen sind Garant für eine besonders starke LDL-C-Reduktion unterhalb der empfohlenen Zielwerte, was vor allem für Patienten der Höchst-Risikogruppe mit bereits bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislaufkrankung von Bedeutung ist.

Für den langfristigen Therapieerfolg entscheidend ist eine konsequente und dauerhafte Fortführung der lipidsenkenden Maßnahmen. Dies gilt nach dem „the lower – the better“-Prinzip auch dann, wenn empfohlene Zielwerte bereits unterschritten wurden. Eine Reduktion der lipidsenkenden Maßnahmen nach Erreichen niedriger LDL-C-Werte sollte daher unterlassen werden. Eine enge Kooperation der Ärztinnen und Ärzte in der Niederlassung mit den erstversorgenden Krankenhäusern durch ein optimiertes Schnittstellenmanagement ist von großer Bedeutung und bedarf weiterer intensiver Bemühungen.

■ Die Zukunft

Ein neues Denkmodell für die Lipidsenkung bei Höchst-Risikopatienten, das „strike early and strong“- (SES-) Prinzip, hat in den vergangenen Monaten zunehmend zu Diskussionen und der Planung neuer Studien geführt [76]. Dieses Prinzip beruht auf der Tatsache, dass nach Myokardinfarkten oder Schlaganfällen neuerliche atherosklerotische Ereignis-

se (Re-Infarkte, Schlaganfälle) bereits in den ersten wenigen Wochen bis Monaten nach dem „Index“-Ereignis auftreten [2]. Eine pathophysiologische Begründung liegt häufig im Vorhandensein von zusätzlichen, instabilen, entzündlichen und Ruptur-gefährdeten Plaques [77]. Sowohl für Statine als auch für PCSK9-Antikörper wurde bisher ein Plaque-stabilisierende Wirkung beschrieben [52, 78, 79]. Eine massive und frühe LDL-C-Senkung dürfte aber ganz generell zu einer Plaque-Stabilisierung beitragen. Es können daher vermutlich alle lipidsenkenden Maßnahmen, die ein rasches Erreichen des Therapieziels ermöglichen, zu einer Verhinderung oder Reduktion von frühen kardiovaskulären Komplikationen nach einem „Index“-Ereignis beitragen.

Einige klinische Studien haben bei frühzeitigem Einsatz von Statinen bereits vor der Akut-Intervention bei Myokardinfarkten bessere klinische Outcome-Daten ergeben [80, 81]. Daher ist es überlegenswert, bereits am Tag der stationären Aufnahme mit einer optimalen Therapie bzw. Therapiekombination zu beginnen und die geforderten LDL-C-Zielwerte in wenigen Tagen bis Wochen zu erreichen. Aufgrund der bisherigen Verschreibungsoption für die lipidsenkende Therapie, die nur eine schrittweise Erweiterung der medikamentösen Maßnahmen ermöglicht, kann es unter den derzeitigen Vorgaben bis zu drei Monate bis zur Zielwerterreichung dauern [6, 82].

■ Interessenkonflikt

ALB: berichtet keinen Interessenkonflikt

JA: Vortragshonorare von Sanofi Aventis, Amgen, Novartis und Daiichi Sankyo

CJB: Vortragshonorare von Amgen, Daiichi Sankyo, SOBI, Novartis

DB: berichtet keinen Interessenkonflikt

HD: berichtet keinen Interessenkonflikt

PF: berichtet keinen Interessenkonflikt

BL: Honorare für Vorträge, Advisory Boards und Forschungsunterstützung von Amgen, Sanofi, Daiichi Sankyo

GHS: „unrestricted scientific grants“ und/oder „unrestricted educational grants“ und/oder Kongressunterstützung und/oder „slide honoraria“ und/oder Vortragshonorare und/oder Advisory-Board-Honorare und/oder „contract research“ und/oder „partner research“ von/mit Amgen, Ariad, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Esperion, Merck, Pfizer, Sanofi und Sanofi-Regeneron.

WS: Vortragshonorare von Novartis

PS: berichtet keinen Interessenkonflikt

TS: Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Sanofi Aventis

KH: Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, Sanofi Aventis

Literatur:

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, 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, Gao Y, Li X, 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. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, 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.

5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the

management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.

7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–337.

8. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, et al. Effect of a monoclonal antibody

- to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–18.
9. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809–19.
10. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 61.
11. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017; 376: 41–51.
12. Watts GF, Gidding SS, Mata P, Pang J, Sullivan DR, et al. Familial hypercholesterolemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 360–77.
13. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–97.
14. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 247–52.
15. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol* 2020; 878: 173114.
16. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA* 2020; 5: 1124–35.
17. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1182–93.
18. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88: 3–11.
19. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, Buchsbaum A, Matthan NR, et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res* 2007; 48: 1746–53.
20. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–9.
21. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–8.
22. Smith BA, Wright C, Davidson M. Role of ezetimibe in lipid-lowering and cardiovascular disease prevention. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 72.
23. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, Shah A, Bird S, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 369–74.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
25. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344–53.
26. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408–17.
27. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl): S172–7.
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
29. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation* 2019; 140: 2054–62.
30. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, et al. Efficacy and tolerability of evolucumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1580–90.
31. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
32. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulgarskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014; 383: 60–8.
33. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19.
34. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>. (Accessed January 29, 2022).
35. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lip Res* 2013; 54: 134–51.
36. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30: 1–9.
37. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457.
38. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022–32.
39. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1780–8.
40. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
41. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203.
42. Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes). *NCT02993406*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>. (Accessed February 28, 2022).
43. No authors listed. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
44. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172–80.
45. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
46. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
47. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolucumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–71.
48. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: A propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2021; 143: 1109–22.
49. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017; 357: j1648.
50. Zingel R, Bohlken J, Riedel-Heller S, Barth S, Kostev K. Association between low-density lipoprotein cholesterol levels, statin use, and dementia in patients followed in German general practices. *J Alzheimer's Dis* 2021; 79: 37–46.
51. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Kataoka Y, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 120–9.
52. Imaging of coronary plaques in participants treated with evolucumab. *NCT03570697*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03570697>. (Accessed February 27, 2022).
53. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho LE, et al. Effect of evolucumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–84.
54. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 588–97.
55. Wascher C, Paulweber B, Toplak H, Saely CH, Drexler H, et al. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes Mellitus. Österreichische Diabetes Gesellschaft. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): S136–S138.
56. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
57. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–82.
58. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolucumab in patients with and without diabetes and the effect of evolucumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–50.
59. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 618–28.
60. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29–322.
61. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, 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.
62. Österreichische Schlaganfall Gesellschaft. Positionspapier Update 2019. *Neurologisch* 2019; Suppl. 2/2019. www.ogsf.at/wp-content/uploads/2016/11/neuro-SUP-2-PosPa-OeGSF-2019.pdf. (Zuletzt gesehen 30.03.2022).
63. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 9.
64. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibitor evolucumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke* 2020; 51: 1546–54.
65. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645–54.
66. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, et al. Low-density lipoprotein cho-

lesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–50.

67. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36: 560–5.

68. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–57.

69. Lührink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2019; 381: 1547–56.

70. Akoyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2017; 7: e016461.

71. Brandts J, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: JACC focus seminar 4/4. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1831–43.

72. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EURO-ASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241: 169–75.

73. Carballo D, Rodondi N, Auer R, Carballo S, Nanchen D, et al. Clinical impact of a structured secondary cardiovascular prevention program following acute coronary syndromes: A prospective multicenter healthcare intervention. *PLoS One* 2019; 14: e0211464.

74. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorczyca K, Iorga Ş R, Ansell D. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 2018; 268: 99–107.

75. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022; 16: ehac015.

76. Evolocumab or normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI (AMUNDSEN). NCT04951856.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951856>. (Accessed February 8, 2022).

77. Joshi NV, Toor I, Shah AS, Carruthers K, Vesey AT, et al. Systemic atherosclerotic inflammation following acute myocardial infarction: Myocardial infarction begets myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001956.

78. Singh P, Emami H, Subramanian S, Maurovich-Horvat P, Marincheva-Savcheva G, et al. Coronary plaque morphology and the anti-inflammatory impact of atorvastatin: A multicenter 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic/computed tomographic study. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004195.

79. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29: 451–5.

80. Lopes RD, de Barros ESPGM, de Andrade Jesuino I, Santucci EV, Barbosa LM, et al. Timing of loading dose of atorvastatin in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: insights from the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 3: 1113–8.

81. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing per-

cutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1753–64.

82. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, et al. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 2020; 142: 419–21.

83. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2021; 320: 122–8.

84. Dutch Lipid Score. <https://www.athero.org.au/fh/wp-content/uploads/Dutch-Lipid-Clinic-Network-Score2.pdf>. (Accessed March 16, 2022).

85. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (3 Suppl): S58–71.

86. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian consensus working group update. *Can J Cardiol* 2016; 32 (7 Suppl): S35–65.

Praluent®
Alirocumab

**ER ÜBERLEBTE EIN CV EREIGNIS.
SENKEN SIE SEIN KARDIOVASKULÄRES RISIKO
MIT PRALUENT®.**

ERSTATTUNG UNBEFRISTET!

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

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



**Zentren für Erstverordnung von PCSK9-Hemmern und Erstattungskriterien finden
Sie auf www.sozialversicherung.at**

**Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern**

*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant
Siehe Praluent® FKI auf Seite 136

www.lipidmanagement.at



sanofi

SGLT2-Inhibitoren-Update: Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel

L. Frühwald, G. Rega-Kaun, P. Fasching

Kurzfassung: Das Interesse an „Sodium-glucose Cotransporter-2“-Inhibitoren (SGLT2i) steigt zurecht mit jeder neu publizierten kardiovaskulären Endpunktstudie. Mit den ersten großen Diabetes-Outcome-Studien war der Grundstein für die kardio-renal-metabolische Achse gelegt. Weitere Studien in Populationen ohne Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) bestätigen, dass SGLT2i kardio- und nephroprotektiv sind. Als ursprüngliches Antidiabetikum kommt es weder zu Hypoglykämien noch zu euglykämischen Ketoazidosen bei Patienten ohne T2DM. SGLT2i sind „sick-day-drugs“ und sollen perioperativ sowie im Krankheitsfall pausiert werden. In der Therapie des T2DM hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden, nicht mehr alleinig HbA_{1c}-orientiert, sondern eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und eine Nephroprotektion sind anzustreben. Die Koexistenz von T2DM, Herzinsuffizienz und chronischer Nieren-

erkrankung bedarf unserer Aufmerksamkeit, um eine frühzeitige Diagnostik und Therapie zu gewährleisten.

Schlüsselwörter: SGLT2i, kardiovaskuläre Outcome-Studien, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung, kardioprotektiv, nephroprotektiv, euglykämie Ketoazidose, sick-day-drug, Paradigmenwechsel, Prädiabetes

Abstract: SGLT2i-Update: The cardio-renal-metabolic interaction. Interest in „sodium-glucose cotransporter-2“ inhibitors (SGLT2i) rightly increases with each newly published cardiovascular outcome study. The first large diabetes outcome studies laid the foundation for the cardio-renal-metabolic axis. Further studies in populations

without type 2 diabetes mellitus (T2DM) confirm that SGLT2i are cardio- and nephroprotective. As an initial antidiabetic agent, it does not cause hypoglycaemia or euglycaemic ketoacidosis in patients without T2DM. SGLT2i are sick-day-drugs and should be paused perioperatively and during illness. A paradigm shift has taken place in the therapy of T2DM, no longer solely HbA_{1c} oriented, but a reduction of cardiovascular mortality and nephroprotection are to be aimed for. The coexistence of T2DM, heart failure and chronic kidney disease requires our attention to ensure early diagnosis and therapy. **J Kardiologie 2022; 29 (5-6): 146–52.**

Key words: SGLT2i, cardiovascular outcome studies, diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease, cardioprotective, nephroprotective, euglycaemic ketoacidosis, sick-day-drug, prediabetes

Abkürzungen:

ACEi	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
CV	cardiovascular, kardiovaskulär
CVOT	Cardiovascular Outcome Trial, kardiovaskuläre Ergebnisstudie
HF	Heart Failure, Herzinsuffizienz
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction, LVEF > 40 %
HFREF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction, LVEF ≤ 40 %
HHF	Hospitalization for Heart Failure, Hospitalisierung für Herzinsuffizienz
KDIGO	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
MACE	major adverse cardiovascular event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis
3P-MACE	3-point-MACE: zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall
SGLT2i	„Sodium-glucose Cotransporter-2“-Inhibitoren
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio

Abkürzungen der Studiennamen:

CANVAS	Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy
CVD-REAL	Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors
DAPA-CKD	Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease
DAPA-HF	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
DECLARE-TIMI-58	Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes
DELIVER	Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure
EMPA-KIDNEY	The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin
EMPA-REG	Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes
EMPEROR-PRESERVED	Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction
EMPEROR-REDUCED	Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure
EMPRISE	Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety
SOLOIST-WHF	Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure
VERTIS-CV	Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes

Eingelangt und angenommen am 30.03.2022

Aus der 5. Medizinischen Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie mit Ambulanz, Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring

Korrespondenzadresse: Dr. Lisa Frühwald, 5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie mit Ambulanz, Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: lisa.fruehwald@gesundheitsverbund.at

Hintergrund

Die „Sodium-glucose Cotransporter-2“-Inhibitoren (SGLT2i) wurden ursprünglich als Antidiabetika entwickelt. Seit den Publikationen mit primär kardialen und nephrologischen Endpunkten sind SGLT2i jedoch kein alleiniges Medikament der Diabetologie mehr [1–5].

Den Beginn der Ära der SGLT2i machte die unerwartete signifikante Reduktion des primären Endpunktes (3P-MACE) in der **EMPA-REG-Outcome-Studie** mit Empagliflozin versus Placebo (2015). Daneben konnten auch die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre (CV) Mortalität, die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz (HHF) sowie der kombinierte renale Endpunkt (Verdopplung des Serumkreatinins, Auftreten von Dialysepflichtigkeit, renaler Tod und Entwicklung einer Albuminurie) versus Placebo signifikant reduziert werden. Hervorzuheben sind die ausgeprägten und frühen Effekte auf den CV-Tod und die HHF (relative Risikoreduktion um 38 % und 35 %). Denn schon nach 17 Tagen war bezogen auf die Senkung der HHF eine statistische Signifikanz versus Placebo nachweisbar. Unabhängig von der Höhe des HbA_{1c}, des Blutdrucks oder des LDL-Cholesterins war für alle Subgruppen eine Reduktion der CV-Mortalität erkennbar [6].

Die kardiovaskuläre und renale Sicherheit der SGLT2i wurde in weiterer Folge im Rahmen von vier kardiovaskulären Outcome-Trials (CVOTs) an insgesamt 42.576 Patienten untersucht. All diese Studien konnten bei der Familie der SGLT2i eine Nicht-Unterlegenheit im primären Endpunkt gegenüber Placebo, also kardiovaskuläre Sicherheit, nachweisen [6–9].

Diese vier Studien lassen sich insofern unzureichend vergleichen, da die Studienpopulationen unterschiedlich krank und die Endpunkte anders definiert waren.

Fakt ist, dass alle derzeit zugelassenen SGLT2i in den CVOTs eine Reduktion der Hospitalisierungsraten aufgrund von Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) erreichten [6–9]. Deshalb findet man aktuell in den Guidelines der

führenden Fachgesellschaften die Empfehlung der SGLT2i-Therapie, HbA_{1c}-unabhängig, für Menschen mit T2DM und Herzinsuffizienz [10–14]. Diese Überschneidung im Patientenkollektiv war ein wesentlicher Grund für die Entscheidung eines gemeinsamen Positionspapiers der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) [13] (Tab. 1).

In weiterer Folge kam es aufgrund der positiven Ergebnisse in den CV-Zulassungsstudien zu neuen Endpunktstudien mit SGLT2i bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) und mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) (Abb. 1).

Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit T2DM [15]. Das höchste Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ist mit einem schnellen Abfall der eGFR verbunden – dies kommt am häufigsten bei HF-Erkrankten vor [16].

Umgekehrt steigert eine gestörte Nierenfunktion das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit T2DM [17]. In 42 % der Fälle leiden Patienten mit HF auch an einer CKD. Im Vergleich dazu leiden lediglich 11 % in der Normalpopulation an einer CKD [18, 19].

Die Prävalenz von HF steigt unter anderem aufgrund des steigenden Alters und der CV-Risikofaktoren der Bevölkerung kontinuierlich an. HHF ist die führende Ursache für Krankenhauseinweisungen von Patienten über 65 Jahren und ist verbunden mit hoher Morbidität und Mortalität [20] (Abb. 2).

Die kardio-metabolische Achse: SGLT2i und Herzinsuffizienz

Der Mechanismus der kardioprotektiven Wirkung der SGLT2i-Gruppe wird vielfach diskutiert und ist letztlich nicht gänzlich geklärt. Im Rahmen experimenteller Studien wurden

Tabelle 1: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit T2DM. Erstellt nach [10].

	Wirkstoff	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	MCI	Insult	HHF	Renale Endpunkte
EMPA-REG	Empagliflozin	↓(3P-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS	Canagliflozin	↓(3P-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	↓(CV Tod + HHF)	=	=	=	=	=	↓	↓
VERTIS-CV	Ertugliflozin	= (3P-MACE)	=	=	=	=	=	↓	=

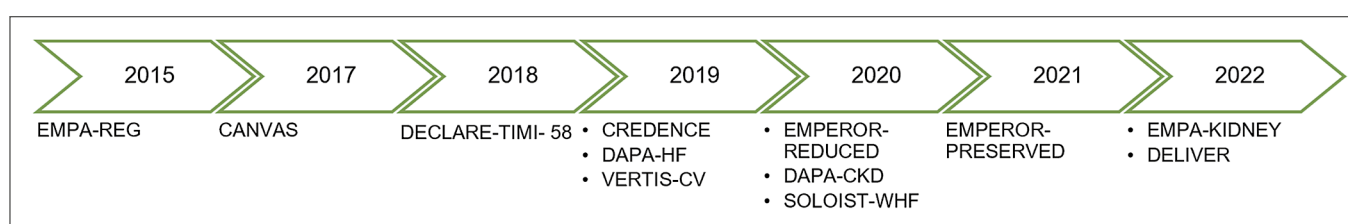
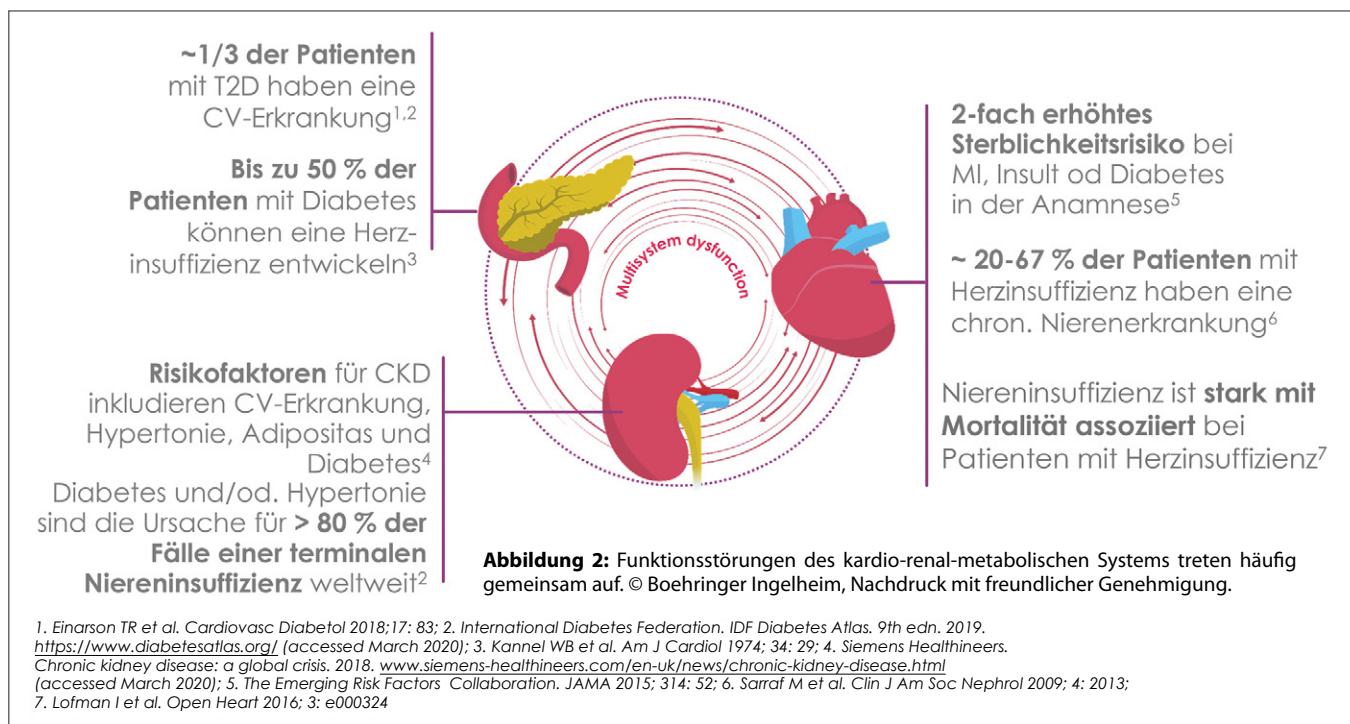


Abbildung 1: Abgeschlossene und laufende CVOTs von 2015–2022. Mod. nach [https://www.researchgate.net/figure/Timeline-of-cardiovascular-outcome-trials-with-SGLT2-inhibitors_fig2_346227048] (Zugriff März 2022). Creative Commons Lizenz CC BY-NC 4.0.



diverse Hypothesen, die versuchen, vorliegende Assoziation zu begründen, aufgestellt. Verma et al. fassen in einem Review 2018 diese Effekte zusammen und führen sie primär auf eine Verbesserung der ventrikulären Belastungsbedingungen zurück: sowohl durch eine Reduktion der Vorlast (Natriurese, osmotische Diurese) als auch der Nachlast (Senkung des Blutdrucks und Verbesserung der Gefäßfunktion). Weiters werden der kardiale Stoffwechsel und die Bioenergetik verbessert. Eine Hemmung des myokardialen Na^+/H^+ -Austauschers, eine Reduktion von kardialer Fibrose und Nekrose sowie Veränderung der Zytokinproduktion, der Adipokine und epikardialen Fettgewebmasse wird vermutet [21–24].

Eine randomisierte Studie von Santos-Gallego et al. (**EMPA-TROPISM**) präsentierte 2021 bei Patienten mit HFrEF ohne T2DM mithilfe von kardialer MRT und PET eine signifikante Verbesserung der systolischen LVEF und funktionellen Kapazität sowie einen Rückgang der LV-Hypertrophie, des LV-Volumens und von LV-Remodelling unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo [25].

Aufgrund der Zulassungsstudien der Antidiabetika steigen das Interesse und die Aufmerksamkeit zur Koexistenz von T2DM und HF. Die häufige Vergesellschaftung von T2DM und HF hat einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist somit wesentlich für die Behandlung. Patienten mit HFrEF (LVEF $\leq 40\%$) oder HFpEF (LVEF $> 40\%$) und mit T2DM haben eine höhere Morbidität, CV- und Gesamtmortalität als Patienten mit HF ohne Glukosestoffwechselstörung [26]. In klinischen Studien zur chronischen HF lag die Prävalenz eines T2DM bei ca. 30 %. Den höchsten Prozentsatz fand man in Auswertungen von akut dekompenzierten Patienten mit HF (ca. 40 %) [27]. Eine Registerdatenauswertung in den USA zeigte, dass in einem Kollektiv von 350.000 Hospitalisierungen aufgrund von HF über 40 % der Patienten auch an T2DM litten [28]. In einer Studie von Clodi et al. (n = 94) hatten nahezu 95 % der HF-Patienten zum Zeitpunkt der Rekrutierung entweder

einen T2DM, eine gestörte Glukosetoleranz oder eine Insulinresistenz [29]. In der Subgruppenanalyse der amerikanischen Registerauswertung hatten 41,8 % der Patienten mit T2DM eine HFrEF und 45,5 % eine HFpEF [30].

Es scheint jedoch einen Unterschied in der Wirkung der SGLT2i bei HFrEF und HFpEF zu geben. In Analysen der Zulassungsstudien von **DECLARE-TIMI-58** und **CANVAS** konnte bei Patienten mit HFrEF der größte Nutzen, bezogen auf den 3P-MACE oder CV-Tod, im Vergleich zu Patienten ohne HFrEF festgestellt werden [31, 32]. Bezüglich der Empfehlung zur SGLT2i-Therapie bei Patienten mit T2DM und HF wird zwischen HFrEF und HFpEF nicht unterschieden [11, 12].

Die **DAPA-HF-Studie** evaluierte den Effekt von Dapagliflozin verglichen mit Placebo bei Patienten mit NYHA II–IV und einer LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF) mit und ohne T2DM. Der primäre Endpunkt mit Reduktion des CV-Todes, Verschlechterung der Herzinsuffizienz (ungeplante stationäre Aufnahme oder häusliche Visite mit Notwendigkeit einer i. v.-Therapie), CV- und Gesamtmortalität konnte signifikant erreicht werden. Unabhängig von der bestehenden Herzinsuffizienz-Therapie gab es einen signifikant günstigen Effekt der SGLT2i-Therapie. In der Subgruppenanalyse konnte zwischen Patienten mit und ohne T2DM kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Benefit der SGLT2i-Therapie beobachtet werden. Die pathophysiologische Ursache für die Verbesserung der Prognose wird nicht allein in der Blutdruckregulation oder der Gewichtsreduktion vermutet. Im Vergleich zu den Kontrollen haben Patienten mit Dapagliflozin in DAPA-HF lediglich 1 kg abgenommen [1].

Ein ähnliches Design hatte die **EMPEROR-Reduced-Studie**, in der 3730 Patienten mit einer HFrEF mit und ohne T2DM Empagliflozin als „add-on“ zur Standardtherapie erhielten. Das relative Risiko für CV-Tod und HFrEF wurde um 25 % signifi-

kant reduziert. Weiters wurde eine Reduktion der eGFR-Abnahme im Vergleich zu Placebo erreicht. Es kam im Vergleich zu Placebo weder zu Ketoazidosen noch zu einer Häufung von Hypoglykämien unabhängig von der Diagnose T2DM. In Subgruppenanalysen senkte Empagliflozin die HHF bei Patienten unabhängig von einer bestehenden Herzinsuffizienztherapie mit ARNI. Weiters konnte Empagliflozin das Risiko von Patienten mit CKD auf ein ähnliches Niveau reduzieren wie von Patienten ohne CKD unter Placebo [4].

Im Herbst letzten Jahres wurden die Ergebnisse der **EMPEROR-Preserved-Studie** mit Empagliflozin versus Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Linksventrikelfunktion präsentiert. 5988 Patienten mit einer LVEF > 40 % wurden über 26,2 Monate untersucht. Vor allem verursacht durch die Senkung des Risikos für HHF (HR 0,73) wurde auch das relative Risiko des kombinierten Endpunkts CV-Tod und HHF um 21 % gesenkt. Betrachtet man die Zahl der CV-Todesfälle allein, war diese jedoch nicht signifikant unterschiedlich (7,3 % Empagliflozin- vs. 8,2 % in der Placebo-Gruppe) [5].

Empagliflozin wurde im Juni 2021 in Europa für die Therapie der HFrEF bis zu einer eGFR-Untergrenze von 20 ml/min, ohne Diagnose eines T2DM, zugelassen. Anfang März dieses Jahres erteilte die EMA eine Marktzulassung von Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (unabhängig von der Ejektionsfraktion) [33].

Eine Erstattung in der Indikation Herzinsuffizienz ist in Österreich derzeit noch nicht möglich.

Gespannt werden die Ergebnisse der Ende März 2022 beendeten **DELIVER-Studie** erwartet. Seit 2018 wurden Patienten mit HFpEF und NYHA ≥ II mit Dapagliflozin versus Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt setzt sich aus CV-Tod, HHF oder dringlichem HF-Ambulanzbesuch zusammen [34].

In **Real-World-Evidence-Studien** konnten die Effekte der Gruppe der SGLT2i aus den CVOTs bestätigt werden. In der noch laufenden Kohortenstudie **EMPRISE** werden Datenbanken aus den USA in einem weit gesünderen Patientenkollektiv im Vergleich zu den CVOTs analysiert. Der SGLT2i Empagliflozin wird unter Alltagsbedingungen mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP4i) verglichen. In einer ersten Interims-Analyse hatten 25 % der über 16.000 Patienten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung, 75 % hatten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Verglichen mit den untersuchten DPP4i konnte Empagliflozin das Risiko für eine HHF um 50 % reduzieren [35].

Die **CVD-REAL-Studie** aus 2017 kombinierte Daten aus diversen nationalen Registern (USA, Norwegen, Dänemark, Schweden, Deutschland, UK), um den Effekt von SGLT2i gegenüber anderen Antidiabetika in der klinischen Praxis aufzuzeigen. SGLT2i waren bei 309.056 Patienten mit einem niedrigeren Risiko für HHF (HR 0,61), Tod (HR 0,49) oder dem kombinierten Endpunkt aus HHF und Tod (HR 0,54) assoziiert – es zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Risikoreduktion zwischen den Ländern [36].

Somit kann man aus diesen Studien zusammenfassen: Ein Therapiestart mit SGLT2i kann bei an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten, unabhängig von einer T2DM-Diagnose und der LVEF, zusätzlich zu der bestehenden medikamentösen Herzinsuffizienztherapie erfolgen. Es gilt, die Nierenfunktion und den Flüssigkeitshaushalt nach Initiierung zu beobachten und eventuell laufende Diuretika anzupassen. Der positive Effekt von Empagliflozin auf die Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in Studienpopulationen bis zu einer eGFR von 20 ml/min gezeigt. Dapagliflozin ist für diese Indikation bis zu einer eGFR von 25 ml/min in Österreich zugelassen.

■ Die renal-metabolische Achse: SGLT2i und Nephropathie

Terminale Nierenerkrankung ist ein weiterer Grund für die hohe Mortalität unter Patienten mit T2DM. Seit dem Durchbruch der ACEIs und ARBs vor 20 Jahren gab es nur wenige neue Errungenschaften, um die fortschreitende Nierenerkrankung, die entscheidend für die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit T2DM ist, zu verlangsamen.

In einer US-amerikanischen Studie von 2016 wurde ein sich ändernder Phänotyp der Diabetischen Nephropathie beschrieben. Im Vergleich zu den 1990er-Jahren ist die Albuminurie rückläufig, jedoch nimmt die Nierenfunktion bis 2014 stetig ab (7 % Prävalenz Anstieg für eine eGFR < 60 ml/min) [37].

Dies änderte sich im Jahr 2019 mit dem vorzeitigen Abbruch der **CREDENCE-Studie**, als Canagliflozin den primären renalen Endpunkt verglichen mit Placebo um 30 % reduzieren konnte. Eingeschlossen wurden Patienten mit T2DM und CKD (eGFR 30–90 ml/min und Albuminurie). Weiters wurde eine signifikante Reduktion des 3P-MACE (20 %) und der HHF (39 %) versus Placebo erreicht. Trotz des typischen reversiblen initialen Abfalls der eGFR zu Beginn der Therapie wurde über die Zeit eine deutlich geringere Abnahme der eGFR im Vergleich zu Placebo ohne Hinweis auf vermehrtes akutes Nierenversagen gezeigt [3].

Auch die **DAPA-CKD-Studie** konnte 2020 mit Dapagliflozin den primären renalen Endpunkt verglichen mit Placebo um signifikante 39 % schon vor dem geplanten Studienendpunkt reduzieren. Patienten mit eGFR zwischen 25 und 75 ml/min und einer Albumin-Kreatinin-Ratio zwischen 200 und 5000 wurden randomisiert. Auch hier konnten der CV-Tod und HHF gegenüber Placebo um 29 % gesenkt werden. Diese Effekte waren in den Subgruppenanalysen bei Patienten mit und ohne T2DM analog nachweisbar. Alle diese Patienten erhielten die Therapie mit dem SGLT2i zusätzlich zu ARBs oder ACEi.

Erwähnenswert ist die metabolische Sicherheit, denn bei Patienten ohne T2DM kam es zu keiner diabetischen Ketoazidose und keiner Hypoglykämie unter der Therapie mit SGLT2i [2]. Daraus kann man schließen, dass die Gruppe der SGLT2i auch bei niedrigerer eGFR ohne glukosurischen Effekt nicht nur kardio-, sondern auch nephroprotektiv ist.

Heuer wird das Ergebnis der derzeit laufenden **EMPA-KIDNEY-Studie** erwartet, wobei hier erstmalig auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne erhöhte Urin-

Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) eingeschlossen wurden [38]. Erst kürzlich wurde ein Statement veröffentlicht, dass auch die EMPA-KIDNEY-Studie vorzeitig aufgrund von Wirksamkeitsnachweis beendet werden wird [39].

Ursächlich für die Verlangsamung des Nephronen-Verlustes und die Progression der CKD scheint die Reduktion des intraglomerulären Drucks über Verengung der afferenten Arteriolen unter der Therapie mit SGLT2i. In Kombination mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird diese Wirkung durch Hemmung der Konstriktion an den efferenten Arteriolen ergänzt. So soll es von einer Hyperfiltration und einem Hypermetabolismus zu einer Normofiltration und einem Hypometabolismus kommen, was zu geringerem tubulärem Stress führt. Die Sorge vor einem akuten Nierenversagen unter SGLT2i konnte in den CVOT-Studien nicht bestätigt werden. Das Risiko für ein akutes Nierenversagen konnte in Meta-Analysen sogar um 36 % reduziert werden [40, 41].

Für die Nephroprotektion der SGLT2i gibt es auch noch weitere Theorien. So soll die Blockade der Glukosereabsorption die renale Energiebilanz verbessern. Die osmotische Diurese und Natriurese reduzierte das zirkulatorische Volumen und somit die venöse renale Kongestion bei Herzinsuffizienz [42]. Weiters wird eine Reduktion von oxidativem Stress und Inflammation und damit einhergehender verminderter interstitieller Fibrosierung in experimentellen Studien beschrieben [43].

Dapagliflozin ist bei Initiierung bis zu einer eGFR von 25 ml/min zur Therapie einer Nephropathie mit und ohne T2DM in Europa zugelassen und wird in Österreich in dieser Indikation auch erstattet [44].

Im Oktober 2020 gab die KDIGO-Gesellschaft eine klinische Praxis-Leitlinie heraus, unter anderem mit der Empfehlung einer Therapieinitiierung eines SGLT2i bei Patienten mit T2DM und CKD (eGFR $\geq$ 30 ml/min) [45].

■ Konsensus der ÖDG und ÖKG

Von diesen erwähnten Daten leiten sich der Konsensus der ÖDG und der ÖKG sowie das Update der ÖDG-Leitlinien zur Empfehlung von SGLT2i oder GLP1-RA bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung ab. Bezüglich einer bestehenden Herzinsuffizienz oder Nephropathie wird eine Therapie bei T2DM mit einem SGLT2i nach Initiierung mit Metformin empfohlen [10]. Es ist von einer HbA_{1c}-Senkung zwischen 0,5 und 1,0 %, je nach Ausgangs-HbA_{1c}, auszugehen [46]. Somit spielt die frühzeitige Diagnostik und die Therapie einer Herzinsuffizienz von Patienten mit T2DM nicht nur eine entscheidende Rolle für Diabetologen, sondern auch für Allgemeinmediziner und allgemeine Internisten. All jenen obliegt die optimale kontinuierliche Betreuung der Patienten mit T2DM.

Umgekehrt gilt für Patienten mit Herzinsuffizienz, dass nach häufigen Komorbiditäten wie Prädiabetes oder T2DM (HbA_{1c} $\geq$ 6,5 %) gesucht werden sollte. Insbesondere Patienten mit Übergewicht und Adipositas sollten auf das Vorliegen eines gestörten Glukosestoffwechsels gescreent werden. Halbjährlich, bzw. 1×/Jahr, wird die Bestimmung von HbA_{1c} empfohlen [13].

Tabelle 2: ADA-Diagnosekriterien. Mod. nach [48].

	Einheit	Prädiabetes	Diabetes mellitus
HbA _{1c}	%	5,7–6,4	$\geq$ 6,5
Nüchtern-Glukose	mg/dl	100–125	$\geq$ 126
2-h-Glukose OGTT	mg/dl	140–199	$\geq$ 200

Weiterhin gilt es, bei Patienten mit T2DM mindestens einmal jährlich die Nierenfunktionsparameter und UACR zu bestimmen. Denn wie bereits beschrieben, ändert sich der Phänotyp der Diabetischen Nephropathie im Sinne eines Rückgangs der Albuminurie und eines Anstiegs des eGFR-Verlustes [37].

Klassifiziert werden Patienten mit abnormem Kohlenhydratstoffwechsel als Prädiabetes mit einem HbA_{1c} von 5,7 % bis 6,4 %. Gleichwertig anzusehen ist ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 100 mg/dl bis 125 mg/dl oder ein 2-h-Glukosewert beim Oralen Glukose Toleranztest (OGTT) von 140 mg/dl bis 199 mg/dl [47]. Ein Prädiabetes ist assoziiert mit einem 20-mal höheren Risiko, in den nächsten fünf Jahren Diabetes mellitus zu entwickeln. Somit ist die Aufklärung über Diagnose sowie Diätberatung, Gewichtsabnahme und Lifestyleinterventionen bereits beim Prädiabetes essenziell [48] (Tab. 2).

■ Neue Herausforderungen mit dem steigenden Einsatz von SGLT2i

Insgesamt zeigen SGLT2i in all den CVOTs ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die am häufigsten beschriebenen und vielfach diskutierten Nebenwirkungen sind Genitalmykosen und Uro-/Genitalinfekte, diabetische Ketoazidosen, Hypovolämie und Amputationen [49–52]. Die Frage bleibt offen, wie sicher der Einsatz von SGLT2i bei Patienten außerhalb von klinischen Studien und im stationären Bereich ist.

Seit dem vermehrten Einsatz dieser potenten Substanzgruppe häufen sich Fallberichte von euglykämischen Ketoazidosen unter SGLT2i bei Patienten mit T2DM [52–56]. Patienten präsentieren sich mit Symptomen einer diabetischen Ketoazidose mit normalen oder hoch-normalen Blutzuckerwerten (< 300 mg/dl). Dies rührt daher, dass SGLT2i eine im Hungerzustand ähnliche Ketogenese induzieren. Es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen Glukagon und Insulin, was wiederum zur Lipolyse und Ketogenese beiträgt. Stresssituationen wie Sepsis oder Operationen verstärken dies. Anders als bei der diabetischen Ketoazidose besteht die Therapie neben Volumenausgleich und Kaliumsubstitution aus intravenöser Insulingabe und gleichzeitiger Glukosegabe, um den intrazellulären Glukosebedarf abzudecken und die Ketogenese zu unterbrechen [57, 58]. Dementsprechend hat die EMA bereits 2016 eine Empfehlung zum Update der seltenen Nebenwirkungen von SGLT2i beschrieben (1 in 1000) [59].

Die Klinik, Diagnostik und Therapie dieses immer häufiger werdenden Krankheitsbildes ist somit für alle Internisten, die Notfall- und Intensivmedizin essenziell. Erwähnenswert aus den großen CVOTs ist, dass es zu diabetischen Ketoazidosen nur bei Patienten mit bestehenden T2DM kam. Genauso wurden Hypoglykämien nie bei Patienten ohne T2DM beschrieben [2, 22, 51].

Das Risiko für Genitalmykosen oder Urogenitalinfekte kann durch die Aufklärung zur gründlichen Intimhygiene reduziert werden. Ein Ausschluss von Patienten mit häufigen Urogenitalinfekten kann diskutiert werden. In CVOTs sind diese die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (1 von 10) [44, 51].

Offiziell gilt in Europa nur die Überempfindlichkeit als Gegenanzeige für den Einsatz von Dapagliflozin [44]. Im Gegensatz dazu wurden viele COVTs-Patienten, die in ihrer Geschichte bereits eine diabetische Ketoazidose hatten, von vornherein ausgeschlossen [4, 5, 7, 60]. Weiters wird unter anderem im DAPA-HF-Trial beschrieben, dass im Falle eines akuten, bzw. unerwarteten Abfalls der eGFR, einer Hypovolämie oder einer Hypotonie eine Dosisreduktion oder zeitliche Pausierung von Dapagliflozin oder Placebo erlaubt war. Um diese möglichen Nebenwirkungen vorab zu vermeiden, wurde sogar eine prophylaktische Dosisreduktion oder Pausierung gestattet [1]. Insofern wird sorgfältige Überwachung des Volumenstatus empfohlen [44]. Vergleicht man SGLT2i mit anderen neurohumoralen Therapeutika, kommt es bei dieser Substanzklasse zu weniger akuten Nierenversagen oder Hyperkaliämien [1, 40, 41].

Der Schlüssel zur sicheren Anwendung von SGLT2i liegt in der Identifizierung von Hochrisikopopulationen und in der Aufklärung von Patienten über das neu verordnete Medikament [51]. Genauso wie andere orale Antidiabetika (z. B. Metformin) und neurohumorale Therapeutika (z. B. ACEi) gelten SGLT2i als „sick-day-drugs“, die im Krankheitsfall und bei Operationen pausiert werden sollen. Es gilt, bei kritischer Krankheit, prä- und postoperativen Nüchternphasen, Fasten, Dehydrierung, übermäßiger Alkoholkonsum und auch einer „low carb“-Diät besonders achtzugeben. Präoperativ ist ein Pausieren der SGLT2i-Therapie (Halbwertszeit: 12–13h) für 3 Tage zu empfehlen. Erst bei stabiler Ernährungs- und Stoffwechselsituation soll die Therapie wieder aufgenommen werden [57].

Nach SGLT2i-Start sollten in regelmäßigen Abständen zumindest klinische Kontrollen durch betreuende Allgemeinmediziner erfolgen, um den Volumenstatus sowie das Blutdruck- und Körpergewichtstagebuch zu kontrollieren.

■ Paradigmenwechsel

SGLT2i haben sich inzwischen neben der medikamentösen Therapie des T2DM auch in der Therapie der Herzinsuffizienz und der chronischen Niereninsuffizienz als äußerst relevant etabliert. Die Fülle der Studienergebnisse hat in den vergangenen Jahren zur Implementierung von SGLT2i in vielen nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie der erwähnten Krankheitsbilder geführt.

Derzeit ist in Österreich eine SGLT2i-Therapie mit Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion, der chronischen Nierenerkrankung und des T2DM bis zu einer eGFR von 25 ml/min möglich. Die Therapie der Herzinsuffizienz, unabhängig von der Linksventrikelfunktion, ist für Empagliflozin in Europa erst kürzlich zugelassen worden. Eine Erstattung in dieser Indi-

kation ist derzeit in Österreich noch nicht möglich (Stand März 2022).

Bezogen auf die Therapie des T2DM ist ein HbA_{1c}-unabhängiger Start der Therapie mit SGLT2i dringend notwendig. So soll eine leitliniengerechte Therapie im täglichen Alltag möglich werden.

In der Therapie des T2DM ist es zu einem Paradigmenwechsel gekommen: Nicht mehr alleinig eine Verbesserung des HbA_{1c}, sondern eine Reduktion der CV-Mortalität ist auf Basis der publizierten Outcome-verbessernden Medikamente anzustreben. Die Risikostratifizierung hinsichtlich eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, des Vorliegens einer Herzinsuffizienz oder diabetischen Nephropathie ist essenziell für die Therapie des T2DM. Marker für die diabetische Nephropathie sind nicht nur die UACR, sondern auch die eGFR.

Besonders wichtig erscheint die Zusammenarbeit von Diabetologen, Kardiologen und Nephrologen für die gemeinsame Behandlung der Patienten mit dieser Substanzgruppe.

Erstattung in Österreich auf einem Blick

Dapagliflozin 10 mg (gelbe Box RE2)

- T2DM, HbA_{1c} > 7 %, Second-line, regelmäßige HbA_{1c}-Bestimmungen
- Chronische Niereninsuffizienz eGFR 75–25 ml/min als Zusatztherapie zu ACEi oder ARB
- Chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)
 - als Zusatztherapie, wenn symptomatisch trotz Medikamenten aus der grünen Box (NYHA ≥ II)
 - Echokardiographie nicht älter als 6 Monate, LVEF ≤ 40 %
 - Erstverordner + Kontrollen durch Kardiologen/Internisten mit gültigem Diplom in transthorakaler Echokardiographie oder entsprechende Fachabteilung/-ambulanz

Empagliflozin 10 mg/25 mg, Ertugliflozin 5 mg/15 mg (gelbe Box RE2)

- T2DM, HbA_{1c} > 7 %, Second-line
- regelmäßige HbA_{1c}-Bestimmungen + Kontrollen der Nierenfunktion
- Empagliflozin: keine Neueinstellung eGFR < 60 ml/min, max. Dosis 10 mg bei eGFR < 60 ml/min, kein Einsatz bei eGFR < 45 ml/min
- Ertugliflozin: Neueinstellung eGFR 45–60 ml/min mit 5 mg, Dosiserhöhung auf 15 mg möglich, kein Einsatz bei eGFR < 30 ml/min

Key Facts auf einem Blick

- Das kardio-renal-metabolische Zusammenspiel: Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und Nephropathie frühzeitig diagnostizieren und therapieren.
- SGLT2i sind „sick-day-drugs“.
- Perioperativ: SGLT2i 3 Tage pausieren, erst bei normaler Nahrungsaufnahme wieder starten.
- Paradigmenwechsel in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus: nicht mehr alleinig HbA_{1c}-orientiert, sondern eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Nephroprotektion steht im Vordergrund.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
- Clodi M. ÖDG-Leitlinien Update Version 1.1. Published 2021. <https://www.oedg.at/oedg/leitlinien.html> (zuletzt gesehen 31.03.2022).
- Clodi M, Abrahamian H, Brath H, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): 27–38.
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S125–S143.
- Kaser S, Hülsmann M, Siostroznek P, et al. Positionspapier der ÖDG und ÖKG. Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz. *J Kardiologie* 2021; 28: 14–20.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, 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.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.
- Cabrera CS, Lee AS, Olsson M, et al. Impact of CKD progression on cardiovascular disease risk in a contemporary UK cohort of individuals with diabetes. *Kidney Int Reports* 2020; 5: 1651–60.
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–95.
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1803–5.
- Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–69.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, et al. Heart disease and stroke statistics – 2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: e153–e639.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61: 2108–17.
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020; 323: 1353–68.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1025–9.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZL. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of Clinical Trials. *Circulation* 2017; 136: 1643–58.
- Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 243–55.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377–85.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 853–72.
- Qian F, Fonarow GC, Krim SR, et al. Characteristics, quality of care, and in-hospital outcomes of Asian-American heart failure patients: Findings from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure program. *Int J Cardiol* 2015; 189: 141–7.
- Clodi M, Resl M, Stelzeneder D, et al. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol [and] Ger Diabetes Assoc* 2009; 117: 99–106.
- Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J* 2016; 182: 9–20.
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528–36.
- Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in Type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2591–3.
- EMA. Product information Jardiance. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm> (zuletzt gesehen 31.03.2022).
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 184–97.
- Patorno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation* 2019; 139: 2822–30.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotranspo. *Circulation* 2017; 136: 249–59.
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* 2016; 316: 602–10.
- EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). March 9, 2022. doi: NCT03594110.
- Jardiance® phase III EMPA-KIDNEY trial will stop early due to clear positive efficacy in people with chronic kidney disease. March 16, 2022. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/jardiance-phase-iii-empa-kidney-trial-will-stop-early-due-clear> (zuletzt gesehen 31.03.2022).
- Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 16: 70–8.
- Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002983.
- Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17: 65–77.
- Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metab* 2021; 33: 732–9.
- EMA. Produktinformation Forxiga – Dapagliflozin. Published 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga> (zuletzt gesehen 31.03.2022).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020. Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1–S115.
- Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA_{1c}, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 425–33.
- Committee ADAPP. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2021; 45 (Suppl. 1): S17–S38.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665–73.
- Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237–50.
- Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e022577.
- Garla VV, Butler J, Lien LF. SGLT-2 inhibitors in heart failure: Guide for prescribing and future perspectives. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23: 59.
- Kietabli AT, Fasching P, Glaser K, Petter-Puchner AH. New diabetic medication sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors can induce euglycemic ketoacidosis and mimic surgical diseases: a case report and review of literature. *Front Surg* 2022; 9: 828649.
- Kietabli AT, Fasching P, Glaser K, Petter-Puchner AH. Acute abdomen as a side-effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetic patients. *Br J Surg* 2021; 108: e409.
- Osafehinti DA, Okoli OJ, Karam JG. A case of SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis following coronary artery bypass surgery. *AAACE Clin Case Rep* 2021; 7: 20–2.
- Wang KM, Isom RT. SGLT2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis: A case report. *Kidney Med* 2020; 2: 218–21.
- Mistry S, Eschler DC. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors and a ketogenic diet: A case series and review of literature. *AAACE Clin Case Rep* 2021; 7: 17–9.
- Kampmeyer D, Sayk F. Euglycemic ketoacidosis – rare condition on the rise. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: 1265–9.
- Somagutta MR, Agadi K, Hange N, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. *Cureus* 2021; 13: e13665.
- EMA. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/slt2-inhibitors> (zuletzt gesehen 31.03.2022).
- Cherney DZL, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021; 64: 1256–7.

NILEMDO®
(bempedoic acid)

NUSTENDI®
(bempedoic acid and ezetimibe)



Ab November

LDL-C SENKEN:^{1,2} GEMEINSAM AN EINEM STRANG ZIEHEN



MIT NILEMDO®/NUSTENDI®
DAS LDL-C IHRER RISIKOPATIENTEN WEITER SENKEN^{1,2}



Signifikante LDL-C Senkung zusätzlich
zur lipidsenkenden Basistherapie^{3*}



Verträglichkeit auf Placebo-Niveau⁴



Einfache Dosierung[#], 1 Tablette täglich^{1,2}



Keine Aktivierung im Skelettmuskel dank
leberspezifischer Hemmung der Cholesterinsynthese^{1,2}

Fachkurzinformation siehe Seite 180

[#] NILEMDO®: 180 mg Bempedoinsäure

NUSTENDI®: Fixdosiskombination aus Bempedoinsäure 180 mg und Ezetimib 10 mg

* vs. Placebo nach 12 Wochen [primärer Wirksamkeitsendpunkt]

1. NILEMDO® Fachinformation: Stand: 12/20 2. NUSTENDI® Fachinformation: Stand: 02/21. 3. Di Minno A et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4;9(15):e016262. 4. Banach M et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020;5(10):1124-1135.

Verkürzung der Antiplättchentherapie nach PCI – eine neue Therapieoption, nicht nur bei blutungsgefährdeten Patientinnen oder Patienten

M. Muthspiel¹, F. W. A. Verheugt², K. Huber^{1,3}

Kurzfassung: Die duale Antiplättchentherapie (dual antiplatelet therapy, DAPT) ist, je länger sie durchgeführt wird, mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Die Verkürzung der DAPT-Dauer („short“-DAPT) und frühzeitige Fortsetzung einer P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie oder der Umstieg von einem potenten P2Y₁₂-Hemmer auf Clopidogrel bei Beibehaltung der vorgegebenen DAPT-Dauer (DAPT „de-escalation“), sind neue Therapiestrategien, um DAPT-bedingte Blutungen zu reduzieren. Mehrere Studien haben in den vergangenen Jahren deren klinischen Nutzen gegenüber der Standardtherapie gezeigt. Es fehlt

jedoch noch an randomisiert-kontrollierten Langzeitdaten, bevor derartige Therapieregime in zukünftige Leitlinien integriert werden können.

Schlüsselwörter: verkürzte duale Antiplättchentherapie („short“-DAPT), Deeskalation, Perkutane Koronarintervention (PCI)

Abstract: Shortening DAPT after PCI – a new therapeutic strategy. Dual antiplatelet therapy (DAPT) is associated with an increased risk of bleeding. New therapeutic strategies aim to prevent DAPT-

related bleeding complications, including shortening DAPT and early P2Y₁₂-inhibitor monotherapy or de-escalating from potent P2Y₁₂-inhibitors to clopidogrel. Several studies have shown their clinical benefit over standard DAPT in recent years. However, long-term randomized-controlled data are needed before these strategies can be recommended in future guidelines. *J Kardiol* 2022; 29 (5–6): 154–8.

Key words: shortened dual antiplatelet therapy (short DAPT), de-escalation, percutaneous coronary intervention (PCI)

■ Einleitung

Die leitliniengerechte, antithrombotische Sekundärprävention nach perkutaner Koronarintervention (PCI) ist eine duale Antiplättchentherapie (dual antiplatelet therapy, DAPT), bestehend aus Aspirin und einem P2Y₁₂-Hemmer [1]. Beim akuten Koronarsyndrom (ACS) wird nach PCI eine DAPT mit Prasugrel oder Ticagrelor für 12 Monate empfohlen (Evidenz IA). Beim chronischen Koronarsyndrom (CCS) wird meistens Clopidogrel in Kombination mit Aspirin für 6 Monate bevorzugt (Evidenz IA). In bestimmten Fällen mit hohem Ischämierisiko (komplexe Koronaranatomie, Einsatz mehrerer Stents) kann die DAPT sogar verlängert werden [1–3]. Die Festlegung der Dauer der DAPT soll unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos mittels entsprechender Risiko-Scores (z. B. PRECISE-DAPT-Score) erfolgen [4]. Die DAPT endet mit dem Absetzen des P2Y₁₂-Hemmers, Aspirin wird danach in aller Regel als Monotherapie lebenslang weiter verabreicht [3].

Die DAPT ist, je länger sie durchgeführt wird, mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, insbesondere, wenn die potenteren P2Y₁₂-Hemmer Ticagrelor oder Prasugrel zum Einsatz kommen [4, 5]. Da ischämische Ereignisse vor allem in den ersten 1–3 Monaten nach PCI auftreten, wird die DAPT in diesem Zeitraum als essenziell angesehen [6]. In bestimmten Fällen mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko kann die DAPT aber bis auf 1 Monat verkürzt werden [1].

Um DAPT-bedingte Blutungen zu reduzieren, wurden in den vergangenen Jahren diverse Therapiestrategien entwe-

der durch eine Verkürzung der DAPT-Dauer und frühzeitige Fortsetzung mit einer P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie („short“-DAPT) oder aber durch einen Umstieg von einem stärkeren P2Y₁₂-Hemmer auf Clopidogrel bei Beibehaltung der vorgegebenen DAPT-Dauer („de-escalation“ Strategie) getestet. Beide Strategien (Abb. 1, 2) werden in dieser Übersichtsarbeit dargelegt und diskutiert.

■ „short-DAPT“: Verkürzung der DAPT-Dauer und frühzeitige Fortsetzung einer P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie

In den vergangenen Jahren haben groß angelegte, randomisierte, kontrollierte Studien die Wirksamkeit und Sicherheit einer verkürzten DAPT, gefolgt von einer P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie (Clopidogrel oder Ticagrelor), bei ACS- und CCS-Patienten nach PCI untersucht [7–11]. Drei rezente Meta-Analysen haben gezeigt, dass das Absetzen von Aspirin zugunsten einer Clopidogrel- oder Ticagrelor-Monotherapie nach 1–3-monatiger DAPT im Vergleich zur Standard-DAPT das Blutungsrisiko reduziert, ohne die Zahl an schweren kardiovaskulären Ereignissen zu erhöhen [12–14].

Die **SMART-CHOICE-Studie** untersuchte eine 3-monatige DAPT mit Clopidogrel und anschließender Monotherapie vorwiegend an CCS-Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Nach 12 Monaten zeigte sich eine Nichtunterlegenheit der „short“-DAPT gegenüber der Standardtherapie in Bezug auf ischämische Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) (95%-CI: $-\infty$ –1,3 %, $p = 0,007$). Schwere Blutungen (BARC-Typ 2–5) traten in der „short“-DAPT-Gruppe signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe (HR = 0,58, 95%-CI: 0,36–0,92, $p = 0,02$) [8]. In **STOPDAPT-2** war eine 1-monatige Clopidogrel-basierte DAPT gefolgt von einer Clopidogrel-Monotherapie bei mehrheitlich stabilen Patienten hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, Insult, Stent-Thrombose, schwere oder leichte Blutungen) der Standard-DAPT überlegen (HR = 0,64, 95%-CI: 0,42–0,98, $p = 0,04$) [7].

Eingelangt und angenommen am 19.04.2022

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien, Österreich, dem ²Department of Cardiology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), Amsterdam, Niederlande, und der

³Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. Marie Muthspiel, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: marie_muthspiel@hotmail.com

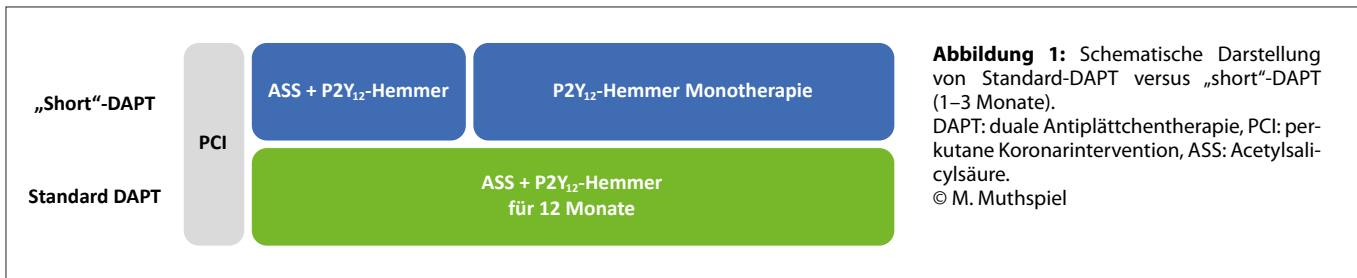


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Standard-DAPT versus „short“-DAPT (1–3 Monate). DAPT: duale Antiplättchentherapie, PCI: perkutane Koronarintervention, ASS: Acetylsalicylsäure. © M. Muthspiel

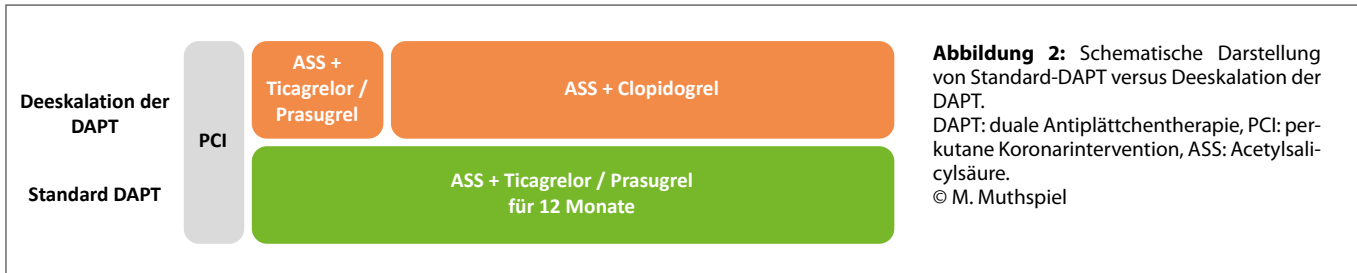


Abbildung 2: Schematische Darstellung von Standard-DAPT versus Deeskalation der DAPT. DAPT: duale Antiplättchentherapie, PCI: perkutane Koronarintervention, ASS: Acetylsalicylsäure. © M. Muthspiel

Die **STOPDAPT-2-ACS-Studie** zeigte jedoch, dass eine frühe Clopidogrel-Monotherapie nach ACS keine optimale Strategie ist. Eine 1-monatige Clopidogrel-basierte DAPT gefolgt von einer Clopidogrel-Monotherapie führte bei ACS-Patienten zu einem nicht signifikanten, aber deutlichen Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse (HR = 1,50, 95%-CI: 0,99–2,26) [15]. Die **MASTER-DAPT-Studie** ergab, dass die Verkürzung der DAPT auf 1 Monat bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Blutungen) sowie auf ischämische Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) einer 3-monatigen DAPT nicht unterlegen war (95%-CI: –1,80–1,33; 95%-CI: –1,29–1,51; $p < 0,001$). In der „short“-DAPT-Gruppe kam es zu geringeren Blutungsraten im Vergleich zur Kontrollgruppe (95%-CI: –4,40 bis –1,24; $p < 0,001$) [16].

Die **GLOBAL LEADERS-, TWILIGHT- und TICO-Studien** untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Ticagrelor-basierten „short“-DAPT an Patienten mit normalem Blutungsrisiko [9, 10, 17], wobei in TICO ausschließlich ACS-Patienten inkludiert wurden [17]. Die GLOBAL-LEADERS-Studie randomisierte 15.996 ACS- und CCS-Patienten zu 2 unterschiedlichen Therapieregimen. Die „short“-DAPT-Gruppe erhielt eine 1-monatige DAPT, gefolgt von einer Ticagrelor-Monotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt eine Ticagrelor- (ACS-) bzw. Clopidogrel-basierte DAPT (CCS) für 12 Monate, gefolgt von einer Aspirin-Monotherapie. Die Studie verfehlte allerdings ihren primären ischämischen Endpunkt (Tod oder Myokardinfarkt) nach 24 Monaten (RR = 0,87, 95%-CI: 0,75–1,01, $p = 0,073$). Die Zahl der Blutungsereignisse (BARC-Blutungen Typ 3,5) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (RR = 0,97, 95%-CI 0,78–1,20, $p = 0,77$) [9]. Die TICO-Studie zeigte auch an ACS-Patienten, dass eine 3-monatige „short“-DAPT und eine darauf folgende P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie zu einer Reduktion schwerer Blutungen (HR = 0,56, 95%-CI: 0,34–0,91, $p = 0,02$) ohne Anstieg ischämischer Ereignisse führt (HR = 0,69, 95%-CI: 0,45–1,06, $p = 0,09$) [17]. Die TWILIGHT-Studie konnte belegen, dass eine 3-monatige Ticagrelor-basierte DAPT mit anschließender Monotherapie der Standardtherapie hinsichtlich schwerer Blutungen (BARC-Typ 2,3,5) überlegen war (HR = 0,56, 95%-CI: 0,45–0,68; $p < 0,001$), ohne die Zahl

ischämischer Ereignisse zu erhöhen (HR = 0,99, 95%-CI: 0,78–1,25, $p = n. s.$) [10]. Mehrere prä-spezifizierte *Post-hoc*-Analysen der TWILIGHT-Studie (Geschlechtsunterschiede, ACS-Patienten, komplexe Interventionen, Diabetiker u. a. m.) zeigten ein vergleichbares Ergebnis wie die Hauptstudie.

Es ist somit zusammenfassend erwiesen, dass eine frühzeitige P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie 1–3 Monate nach PCI eine neue Strategie zur Reduktion des Blutungsrisikos ohne negative Auswirkung auf ischämische Ereignisse ist. Die STOP-DAPT-2-ACS-Studie wirft jedoch die Frage auf, ob die Beendigung der DAPT nach 1 Monat bei ACS-Patienten zu früh sein kann, wenn der schwächer wirksame P2Y₁₂-Inhibitor Clopidogrel als Monotherapie zum Einsatz kommt [15]. Es fehlen allerdings derzeit noch Daten, die über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten hinausgehen [14].

Abschließend möchten wir noch auf die koreanische **HOST-EXAM-Studie** eingehen, deren Ergebnisse den klinischen Nutzen der Aspirin-Monotherapie nach Beendigung der DAPT in Frage stellten. Über 5000 symptomfreie Patienten nach PCI erhielten nach 6–18 Monaten DAPT eine Aspirin- oder Clopidogrel-Monotherapie in Standarddosis. Dies führte nach 24 Monaten zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten „net clinical“ Endpunkts (aus Tod, Myokardinfarkt, Insult, ACS-Hospitalisierung und BARC-Blutungen Typ 2–5) in der Clopidogrel-Gruppe gegenüber der Aspirin-Gruppe (HR = 0,73, 95%-CI: 0,59–0,90; $p = 0,0035$).

Der klinische Nutzen einer verkürzten DAPT und frühzeitiger P2Y₁₂-Hemmer-Monotherapie mit Prasugrel ist noch nicht ausreichend untersucht [14]. In der **ASET-Studie** wurde an 202 stabilen CCS-Patienten mit geringem Ischämierisiko eine Prasugrel-Monotherapie (60 mg „loading dose“, gefolgt von 10 mg/Tag) nach PCI untersucht. Vorbehandelt bis zur PCI waren Patienten mit einer DAPT bestehend aus Aspirin und Clopidogrel. Nach 3 Monaten kam es zu keiner Stent-Thrombose (primärer Endpunkt) und nur einer tödlichen intrakraniellen Blutung 6 h nach PCI [18]. Weitere Daten zu einer Prasugrel-basierten „short“-DAPT werden in der ASET-JAPAN- (NCT 05117866) Studie erwartet [14].

■ Deeskalation der DAPT: Frühzeitiger Umstieg von einem potenten P2Y₁₂-Hemmer auf Clopidogrel

Prasugrel hat ein höheres Blutungsrisiko als Clopidogrel, insbesondere in der Phase der Erhaltungstherapie [19]. In der klinischen Praxis wird schon seit längerer Zeit bei bis zu 28 % der ACS-Patienten nach PCI die DAPT von einem potenten P2Y₁₂-Hemmer innerhalb der ersten 12 Monate auf Clopidogrel umgestellt. Gründe sind vorwiegend Blutungsereignisse und ökonomische Faktoren [20]. Daten, die die Sicherheit dieser Strategie rechtfertigen, waren lange limitiert. In den vergangenen Jahren haben 2 groß angelegte, randomisiert-kontrollierte Studien die Deeskalation der DAPT an einer großen Anzahl von Patienten untersucht [21, 22].

Die monozentrische **TOPIC-Studie** untersuchte erstmals an einer kleinen Anzahl (n = 646) von ACS-Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Clopidogrel-basierten DAPT nach PCI. Die Umstellung auf Clopidogrel erfolgte in der Experimentalgruppe 1 Monat nach PCI ohne Kontrolle durch eine Plättchenfunktionstestung (PFT) oder *CYP2C19*-Genotypisierung. Die Kontrollgruppe erhielt eine DAPT mit Prasugrel oder Ticagrelor für 12 Monate. In der Deeskalationsgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutungsrisikos (BARC ≥ 2) bei gleichbleibender Rate an ischämischen Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR = 0,30, 95 %-CI: 0,18–0,50; p < 0,01) [23].

Die Deeskalation einer Ticagrelor-basierten DAPT 1 Monat nach PCI wurde in der südkoreanischen **TALOS-AMI-Studie** an 2697 randomisierten Patienten untersucht. In der Deeskalationsgruppe mit Clopidogrel-basierter DAPT wurde der primär kombinierte Endpunkt (bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Insult sowie BARC-Typ-2,3,5-Blutungen) signifikant seltener erreicht als in der Kontrollgruppe (HR = 0,55; 95 %-CI: 0,40–0,76, p = 0,0001). Die Anzahl an ischämischen Ereignissen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (HR = 0,69, 95 %-CI: 0,42–1,14, p = 0,15) [24]. Die Gültigkeit dieser Daten für kaukasische Patienten muss allerdings aufgrund der höheren Prävalenz von *CYP2C19*-LOF („loss of function“-) Allelen in ostasiatischen Populationen relativiert werden [25].

Randomisiert-kontrollierte Daten zur Deeskalation der DAPT an kaukasischen ACS-Patienten lieferten die **TROPICAL-ACS-** und **POPULAR-GENETICS-Studien** [21, 22]. In der TROPICAL-ACS-Studie erhielten zunächst alle 2610 ACS-Patienten eine Prasugrel-basierte DAPT in Standarddosis. Sieben Tage nach Entlassung erfolgte eine Umstellung der Patienten in der Interventionsgruppe (n = 1304) auf Clopidogrel 75 mg täglich. Am Tag 14 erfolgte eine Plättchenfunktionstestung (PFT). Ergebnis-adaptiert wurde die Erhaltungstherapie mit Clopidogrel bei „respondern“ fortgesetzt. Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität („low- or non-responder“) wurden wieder auf Prasugrel umgestellt. Nach 12 Monaten erwies sich die Deeskalationsstrategie gegenüber der Standard-DAPT hinsichtlich des primären, kombinierten „net clinical“-Endpunktes (aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie BARC-Blutungen Typ 1–5) als signifikant nicht unterlegen (HR = 0,81, 95 %-CI: 0,62–1,06; p = 0,0004). Die Raten

von Blutungen (BARC-Typ ≥ 2) und ischämischen Ereignissen unterschieden sich trotz einer Tendenz zu weniger Blutungsereignissen in der Deeskalationsgruppe nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (HR = 0,82, 95 %-CI: 0,59–1,13; HR = 0,77, 95 %-CI: 0,48–1,21; p = 0,23) [22].

Die **POPULAR-GENETICS-Studie** untersuchte den Nutzen einer kontrollierten Deeskalation der DAPT auf Basis einer *CYP2C19*-Genotypisierung bei ACS-Patienten nach PCI [21]. In der Deeskalationsgruppe wurden Patienten ohne relevante *CYP2C19*-Varianten, die mit einer verminderten Clopidogrel-Wirkung einhergehen, innerhalb von 3 Tagen nach PCI von einem potenten P2Y₁₂-Hemmer auf Clopidogrel umgestellt, während allelpositive Träger („low- or non-responder“ gegenüber Clopidogrel) weiterhin eine Prasugrel- oder Ticagrelor-basierte DAPT erhielten. Die Kontrollgruppe erhielt die Standardtherapie. Die Ergebnisse zeigten, dass die kontrollierte Umstellung auf Clopidogrel der Standard-DAPT in Bezug auf den primären kombinierten „net clinical“-Endpunkt (aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, PLATO-Major-Blutungen) sowie den ischämischen Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall) nicht unterlegen war (HR = 0,87, 95 %-CI: 0,62–1,21; HR = 0,83, 95 %-CI: 0,53–1,31, p < 0,001). Im Gegensatz zu TROPICAL-ACS führte die kontrollierte Deeskalation zu signifikant niedrigeren Blutungsraten im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR = 0,78, 95 %-CI: 0,61–0,98). Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Zahl an Blutungs- und ischämischen Ereignissen in der Population von POPULAR-GENETICS deutlich niedriger war, als erwartet [21].

In beiden Studien konnte die Nichtunterlegenheit der kontrollierten Deeskalation der DAPT durch Wechsel eines potenteren P2Y₁₂-Hemmers auf Clopidogrel gegenüber der Standardtherapie belegt werden [21, 22]. Auf Basis der Ergebnisse von TROPICAL-ACS enthalten die aktuellen Leitlinien eine Klasse-IIB-Empfehlung für eine Deeskalation der DAPT bei ACS-Patienten, die nicht für eine Therapie mit potenten P2Y₁₂-Hemmern geeignet sind [1, 3]. Die bestehenden Daten rechtfertigen jedoch keine generelle Deeskalationsstrategie für ACS-Patienten nach PCI. Diesbezüglich fehlen randomisiert-kontrollierte Studien im Hinblick auf primäre ischämische Endpunkte [26].

■ Vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel

Kommt Clopidogrel in Kombination mit Aspirin oder als Monotherapie zum Einsatz, muss stets beachtet werden, dass dessen antithrombotische Wirksamkeit durch metabolische und genetische Faktoren interindividuell variieren kann [27, 28].

Die Plättchenfunktionstestung (PFT) und die *CYP2C19*-Genotypisierung ermöglichen die Identifikation von Patienten, deren Ansprechen auf Clopidogrel vermindert sein kann. Der routinemäßige Einsatz dieser Testmethoden wird in den Leitlinien derzeit nicht empfohlen und sollte klinischen Studien vorbehalten sein [3].

Die Deeskalation der DAPT kann auf Basis der klinischen Entscheidung oder ergebnis-adaptiert durch PFT oder *CYP2C19*-Genotypisierung erfolgen. In den aktuellen Leitlinien wird

keine der beiden Strategien bevorzugt. Abhängig von der Verfügbarkeit der genannten Testmethoden und dem individuellen Risikoprofil des Patienten soll das Vorgehen individuell entschieden werden [3]. Die Datenlage zum klinischen Nutzen der ergebnis-adaptierten Deeskalation gegenüber der nicht kontrollierten Deeskalation ist limitiert [26]. Eine rezente Meta-Analyse zeigte allerdings, dass die ergebnisadaptierte Deeskalation mit einer Verringerung der Blutungsereignisse ohne eine Zunahme von ischämischen Ereignissen einherging (RR = 0,81, 95%-CI: 0,68–0,96; p = 0,018). Dabei wurde nicht zwischen den verwendeten Testmethoden unterschieden [29]. Die Aussagekraft der PFT und der *CYP2C19*-Genotypisierung ist durch verschiedene Faktoren begrenzt, die im Folgenden diskutiert werden [26].

CYP2C19-Genotypisierung

Bei Trägern eines LOF-Allels des *CYP2C19*-Gens kommt es zu einer verminderten Metabolisierung der Pro-Drug Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten. Dies führt zu einer Abschwächung der Thrombozytenhemmung infolge erniedrigter Clopidogrel-Plasmaspiegel [25]. Betroffene haben unter Clopidogrel im Vergleich zu Patienten ohne *CYP2C19*-Varianten ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse [28].

In der POPULAR-GENETICS-Studie wurde direkt nach PCI eine *CYP2C19*-Genotypisierung durchgeführt. Die Patienten wurden dabei auf das Vorhandensein von *CYP2C19**2 und *3-Allelen getestet. Allelpositive Träger konnten somit vor Etablierung der Clopidogrel-Therapie identifiziert und auf einen potenten P2Y₁₂-Hemmer eingestellt werden [21]. Durch die Genotypisierung kann im Gegensatz zur PFT ein mehrfaches Umstellen der Medikation vermieden werden.

Neben genetischen Varianten kann die Wirksamkeit von Clopidogrel durch weitere intrinsische und extrinsische Faktoren beeinträchtigt sein. Ein erhöhter BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) und das Vorliegen eines Diabetes mellitus sind Risikofaktoren für eine erhöhte Thrombozytenreaktivität unter Clopidogrel [30]. Zusätzlich beeinflussen das Ausmaß der gastrointestinalen Resorption und die individuelle Therapieadhärenz die Wirksamkeit von Arzneimitteln [26]. Viele andere Pharmaka werden ebenfalls über das *CYP2C19*-System metabolisiert [25]. Arzneimittelinteraktionen können die Wirksamkeit von Clopidogrel abschwächen [31]. Diese individuellen, hoch variablen Faktoren werden durch die *CYP2C19*-Genotypisierung nicht erfasst.

Plättchenfunktionstestung (PFT)

Zur Messung der Thrombozytenreaktivität existieren verschiedene, verifizierte Testmethoden (VerifyNow, Multiplate, VASP, TEG platelet mapping) [26]. Die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Testmethoden können sich stark unterscheiden [32]. Dies erschwert den Vergleich von Daten aus Studien mit unterschiedlichen Testmethoden.

In TROPICAL-ACS wurde das Ansprechen auf Clopidogrel durch eine Messung der Plättchenfunktion mittels Multiplate-Analyser an Tag 14 überprüft. Im Anschluss wurden Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität (HPR) (n = 511, 39 %) wieder auf einen potenten P2Y₁₂-Hemmer umgestellt [22]. Durch die PFT kann im Vergleich zur *CYP2C19*-Genotypisie-

Tabelle 1: Vor- und Nachteile von Plättchenfunktionstests versus *CYP2C19*-Genotypisierung. PFT: Plättchenfunktionstest („Platelet Function Testing“). Erstellt nach [26].

	PFT	<i>CYP2C19</i> -Genotypisierung
Einfache Durchführbarkeit	✓	✓
Verfügbarkeit verschiedener Assays	✓	✓
Keine Variabilität zwischen einzelnen Assays	–	✓
Keine Variabilität im zeitlichen Verlauf	–	✓
Berücksichtigung nicht-genetischer Faktoren	✓	–
Direkte Aussage über das Therapieansprechen	✓	–
Durchführung vor Therapiebeginn möglich	–	✓

rung eine direkte Aussage über das Therapieansprechen des jeweiligen Patienten getroffen werden. Die Testung kann jedoch erst nach Etablierung der Clopidogrel-Therapie durchgeführt werden und erfordert gegebenenfalls ein mehrfaches Umstellen der Medikation [21]. Dies könnte die Therapieadhärenz der Patienten verschlechtern.

Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung der PFT ist nicht bekannt [26]. Freynhofer et al. zeigten in einer TROPICAL-ACS-Substudie, dass die Thrombozytenreaktivität unter Clopidogrel zirkadianen Schwankungen mit einem Maximum am Ende des Dosierungsintervalls (5–10 Uhr morgens) unterlag. Die Messungen wurden mit dem Multiplate-Analyser durchgeführt. Klinische Auswirkungen der gemessenen Unterschiede wurden nicht untersucht [33]. Eine einmalige Messung repräsentiert lediglich einen Status quo des Therapieansprechens [26]. Wie bereits erwähnt, kann die Thrombozytenreaktivität durch intrinsische und extrinsische Faktoren stark variieren. Es kann daher die Frage gestellt werden, ob die PFT im Verlauf der Therapie wiederholt werden sollte.

Zusammenfassend lässt die aktuelle Datenlage keine Priorisierung eines bestimmten Testverfahrens zu. Tabelle 1 enthält einen Überblick der jeweiligen Vor- und Nachteile der genannten Methoden. Diese sollten, wie in den Leitlinien empfohlen, neben dem Risikoprofil des Patienten und der lokalen Expertise, im Einzelfall berücksichtigt werden [3].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Eine große Anzahl an Studien hat in den vergangenen Jahren den Nutzen der „short“-DAPT zur Blutungsreduktion bei ACS- und CCS-Patienten nach PCI gezeigt [4, 7–10, 17]. Dies könnte möglicherweise in zukünftigen Leitlinien zu einer Empfehlung für ein frühzeitiges Absetzen von ASS bei bestimmten Patienten führen. Es fehlt jedoch derzeit noch an Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit der „short“-DAPT über eine Beobachtungszeitraum von mehr als 12 Monaten untersuchen [14]. Die südkoreanische **A-CLOSE-Studie** (NCT 03947229) untersucht derzeit eine Ticagrelor-Monotherapie im Vergleich zu einer Ticagrelor-basierten DAPT an Hochrisikopatienten direkt nach PCI über 24 Monate. **T-PASS** (NCT 03797651) untersucht eine Ticagrelor-basierte DAPT gefolgt von einer Monotherapie innerhalb eines Monats. Daten zur „short“-DAPT mit Prasugrel werden 2023 in der japanischen **ASET-JAPAN-** (NCT 05117866) Studie erwartet [14].

Eine frühzeitige Deeskalation der DAPT auf Clopidogrel wird in der klinischen Praxis bei ACS-Patienten bereits relativ häufig durchgeführt [20]. Erste randomisiert-kontrollierte Studien haben gezeigt, dass dies eine mögliche Strategie zur Reduktion des Blutungsrisikos sein kann [21, 22]. Es fehlt jedoch an groß angelegten, randomisiert-kontrollierten Studien, die die Sicherheit dieser Deeskalationsstrategie bei ACS-Patienten gegenüber der leitliniengerechten Standardtherapie hinsichtlich primärer, ischämischer Ereignisse untersuchen [3]. In den nächsten Jahren werden keine derartigen Daten erwartet [26]. Kommt Clopidogrel zum Einsatz, muss stets die individuell unterschiedliche Wirksamkeit berücksichtigt werden.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte der Autoren vorliegen.

Literatur:

- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367.
- Costa F, Van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–34.
- Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015; 350: h1618.
- Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2933–44.
- Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 2414–27.
- Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, et al. Effect of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 2428–37.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018; 392: 940–9.
- Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 2032–42.
- Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021; 397: 2487–96.
- O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y₁₂ inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020; 142: 538–45.
- Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circulation* 2020; 142: 1425–36.
- Verheugt FWA, Huber K, Clemmensen P, Collet JP, Cuisset T, Andreotti F. Platelet P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost*. 2022, in press.
- Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: The STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 407–17.
- Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021; 385: 1643–55.
- Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 2407–16.
- Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, De Martino F, Tinoco J, et al. Aspirin-free prasugrel monotherapy following coronary artery stenting in patients with stable CAD: the ASET pilot study. *JACC* 2020; 13: 2251–62.
- Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction) analysis. *JACC* 2008; 51: 2028–33.
- Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J* 2017; 183: 62–8.
- Claessens DM, Vos GJ, Bergmeijer TO, Hermanides RS, Van't Hof AW, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y₁₂ inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 1621–31.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390: 1747–57.
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3070–8.
- Kim CJ, Park MW, Kim MC, Choo EH, Hwang BH, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2021; 398: 1305–16.
- Moon JY, Franchi F, Rollini F, Rivas Rios JR, Kureti M, et al. Role of genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 151–64.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, et al. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y₁₂ receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Interv* 2019; 12: 1521–37.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–13.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–62.
- Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1470–83.
- Aradi D, Gross L, Trenk D, Geisler T, Merkely B, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 1942–51.
- Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 112–6.
- Helten C, Naguib D, Dannenberg L, Pöhl M, Ayhan A, et al. Platelet function testing: dead or alive. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 984–6.
- Freyenhofer MK, Hein-Rothweiler R, Haller PM, Aradi D, Dezi DA, et al. Diurnal variability of on-treatment platelet reactivity in clopidogrel versus prasugrel treated acute coronary syndrome patients: a pre-specified TROPICAL-ACS sub-study. *Thromb Haemost* 2019; 119: 660–7.

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 182

1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0421/PC-AT-1 02256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

Neue Therapieoptionen zur Lipidkontrolle

C. Engler, A. Tschoner, C. Ebenbichler

Kurzfassung: Atherosklerose ist hauptverantwortlich für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die häufigste Todesursache der Welt. Daran maßgeblich beteiligt sind erhöhte Blutfettwerte. Diese Arbeit soll einen Einblick in die etablierten, neuen und in Entwicklung befindlichen Therapien bieten.

Statine sind die Mittel der Wahl in der Therapie der Hypercholesterinämie. Sie ermöglichen eine signifikante Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) und senken das kardiovaskuläre Risiko (CVR). Ezetimib stellt eine potente Therapieintensivierung in Kombination mit Statinen dar und sorgt für eine zusätzliche Senkung des LDL-C und des CVR. Antikörper gegen PCSK9 sind seit einigen Jahren zugelassen. Die zusätzliche LDL-C-Senkung, die Minimierung des CVR und die gute Verträglichkeit, auch bei statinintoleranten Patienten, hat PCSK9-Inhibitoren etabliert. Mit der Bempedoinsäure wurde 2020 ein neuer Wirkstoff zugelassen. Er senkt LDL-C signifikant und falls die laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie zeigt, dass der Wirkstoff auch das CVR senkt, stellt dieser eine zusätzliche Therapiemöglichkeit dar. Evinacumab zeigte eine signifikante Senkung von LDL-C und Triglyceriden mit einem unbedenklichen Sicherheitsprofil, es stellt eine hochpotente Therapiemöglichkeit für Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie dar. Volanesorsen, ein 2019 für die Behandlung des familiären Chylomikronämie-Syndroms zugelassener Wirkstoff, senkt Triglyceridwerte ebenfalls signifikant. Aufgrund der Nebenwirkungen bedarf es aber engmaschiger Kontrollen. Ende 2020 wurde Inclisiran zugelassen. Es senkt LDL-C bei 2× jährlicher Verabreichung signifikant. Mit der End-

punktstudie ist 2024 zu rechnen. Erhöhtes Lipoprotein(a) ist ein stark verbreiteter Risikofaktor und betrifft 20 % der Weltbevölkerung. Zwei Wirkstoffe zur Behandlung befinden sich in der klinischen Erprobung, welche eine große bestehende Lücke in der Behandlung dieses Risikofaktors schließen könnten.

Kontinuierliche Fortschritte in der Wissenschaft führen zu immer besseren Therapien. In Zukunft wird es Ärzten möglich sein, lipidologische Erkrankungen individueller therapieren und bisher schwer therapierbare Hyperlipidämien besser behandeln zu können.

Schlüsselwörter: Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a)

Abstract: New therapy options for lipid control.

Cardiovascular disease due to atherosclerosis is the most common reason for morbidity and mortality worldwide. Different types of dyslipidemia are the main risk factor for atherosclerosis. This work gives an overview on the established, new and upcoming therapies in the treatment of dyslipidemia.

Statins are the treatment of choice in the therapy of elevated LDL-cholesterol (LDL-C). They enable a significant reduction of LDL-C and the risk for cardiovascular disease (CVD). If therapy targets are not met by monotherapy, ezetimibe is the therapy intensification of choice. It allows an additional decrease of LDL-C and risk for CVD in combination with Statins. PCSK9 antibodies are an approved method

to significantly decrease LDL-C and the risk for CVD. Due to their good tolerability they are a potent option for patients suffering from statin associated muscle symptoms. Bempedoic acid is a recently approved therapy showing significant decrease in LDL-C. Depending on the ongoing cardiovascular outcome trial (CVOT) bempedoic acid could be a new promising therapy for hypercholesterolemia. The antibody evinacumab shows significant decrease of LDL-C and triglycerides. Evinacumab is an additional therapy for patients with severely elevated LDL-C and triglycerides. Volanesorsen, a recently approved therapy for familial chylomicronemia syndrome significantly decreases triglycerides. Due to its side effects, it requires close monitoring of patients. In December 2020 inclisiran was approved. It needs to be administered only twice a year and decreases LDL-C similar to PCSK9 inhibitors. The CVOT results for inclisiran are expected in 2024. Elevated lipoprotein(a) levels are a common risk factor for CVD. Currently two substances are in clinical trials, which could close a significant gap in lipidology.

The constant progress in research leads to improved therapies. This enables more individualized therapies for patients suffering from lipid disorders regarding their therapy goals and potential side effects. Furthermore, conditions that are difficult to treat to date are at the verge of being manageable in the future. **J Kardiol 2022; 29 (5–6): 160–6.**

Key words: dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, LDL-cholesterol, Lipoprotein(a)

■ Einleitung

Mit stetig steigender Tendenz sind Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die Haupttodesursache weltweit [1]. Atherosklerose ist hauptverantwortlich für diese Erkrankungen. Die Hauptursache für Atherosklerose sind Apolipoprotein B- (ApoB) enthaltende Partikel, hauptsächlich Low-Density-Lipoprotein (LDL) [2]. Die Bedeutung des Cholesterins in der Entstehung der Atherosklerose und Therapien wurden im 20. Jahrhundert intensiv beforscht. In den 1970er-Jahren wurde eine Möglichkeit entdeckt, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinsynthese mittels Statinen zu hemmen. Diesen Mechanismus nutzend, wurde 1987 mit Lovastatin das erste LDL-senkende Medikament von der US-Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, und damit die erste effiziente Therapie für Patienten mit Hypercholesterinämie. Bis heute

wurden und werden stetig neue lipidsenkende Therapien weiter- und neuentwickelt und somit Therapiemöglichkeiten für Patienten (Tab. 1).

■ Etablierte Therapieoptionen

Statine

1994 zeigte die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) noch nie erzielte Ergebnisse. Simvastatin senkte das LDL-Cholesterin (LDL-C) um 35 % und zeigte eine relative Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod, für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse und für Bypässe und Interventionen. Diese Studie war die erste, die eine signifikante Senkung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität durch LDL-Senkung zeigen konnte [3]. Statine hemmen die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) [4, 5]. Diese ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der hepatischen Cholesterinsynthese [5–7]. Durch diese Inhibition wird kompensatorisch die Zahl der LDL-Rezeptoren erhöht und damit mehr LDL-C aus der Zirkulation entfernt.

Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS) sind die häufigste Nebenwirkung. Mithilfe des SAMS Clinical Index

Eingelangt am 21.12.2020; angenommen nach Revision am 20.07.2021;
Pre-Publishing online: 26.11.2021

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;
E-Mail: christoph.ebenbichler@i-med.ac.at.

Tabelle 1: Ein Jahrhundert Cholesterinforschung und Medikamentenentwicklung. Erstellt nach [5].

1910	Humane atherosklerotische Plaques beinhalten Cholesterin
1913	Cholesterinreiche Ernährung führt zu Atherosklerose beim Kaninchen
1919	Nicht-tödliche Myokardinfarkte beim Menschen entdeckt
1933	Entdeckung der Produkthemmung in der Cholesterinsynthese
1938	Erstbeschreibung der familiären Hypercholesterinämie
1950	Biosyntheseweg von Cholesterin aufgedeckt
1951	Fetteiche Ernährung erhöht Plasmacholesterinspiegel
1953	Erste Hinweise für Cholesterin als Risikofaktor
1955	LDL als Risikofaktor für KHK erkannt
1973	Entdeckung des LDL-Rezeptors
1976	Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) entdeckt
1981	Statine erhöhen LDL-Rezeptorzahl
1987	Zulassung des ersten Statins
1994	4S – Statine verringern das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität
1997	Sterol regulatory element binding protein- (SREB-) Signalweg geklärt
1998	Entwicklung Ezetimib
2002	Ezetimib zugelassen
2003	Entdeckung PCSK9
2006	Funktion von PCSK9 geklärt
2012	Zulassung von Mipomersen in den USA für homozygote FH
2013	Zulassung von Lomitapid für homozygote FH in der EU
2015	IMPROVE-IT zeigt, dass Ezetimib das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität senkt. Zulassung PCSK9-Inhibitoren in der EU
2017	FOURIER-Studie zeigt Senkung des zusammengesetzten Endzieles
2018	ODYSSEY-Outcome-Studie zeigt Senkung des zusammengesetzten Endzieles
2019	Start der kardiovaskulären Endpunktstudie mit Bempedoinsäure (CLEAR-OUTCOMES) Zulassung von Volanesorsen in der EU
2020	Start der Phase-III-Studie mit Lp(a) ASO (TQJ230) (HORIZON) Start der Phase-II-Studie Lp(a) siRNA (AMG890) Start der Phase-III-Studie mit ApoC3 ASO der dritten Generation (BALANCE) Publikation der Phase-II- und -III-Studien von Evincumab [54, 55] Publikation der Phase-III-Studien von Inclisiran [63, 64] Zulassung der Bempedoinsäure in der EU Zulassung von Inclisiran in der EU

(SAMS-CI) kann abgeschätzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Muskelsymptome des Patienten durch die Statineinnahme verursacht oder verschlechtert wurden [8]. Schwere Nebenwirkungen sind selten. Erhöhte Plasmakonzentrationen steigern die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen, dies ist assoziiert mit Polymorphismen im *SLCO1B1*-Gen, dem leberspezifischen Transporter für Statine [9]. Die hochpotenten Statine Rosuvastatin und Atorvastatin senken das LDL-C um bis zu 50 % und sind derzeit die Mittel der Wahl in der Behandlung der Hypercholesterinämie [10, 11] (Tab. 2).

Ezetimib

Im Jahr 2002 wurde Ezetimib von der FDA zugelassen. Es hemmt die Aufnahme von biliärem und Nahrungscholesterin

am Bürstensaum der Dünndarmenterozyten über das Niemann-Pick C1-like Protein 1, welches als Steroltransporter fungiert und durch Ezetimib inhibiert wird [12]. Die Kombination Simvastatin und Ezetimib senkte das LDL-C zusätzlich um 24 % (Tab. 2). Die IMPROVE-IT-Studie belegte im Jahr 2015, dass Ezetimib, in Kombination mit einem Statin, das Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt signifikant senkt [13]. Ezetimib ist das Mittel der Wahl zur Therapieintensivierung bei Nichterreichen der Zielwerte oder bei Statintoleranz [11].

PCSK9-Inhibitoren

2015 wurden Alirocumab und Evolocumab zugelassen. Beide Wirkstoffe sind humane monoklonale Antikörper gegen Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). PCSK9 sorgt im physiologischen Zustand dafür, dass der LDL-Rezeptor nach der Bindung und Endozytose abgebaut wird. Durch Neutralisierung von PCSK9 mittels Antikörper wird der Rezeptor nicht abgebaut und rezirkuliert bis zu über 100×. Die Rezeptorgesamtzahl nimmt zu und es wird mehr LDL-C aus dem Kreislauf aufgenommen (Abb. 1) [14].

Zwei kardiovaskuläre Endpunktstudien – ODYSSEY Outcomes (Alirocumab) und FOURIER (Evolocumab) – zeigten, dass PCSK9-Inhibitoren zusätzlich zu einer bestehenden hochpotenten und hochdosierten Statintherapie eine weitere LDL-Senkung um etwa 50 % ermöglichen (Tab. 2). Beide Studien bedienten sich eines kombinierten Endpunktes. Dieser setzte sich aus Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisierung und kardiovaskulärem Tod zusammen. Der kombinierte Endpunkt der Studien wurde um 15 % gesenkt. Alirocumab senkt das Risiko für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse. Evolocumab senkt das Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfall und koronare Revaskularisationen [15, 16].

Bei Nichterreichen des Therapiezieles unter hochpotenter Statin- und Ezetimibtherapie sind PCSK9-Inhibitoren indiziert. Genauso stellen sie die Therapie der Wahl bei statinintoleranten Patienten dar, welche unter Ezetimibtherapie das Therapieziel nicht erreichen und bei Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH), die mit oraler Therapie das LDL-Ziel nicht erreichen [11].

Lomitapid

Lomitapid senkt LDL-C durch Interaktion mit dem mikrosomalen Lipidtransferprotein (MTP). Dies verringert die ApoB-Produktion (Abb. 1). Lomitapid senkt das LDL-C um 50 %. Aufgrund des Wirkmechanismus kann es zu Steatosen kommen (Tab. 2). Lomitapid ist in Europa zur Behandlung der homozygoten und der schweren heterozygoten FH zugelassen. Durch das Nebenwirkungsprofil, die hohen Kosten und die eingeschränkte Indikation ist die Anwendung begrenzt [11, 17–21].

Fibrate

Fibrate hemmen die Cholesterinsynthese, erhöhen die Lipoproteinlipaseaktivität und den Fettsäureabbau. Fibrate senken Triglyzeride um bis zu 50 %, die LDL-C-Reduktion liegt unter 20 % und die HDL-C-Erhöhung ist < 20 % [11] (Tab. 2). Die Studienlage bezüglich Reduktion des kardiovaskulären Ri-

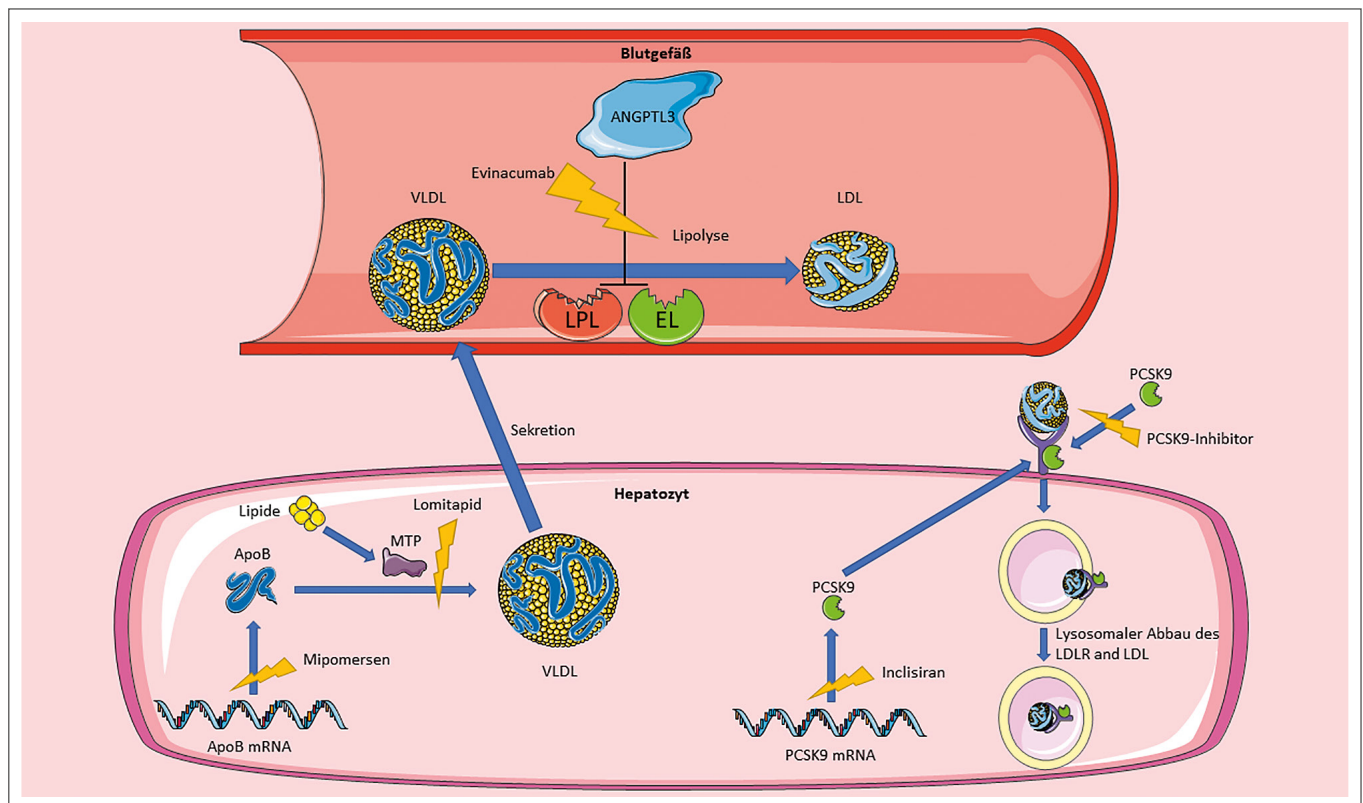


Abbildung 1: Von der Mutation zur Therapie.

Loss-of-function- (LOF-) Mutationen in den Genen von Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3), mikrosomalen Lipidtransferprotein (MTP) und Apolipoprotein B (ApoB) führen zu stark erniedrigten Low-Density-Lipoprotein- (LDL-) Spiegeln. Die Entdeckung dieser Mutationen führte zur Entwicklung von mehreren lipidsenkenden Therapien.

LDL-Rezeptoren (LDLR) sitzen auf der Zelloberfläche der Hepatozyten. Sie binden LDL-Partikel durch Interaktion mit ApoB. Bindet PCSK9 vor der Endozytose bereits an den LDLR, dann wird der LDLR lysosomal abgebaut. Inhibition von PCSK9, mittels humaner monoklonaler Antikörper oder Inclisiran, führt dazu, dass die LDLR öfters rezirkulieren und mehr LDL abbauen [14]. Die Lipoproteinlipase (LPL) und die endotheliale Lipase (EL) hydrolysieren Lipoproteine. ANGPTL3 inhibiert LPL und EL und hemmt damit die Hydrolyse von Lipoproteinen. Evinacumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, inhibiert ANGPTL3, dies führt zu einer gesteigerten Hydrolyse von Lipoproteinen und damit einer signifikanten Verringerung von Plasmacholesterin und -triglyceriden [49, 50]. ApoB ist das wichtigste Apolipoprotein von LDL. Patienten mit LOF-Mutationen im ApoB- und MTP-Gen produzieren sehr wenig bis gar kein ApoB und LDL [48]. Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches die mRNA von ApoB als Ziel hat und somit die Produktion von ApoB inhibiert. Lomitapid ist ein niedermolekulares Arzneimittel, welches den Transport von Lipiden auf MTP inhibiert und damit die Bildung von Very-Low-Density-Lipoprotein, dem Vorläufer von LDL, inhibiert [57].

Diese Abbildung wurde mit der Hilfe von Servier Medical Art erstellt (<https://smart.servier.com/>). Servier Medical Art by Servier steht unter der Creative Commons Attribution 3.0-unported-Lizenz.

sikos durch Fibrate ist unklar [11]. Eine Studie konnte eine Risikoreduktion belegen, andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen [11, 22–27]. Meta-Analysen der Fibratstudien zeigten eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit hohen Triglyzerid- und niedrigen HDL-C-Werten, jedoch keine Reduktion der Mortalität oder Morbidität [11, 28–32].

Omega-3-Fettsäuren

Die Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) können in hohen pharmakologischen Dosen (2–4 g/Tag) Lipide und Lipoproteine beeinflussen. Der Mechanismus hinter diesen Veränderungen ist ungeklärt [11]. Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie kam es bei der Anwendung von EPA zu einer bis zu 45%igen Reduktion der Serumtriglyzeride (Tab. 2). Studien mit Omega-3-Fettsäuren zeigen jedoch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Eine große randomisierte Studie mit hohen EPA-Dosen zeigte eine relative Risikoreduktion von 25 % für das Auftreten des zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes [33]. Studien mit niedrigeren Dosen oder einer Kombination aus EPA und DHA konnten dies jedoch nicht bestätigen [34–36].

■ Neue und zukünftige Therapieoptionen

Bempedoinsäure

Bempedoinsäure inhibiert die hepatische ATP-Citrat-Lyase, ein Enzym der Cholesterinsynthese. Vergleichbar mit den Statinen wird kompensatorisch die LDL-Rezeptorzahl erhöht und somit mehr Cholesterin aus der Zirkulation entfernt (Tab. 2). Bempedoinsäure ist eine Prodrug und wird durch Very long-chain acyl-CoA Synthetase-1 aktiviert, dieses Enzym kommt im Skelettmuskel nicht vor [37].

Bempedoinsäure wurde sowohl in statintoleranten als auch statinintoleranten Probanden getestet [38–42]. Bei statinintoleranten Probanden wurde LDL-C um über 21 % gesenkt, in Kombination mit Statinen ergab sich eine zusätzliche LDL-C-Senkung von 15–24 % und in Kombination mit Ezetimib eine 48%ige Senkung [38–42] (Tab. 3). Laut einer Meta-Analyse senkt Bempedoinsäure das LDL-C um 16 % [43]. Das Auftreten von Muskelbeschwerden unterschied sich nicht zwischen der Bempedoinsäure- und Placebogruppe [38–40, 42]. In den Studien zeigte sich, dass die Einnahme von Bempedoinsäure zu einem geringen Anstieg der Harnsäure führen kann und das Auftreten von Gicht begünstigt. Stärker betroffen waren

Tabelle 2: Die wichtigsten lipidmodifizierenden Therapeutika und deren Auswirkung auf LDL-C, HDL-C, TG und Lp(a). Die angegebene Senkung in Prozent gilt für die Wirkstoffe als Monotherapie. © C. Engler et al.

		LDL-C	HDL-C	TG	Lp(a)	
Statine*	Hemmung der HMG-CoA- Reduktase und Erhöhung der LDLR-Zahl.	↓50 %	↑1–10 %	↓10–20 %	↓11–24 %	[4, 5, 11, 68]
Ezetimib	Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption durch Inhibition von NPC1L1.	↓15–22 %	↑3 %	↓8 %	↓7 %	[11, 13, 68]
PCSK9-i	Neutralisierung von PCSK9 führt zur Erhöhung der LDLR-Zahl.	↓60 %	↑9 %	↓26 %	↓20–27 %	[14–16, 68]
Lomitapid	MTP-Inhibition verhindert die Produktion von VLDL und Chylomikronen.	↓50 %	↓10 %	↓30–45 %	n. s.	[17, 18, 57]
Fibrate	PPAR- α -Agonisten: Hemmt die Cholesterinsynthese, erhöht die LPL-Aktivität und den Fettsäureabbau.	↓≤ 20 %	↑≤ 20 %	↓50 %	↓13–39 %	[11, 68]
PUFA**	Mechanismus unklar. Interaktionen zwischen PUFA und PPAR werden vermutet.	↑1–23 %	↑3–9 %	↓14–45 %	n. a.	[11, 35, 69]
Bempedoin-säure	Inhibition der ATP-Citrat-Lyase mit kompensatorischer Erhöhung der LDLR-Zahl.	↓15–24 %	↓4–7 %	n. s.	n. a.	[38–43]
Inclisiran	siRNA-Präparat, welches die mRNA von PCSK9 bindet und inaktiviert und somit die Produktion von PCSK9 unterbindet.	↓48–52 %	↑5–6 %	↓7–12 %	↓17–26 %	[63, 64, 68]
Volanesorsen	Bindet und inaktiviert die mRNA von ApoC3.	↑136 %	↑46–80 %	↓66–77 %	n. a.	[58, 59]
Evinacumab	Monoklonaler Antikörper, welcher ANGPTL3 bindet und inaktiviert.	↓47–56 %	↓30 %	↓55 %	↓15–16 %	[54, 55, 68]
Pelacarsen	ASO, welches die mRNA von Apo(a) inaktiviert und somit die Produktion von Lp(a) inhibiert.	n. a.	n. a.	n. a.	↓80 %	[69]

*Die potenzielle Lipidsenkung variiert stark zwischen den unterschiedlichen Statinen, die hier angegebenen Werte beziehen sich auf eine Therapie mit hochpotenten Statinen (Atorvastatin, Rosuvastatin). **Die Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf den Lipidstoffwechsel sind stark abhängig von der verwendeten Dosis und von den verwendeten Fettsäuren.

ApoB: Apolipoprotein B; ApoC3: Apolipoprotein C3; ASO: Antisense-Oligonukleotid; HDLC: High-density Lipoprotein Cholesterin; HMG-CoA-Reduktase: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDLC: Lowdensity Lipoprotein Cholesterin; LDLR: Low-density Lipoprotein Rezeptor; LPL: Lipoproteinlipase; mRNA: Messenger Ribonukleinsäure; MTP: Mikrosomales Transferprotein; NPC1L1: Niemann-Pick-C1-like protein 1; PCSKi: Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor; PPAR- α : Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- α ; PUFA: Omega-3-Fettsäuren; siRNA: Small interfering Ribonukleinsäure; TG: Triglyzeride; VLDL: Very-low-density Lipoprotein; n. s.: nicht signifikant; n. a.: nicht angegeben; ↑: Erhöhung der Plasmawerte; ↓: Senkung der Plasmawerte

Patienten, welche bereits Gichtschübe vor Therapiebeginn mit Bempedoinsäure hatten [44, 45].

Bempedoinsäure ist seit 2020 in der EU zugelassen. Die Resultate der kardiovaskulären Endpunktstudie (CLEAR OUTCOMES) werden 2022 erwartet. Bempedoinsäure ist eine effektive Mono- oder Zusatztherapie bei Statinintoleranz und Nichterreichen der Therapieziele.

Von der Mutation zur Therapie

Die Entdeckung von Patienten mit vererbten stark erniedrigten LDL-C-Spiegeln ermöglichte die Entwicklung neuer Therapeutika. Loss-of-Function (LOF)-Mutationen im PCSK9-, MTP-, ApoB- und Angiopoietin-like Protein 3- (ANGPTL3-) Gen verursachen niedrige LDL-C-Spiegel. Sie sind charakterisiert durch ApoB und LDL-C unter der fünften Perzentile für Alter und Geschlecht und daher einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [46–48]. Im Gegensatz zu Patienten mit LOF im PCSK9- oder ANGPTL3-Gen zeigen Patienten mit LOF im ApoB- oder MTP-Gen ein erhöhtes Steatoserisiko [48].

Evinacumab

Die Lipoproteinlipase (LPL) und die endotheliale Lipase (EL) sind gefäßständige Proteine. Sie binden und hydrolysieren Li-

poproteine. ANGPTL3 inaktiviert LPL und EL und verhindert somit die Hydrolyse von Lipoproteinen [49–51]. LOF-Mutationen im ANGPTL3-Gen sind assoziiert mit erniedrigtem LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden [52, 53] (Abb. 1).

Evinacumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen ANGPTL3, führt zu einer signifikanten Senkung von LDL-C und Triglyzeriden [49]. In klinischen Studien führt Evinacumab bei Patienten mit homozygoter FH mit Standard of Care-Therapie zu einer zusätzlichen Senkung des LDL-C um 47,1 % (Tab. 2). Diese ausgezeichnete Senkung wird auch bei Patienten mit Mutationen im LDL-Rezeptor erzielt. FH wird zu 80 % durch LDL-Rezeptormutationen verursacht. Bei Patienten mit refraktärer Hypercholesterinämie führt Evinacumab zu einer weiteren Senkung von mehr als 50 % bei maximaler Dosierung [54, 55]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Evinacumab in der Zukunft eine hochpotente Therapieoption in der Behandlung von Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie werden kann. 2020 erhielt Evinacumab in der EU und den USA die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit homozygoter FH.

RNA-Interferenz-Therapeutika in der Lipidologie

Antisense Oligonukleotide- (ASO-) Therapeutika bestehen aus modifizierten einzelsträngigen Nukleoditen. In der Zelle

Tabelle 3: Zusammenfassung der Phase-III-Ergebnisse der Bempedoinsäure © C. Engler et al.

Studie	Design	Einschlusskriterien	Dauer (Wochen)	Intervention, gesamte tägliche Dosis	Primäres Hauptziel	Sekundäres Hauptziel
CLEAR HARMONY	MC, OL	ASCVD, HeFH, max. LLT	52 Wochen	BA 180, P	AE	LDL-C (BA –16,5 % vs. P 1,6 %)
CLEAR WISDOM	MC, DB, PC	ASCVD, HeFH, max. LLT, LDL-C > 70 mg/dl	52 Wochen	BA 180, P	LDL-C 12 Wochen (BA –15,1 % vs. P 2,4 %)	LDL-C 24 Wochen (BA –12,1 % vs. P 2,47 %)
CLEAR SERENITY	MC, DB, PC	Primärprävention bei LDL-C > 130 mg/dl, HeFH mit LDL-C < 100 mg/dl	24 Wochen	BA 180, P	LDL-C 12 Wochen (BA –23,6 % vs. P –1,3 %)	
CLEAR TRANQUILITY	MC, DB, PC	LDL-C > 100 mg/dl und Statintoleranz	12 Wochen	BA 180 + E 10, P + E 10	LDL-C 12 Wochen (BA+E –22,5 % vs. P+E 5,0 %)	
Ballantyne et al.	MC, DB, PC	ASCVD, HeFH oder multiple RF mit max. LLT	12 Wochen	BA 180 + E 10, BA 180, E 10, P	LDL-C 12 Wochen (P 1,6 % vs. BA+E –36,2 %, E –23,2 % vs. BA+E –36,2 %, BA –17,2 % vs. BA+E –36,2 %)	
CLEAR OUTCOMES	RC, MC, DB, PC	ASCVD oder hohes CV-Risiko mit LDL-C > 100 mg/dl und Statintoleranz	3,75 Jahre	BA 180, P (14014 Probanden)	CV-Tod, nichtfatale MI, nichtfatale Apoplex, Hospitalisierung wegen instabiler AP oder koronare Revaskularisierung	Lipidparameter (LDL-C, TC, ApoB)

AE: adverse events; ApoB: Apolipoprotein B; ASCVD: Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; BA: Bempedoinsäure; CLEAR: Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-inhibiting Regimen; CV: kardiovaskulär; DB: doppelblind; E: Ezetimib; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density lipoprotein-Cholesterin; LLT: lipid-lowering therapies; MC: multizentrisch; MTS: maximal toleriertes Statin; OL: open label, PC: placebokontrolliert; R: randomisiert; RF: Risikofaktoren; TC: Gesamtcholesterin

binden und inaktivieren ASOs spezifisch die mRNA des Zielproteins. Small interfering RNA- (siRNA-) Präparate sind doppelsträngige modifizierte RNA-Moleküle. Intrazellulär binden sie an das Argonautenprotein des RNA-induced silencing complex (RISC). Im RISC werden die Doppelstränge gespalten und der Leitstrang verbleibt. Über diesen kann hochspezifisch die Ziel-mRNA gebunden und durch das Argonautenprotein abgebaut werden (Tab. 4). Durch beide Methoden wird das Zielprotein, durch den Abbau der mRNA, nicht produziert.

Mipomersen

Mipomersen war das erste ASO in der Behandlung von Hyperlipidämien. In klinischen Studien musste Mipomersen bei etwa 20 % der Patienten wegen hepatischen und anderen Nebenwirkungen abgesetzt werden [19, 56, 57] (Abb. 1). Die Zulassung in den USA erfolgte ausschließlich für die homozygote FH und nur unter strenger Kontrolle der Leberenzyme. In der EU ist Mipomersen nicht zugelassen [11].

Tabelle 4: Hauptcharakteristika von Antisense Oligonukleotiden- (ASO-) und Small-inhibiting-RNA- (siRNA-) Therapie © C. Engler et al.

	ASO	siRNA
Chemische Struktur	einsträngige modifizierte DNA	doppelsträngige modifizierte RNA
Länge der Sequenz	etwa 13–20 Nukleotide	etwa 40–44 Nukleotide
Plasma/Gewebsverteilung	bindet Proteine im Serum, der Zellmembran und intrazellulär	schnelle Exkretion, falls nicht in liposomaler Lösung und mit leberspezifischer funktioneller Gruppe
Zielspezifität	hoch	hoch
m-RNA-Bindungsmechanismus	Watson-Crick-Interaktion	Watson-Crick-Interaktion
Lokalisation der Aktivität	Nukleus und Zytoplasma	Zytoplasma
Zubereitung	Salzlösung	Liposomen, Salzlösung
Leberspezifische funktionelle Gruppe	N-acetylgalactosamine (GalNac)	N-acetylgalactosamine (GalNac)
Aufnahme/Halbwertszeit/Elimination	schnelle Aufnahme, Halbwertszeit im Hepatozyten 2–4 Wochen, Elimination durch Nukleasen	schnelle Aufnahme, Halbwertszeit im Hepatozyten 2–4 Wochen, Elimination durch Nukleasen
Administration	subkutan	subkutan
Dosierungsfrequenz	monatlich	halbjährlich

Volanesorsen

LOF-Mutationen im Apolipoprotein C3- (ApoC3-) Gen führen zu niedrigeren Triglyzerid- (TG-) Spiegeln und reduzieren das Risiko für koronare und kardiovaskuläre Erkrankungen. Volanesorsen, ein ASO der zweiten Generation, hat die mRNA von ApoC3 als Ziel [58]. Bei Patienten mit dem familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) konnte eine Senkung der TG um 77 % erreicht werden (Tab. 2). Dabei traten gehäuft Thrombozytopenie und Reaktionen an der Injektionsstelle auf [59]. Volanesorsen ist zugelassen für die Behandlung des FCS, jedoch nur unter strenger ärztlicher Kontrolle. Ein ASO der dritten Generation, ebenfalls gegen ApoC3, befindet sich in der klinischen Erprobung und zeigte weniger Nebenwirkungen [58].

Inclisiran

Inclisiran ist ein siRNA-Präparat der dritten Generation. Es inhibiert die hepatische Produktion von PCSK9 (Abb. 1). Im Vergleich zu den siRNA-Präparaten der Vorgenerationen wurde bei Inclisiran die molekulare Stabilität der RNA durch Basenmodifikation gestärkt und die Leberspezifität durch die Konjugation mit N-Acetylgalactosamin (GalNAc) stark verbessert [60–62]. Inclisiran wurde im Dezember 2020 in der EU für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämien zugelassen. Es muss lediglich 2× jährlich subkutan verabreicht werden. Der Wirkstoff führt, ähnlich wie die PCSK9-Antikörper, zu einer etwa 50%igen LDL-C-Reduktion bei Patienten unter höchstdosierter Statintherapie mit bestehender koronarer und kardiovaskulärer Erkrankung und bei Patienten mit heterozygoter FH (Tab. 2). Inclisiran verursachte in der ORION-9-Studie (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie) bei 17 % vs 1,7 % Reaktionen an der Injektionsstelle, welche aber zu über 90 % mild verliefen, ansonsten gab es aber keine schwerwiegenden Nebenwirkungen [63]. In den Studien ORION-10 und -11, welche Inclisiran bei ASCVD-Patienten und jenen mit Risikoäquivalenten untersuchten, zeigten sich bei 2,6 % vs. 0,9 % (ORION-10) und 4,7 % vs. 0,5 % (ORION-11) lokale Nebenwirkungen, im Allgemeinen mild und in keinem Fall schwer oder persistierend [64]. Der vordefinierte kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 7,4 % der Patienten mit Inclisiran und bei 10,2 % der Placebogruppe auf [63, 64]. Eine randomisierte kardiovaskuläre Endpunktstudie (ORION-4) begann 2018 mit der Rekrutierung. Der Einschluss von 15.000 Patienten ist geplant. Die ersten Ergebnisse werden 2024 erwartet.

Pelacarsen

Lipoprotein (Lp[a]) ist ein unabhängiger Risikofaktor für koronare und kardiovaskuläre Erkrankungen. 20 % der Bevölkerung haben erhöhtes Lp(a) [65]. Pelacarsen, ein ASO zur Senkung von Lp(a), zeigte Anfang 2020 erste vielversprechende Ergebnisse in einer Phase-II-Studie [66]. Es zeigte eine 80%ige Lp(a)-Senkung, keine Nieren- oder Lebertoxizität und es gab kein gehäuftes Auftreten von Thrombozytopenie und grippeähnlichen Symptomen [66] (Tab. 2). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Harnwegsinfekte, Muskel- und Kopfschmerzen [66]. Die Phase-III-Studie (HORIZON) mit 7680 geplanten Patienten und einem voraussichtlichen Ende 2024 lief 2019 an. Eine Zulassung würde die erste spezifische Therapie von erhöhtem Lp(a) darstellen [21]. Ein weiterer Wirkstoff gegen Lp(a) (Olpasiran

– AMG890) befindet sich momentan in Phase II. Dabei handelt es sich um ein siRNA-Präparat. Mit ersten Ergebnissen ist 2023 zu rechnen [67].

Lipidologische Erkrankungen sind kausal an der Entstehung der weltweit häufigsten Todesursache beteiligt und durch die stetige Zunahme von lebensstilbedingten Zivilisationskrankheiten immer häufiger werdend. Die stetige Forschung und der Fortschritt der Wissenschaft führte in den vergangenen Jahren zu immer besseren Therapien. Zusätzlich wird es Ärzten in naher Zukunft möglich sein, bisher schwer therapierbare lipidologische Erkrankungen, wie die HyperLp(a)ämie und Hypertriglyzeridämie, zu behandeln.

Fragen zum Text

- 1) Welcher Wirkstoff stellt die Therapie der Wahl der Hypercholesterinämie dar?
- 2) Welcher Wirkstoff stellt die Therapie der Wahl bei Patienten mit Statinunverträglichkeit dar?
- 3) Welche Lipoproteinsubfraktion birgt das größte Risiko für die Entstehung von Atherosklerose?

Antworten siehe Seite 178

Interessenkonflikt

ChE: Forschungsstipendien und persönliche Honorare von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, NovoNordisk, Sanofi
AT, CE: keiner.

Literatur:

1. WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019 2019. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (zuletzt gesehen: 05.08.2021).
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
4. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS letters* 1976; 72: 323–6.
5. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161–72.
6. Zetterstrom R. The 1964 Nobel Prize for the discovery of the biosynthesis of cholesterol. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1223–7.
7. Bloch K. The biological synthesis of cholesterol. *Science* 1965; 150: 19–28.
8. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 179–86.
9. Group SC, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLC11B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–99.
10. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2664–72.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
12. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Acad Natl Sci U S A* 2005; 102: 8132–7.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
14. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res* 2018; 122: 1420–38.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.

16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
17. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 148–56.
18. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40–6.
19. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charnig MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
20. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, Chin W, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015; 36: 566–75.
21. Tsimikas S. RNA-targeted therapeutics for lipid disorders. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29: 459–66.
22. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–74.
23. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.
24. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.
25. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
26. Group TBI. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. *Circulation* 1992; 86: 839–48.
27. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139.
28. Chi-kin Ip, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015; 191: 138–48.
29. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014; 349: g4379.
30. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 267–72.
31. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JACC* 2012; 60: 2061–71.
32. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217: 492–8.
33. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.
34. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1540–50.
35. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268–80.
36. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 23–32.
37. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457.
38. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 556–67.
39. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203.
40. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC, et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1928–33.
41. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1780–8.
42. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
43. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1124–35.
44. Ray KK, Bakris GL, Banach M, Catapano A, Duell PB, Mancini G, et al. Effect of bempedoic acid on uric acid and gout in 3621 patients with hypercholesterolemia: pooled analyses from phase 3 trials. *Eur Heart J* 2020; 41.
45. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: A systematic review and meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 clinical studies. *Drug Saf* 2020; 43: 727–36.
46. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220–7.
47. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–72.
48. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–8.
49. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 211–21.
50. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 233–41.
51. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res* 2020; 61: 1271–86.
52. Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasuno H, Fujiwara T, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. *Nature Genetics* 2002; 30: 151–7.
53. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nature Genetics* 2008; 40: 161–9.
54. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evincumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 711–20.
55. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evincumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 2307–19.
56. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and safety of mipomersen: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs* 2019; 79: 751–66.
57. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 129: 1022–32.
58. Alexander VJ, Xia S, Hurh E, Hughes SG, O'Dea L, Geary RS, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J* 2019; 40: 2785–96.
59. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531–42.
60. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, et al. Multivalent N-acetyl-galactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 16958–61.
61. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017; 376: 41–51.
62. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Insights from ORION studies: focus on inclisiran safety. *Cardiovasc Res* 2021; 117: 24–6.
63. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1520–30.
64. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19.
65. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J* 2017; 38: 1553–60.
66. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 244–55.
67. ClinicalTrials.gov. Randomized study to evaluate efficacy, safety, and tolerability of AMG 890 in subjects with elevated Lipoprotein(a) 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270760> (zuletzt gesehen: 05.08.2021).
68. Greco MF, Sirtori CR, Corsini A, Ezhov M, Sampietro T, Ruscica M. Lipoprotein(a) lowering from lipoprotein apheresis to antisense oligonucleotide approach. *J Clin Med* 2020; 9: 2103.
69. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 321–30.

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR

Helfen Sie, folgenschwere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. REPATHA® unterstützt Sie dabei.^{1,2}

bis zu
-75%
LDL-C²



AT-REP-1120-00008

REPATHA® senkt das kardiovaskuläre Risiko durch eine schnelle* und anhaltende LDL-C Reduktion bei Patienten mit sehr hohem Risiko, wie nach einem rezenten MI, die ihr LDL-C Ziel trotz maximal verträglicher Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen.¹⁻⁴



* 55–75% LDL-C Reduktion ab der ersten Woche.² 1. Sabatine MS, et al. Circulation. 2018; 138: 756–66. 2. Aktuelle Repatha® Fachinformation 3. Gencer B et al. JAMA Cardiol. 2020; 5 (8): 1–6. 4. Giugliano RP, et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71. 5. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 111–88. Fachkurzinformation siehe Seite 185

Fallbericht einer Therapie nach dem „pace & ablate“-Konzept mittels Left-Bundle-Branch-Pacing unter Minimal-Fluoroskopie-Technik

M. Derndorfer, H. Pürerfellner, M. Martinek, G. Kollias

Ordensklinikum Linz Elisabethinen

■ Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) stellt die häufigste kardiale Arrhythmie dar und tritt durch ein fortschreitendes Altern der Bevölkerung zunehmend häufig auf [1]. Herzinsuffizienz und VHF sind eng miteinander verbunden, da beide Erkrankungen sowohl Ursache als auch Folgen der jeweils anderen sein können [2]. Kommt es infolge tachykard übergeleiteten Vorhofflimmerns zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz, so spricht man von einer sogenannten „Tachymyopathie“. Aktuelle Guidelines der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) empfehlen hier zur Behandlung – je nach Begleiterkrankungen – eine Rhythmus- (medikamentös, Ablation) oder Frequenzkontrolle, die in therapierefraktären Fällen in Form eines „pace & ablate“-Konzepts mit Implantation eines Herzschrittmachers und nachfolgender Totalablation des AV-Knotens erfolgen kann. Rezente Studiendaten (APAF-CRT)[3] konnten für dieses Therapiekonzept in einem Patientenkollektiv mit permanentem VHF und schlanken QRS-Komplexen nach median 29 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit reiner Pharmakotherapie beweisen, sodass die Studie vorzeitig beendet wurde (Gesamtsterblichkeit nach 2 Jahren 5 % vs. 21 %, nach 4 Jahren 14 % vs. 41 %; HR 0,26, $p = 0,004$).

Seit wenigen Jahren steht in der kardialen Device-Therapie die Option zur Stimulation des spezifischen Reizleitungssystems zur Verfügung (Conduction-System-Pacing [CSP]: HIS-Bündel-Stimulation [HBP], Linksschenkelstimulation [LBBP]). Elektrophysiologische Grundkenntnisse mit entsprechend technischer Basisausstattung sind hierzu erforderlich. Insbesondere bei aufwendigeren Prozeduren können – ähnlich einer CRT-Implantation – lange Fluoroskopiezeiten und eine erhebliche Strahlenbelastung für den Patienten und das implantierende Team entstehen.

■ Fallbericht

Eine mobile und im Alltag selbständige 84-jährige Patientin wurde über unsere Notaufnahme hospitalisiert. Klinisch zeigte sich das Bild einer kardialen Dekompensation mit Beinödem und Pleuraergüssen beidseits; im Aufnahme-EKG fiel tachykard übergeleitetes VHF und Vorhofflattern mit Herzfrequenzen um 130/min auf. Echokardiographisch lag eine leichtgradig reduzierte systolische Linksventrikelfunktion mit einer LVEF um 45 % bei visuell schwer dilatiertem linkem Atrium vor. Anamnestisch war es bereits mehrfach zu kardialen Dekompensationen im persistierenden und tachykard übergeleiteten VHF gekommen; ein Therapieversuch mit Amiodaron hatte im Vorfeld wegen einer ausgeprägten Verlängerung der QTc-Zeit abgebrochen werden müssen.

Es erfolgten primär rekompensierende Maßnahmen in Verbindung mit dem Versuch einer medikamentösen Herzfrequenzkontrolle, die jedoch unter oraler Betablockade und Digitalis nur unzureichend gelang. Aufgrund der Vorgeschichte wurde mit der Patientin die Möglichkeit einer Therapie nach dem „pace & ablate“-Konzept besprochen nach erfolgreicher Rekompensierung auch so umgesetzt.

Die ESC-Pacing-Guidelines [4] schlagen hierfür die Implantation einer RV-Sonde (Indikation IIa), alternativ entweder ein CRT-System oder HBP (beide IIb) vor. Im aktuellen Fall wurde die Entscheidung zur Linksschenkelstimulation getroffen, da hiermit eine weitgehend physiologische Form der Kammererregung möglich ist, üblicherweise exzellente Reizschwellen vorliegen und die Sonde – im Gegensatz zu HBP – fernab des Koch'schen Dreiecks liegt, sodass im Anschluss eine gefahrlose AV-Knoten- (AVN-) Totalablation erfolgen kann und in der Regel keine zusätzliche RV-Backupsonde erforderlich ist.

■ Physiologisches Pacing

Der operative Eingriff erfolgte standardmäßig in tiefer Sedierung und Lokalanästhesie. Nach Einlegen von Schleusen in die V. cephalica sinistra wurde mittels Standard-EP-Katheter fluoroskopiefrei ein rudimentäres 3D-Map mit einem elektroanatomischen Mappingsystem (EAMS) (EnSite NavX, Abbott) der zur Implantation relevanten Strukturen angefertigt (Venae cavae, rechtes Atrium, Klappenebene, Koronarsinus, interventrikuläres Septum [IVS] [Abb. 1]). Anschließend wurden hierin zur besseren Orientierung Positionen mit typischen HIS-Signalen markiert, dann eine vorgeformte CSP-Schleuse (C315, Medtronic) in den RV eingebracht und eine Standard-Schrittmachersonde (3830 SelectSecure, Medtronic) nachgeführt. Die elektrisch leitfähige Sonden-Spitze wurde hierbei im EAMS visualisiert und ohne benötigte Röntgenstrahlung manövriert. Nach Heranführen des Equipments an das rechtsseitige, proximale IVS konnte durch unipolare Stimulation eine geeignete Implantationsstelle bestätigt („notching“) und die Sonde unter Impedanz-Monitoring tief im IVS verankert werden. Dabei konnten typischerweise sogenannte „fixation beats“ als Zeichen der Penetration des IVS dokumentiert werden, die mit zunehmender Tiefe des Einschraubens die anschließend stimulierte QRS-Morphologie widerspiegeln (Abb. 1). Unter Stimulation über die Sonde konnte eine zunehmende schlanke RSB-Morphologie nach Erreichen des Linksschenkels beobachtet werden, die mit einer gewünschten Verkürzung der linksventrikulären Aktivierungszeit (LVAT) bzw. des sogenannten R-wave-Peak-Time-Kriteriums in Ableitung V_6 (V_6 -RWPT), beide als Zeichen einer raschen Erregung des linksventrikulären Myokards, einherging. Es gelang der

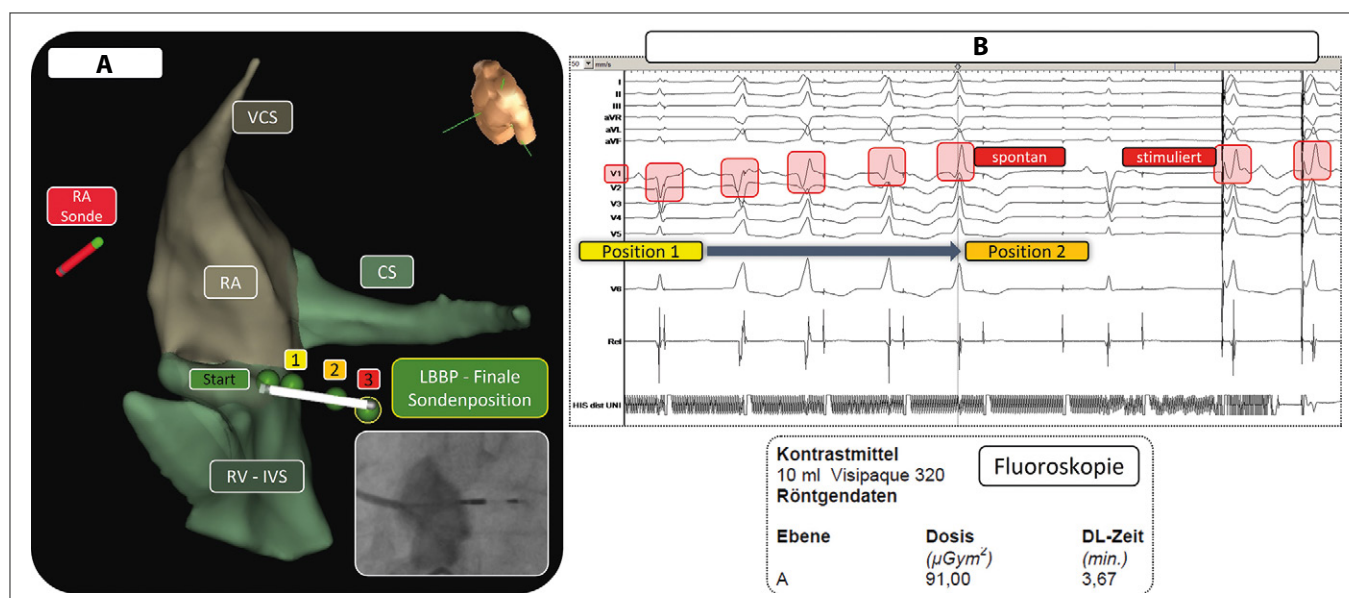


Abbildung 1: (A) 3D-Map; (B): Fixation-Beats beim Schraubvorgang der LBBP-Sonde.

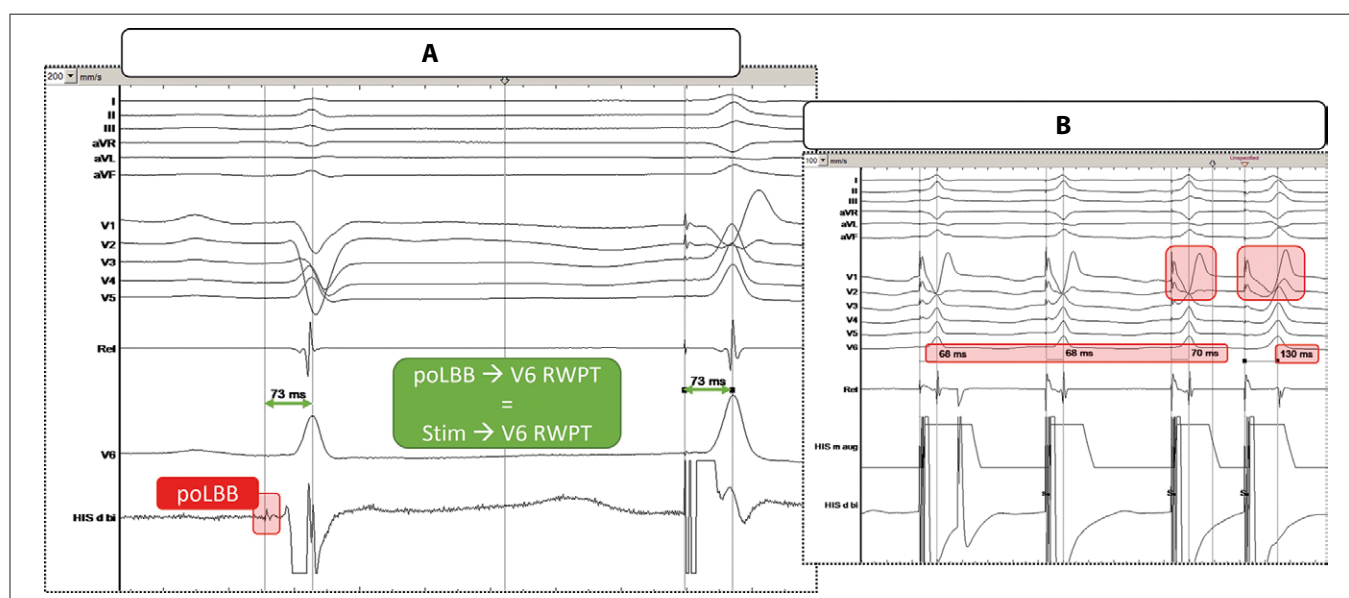


Abbildung 2: (A): Linksschenkelpotential (poLBB) und V₆ RWT; (B): Extrastimulus-Testing (S1-S2).

Nachweis eines typischen Linksschenkel-Potentials (poLBB). Mittels identer Intervalle des spontanen poLBB zur V₆-RWPT und Stimulus zur V₆-RWPT konnte ein erfolgreiches Capture des Linksschenkels (Left-Bundle-Branch-Pacing) bewiesen werden (Abb. 2), zudem gelang bei unterschiedlich hohem Output an der Sonde der Nachweis nichtselektiver sowie selektiver Linksschenkelstimulation (unter anderem differenzierbar durch ein vom Pacing-Artefakt separiertes Potential, [Abb. 3]). Mittels Extraschlag-Stimulation (S1-S2) konnte weiters durch eine sprunghafte Verlängerung der LVAT beim S2 bewiesen werden, dass die S1-Schläge einem Capture des Reizleitungssystems, der S2-Schlag einem rein myokardialen Capture entsprach (Abb. 2). Die Lage im Septum wurde mittels Schleusen-Angiographie (Kontrastmittelbolus) bestätigt und fand gute Übereinstimmung mit der Position im 3D-Map (Abb. 1).

Aufgrund von intermittierendem Sinusrhythmus in der Vergangenheit wurde eine atriale Sonde ergänzt und ein 2-Kammer-Schrittmacheraggregat konnektiert.

Die gesamte Fluoroskopiedauer betrug 3,67 Minuten, die Fluoroskopie-Gesamtdosis 91 μGym^2 (Thorax-Röntgen am Folgetag: 28,79 μGym^2) (Abb. 1).

Tags darauf konnte nach unauffälliger Schrittmacherkontrolle (Sensing an der LBBP-Sonde 6 mV, Impedanz 574 Ohm, Reizschwelle 0,75V@0,4 ms) komplikationslos die AV-Knoten-Totalablation mit ausreichend Abstand zur neu implantierten Sonde ergänzt werden. Typischerweise traten im postoperativen 12-Ableitungs-EKG deutliche Repolarisationsstörungen im Sinne eines Cardiac Memory auf (Abb. 4), die üblicherweise zur 3-Monats-Kontrolle nicht mehr nachweisbar sind.

Eine Entlassung der Patientin aus der stationären Pflege konnte am ersten Tag nach der Ablation erfolgen, wo es zu einer (passageren) Konversion in Sinusrhythmus kam. In den nun vergangenen letzten 2 Monaten konnte ein stabiler klinischer Verlauf ohne erneute kardiale Dekompensation beobachtet werden; das Telemonitoring zeigte erneut persistierendes VHF,

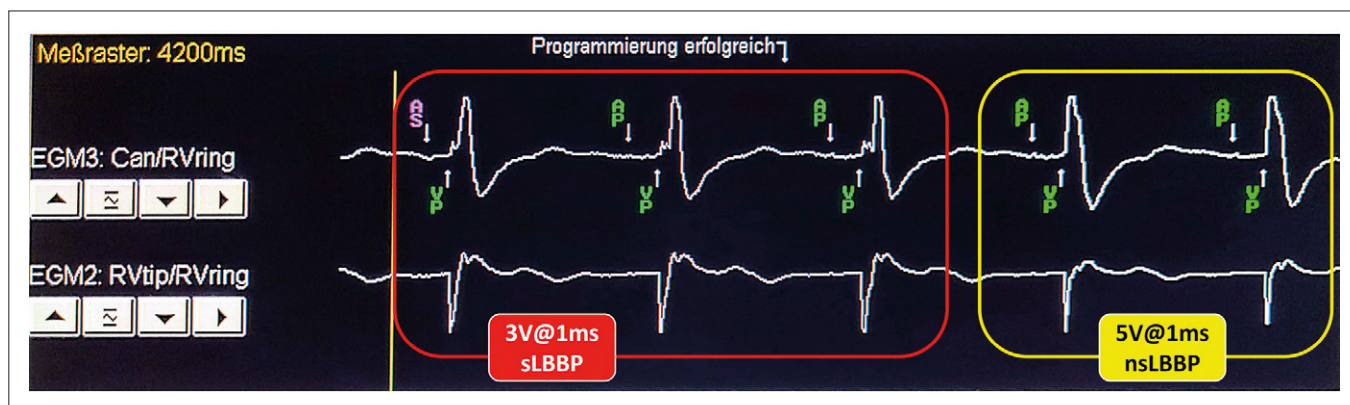


Abbildung 3: Selektives und nichtselektives LBBP am Programmer

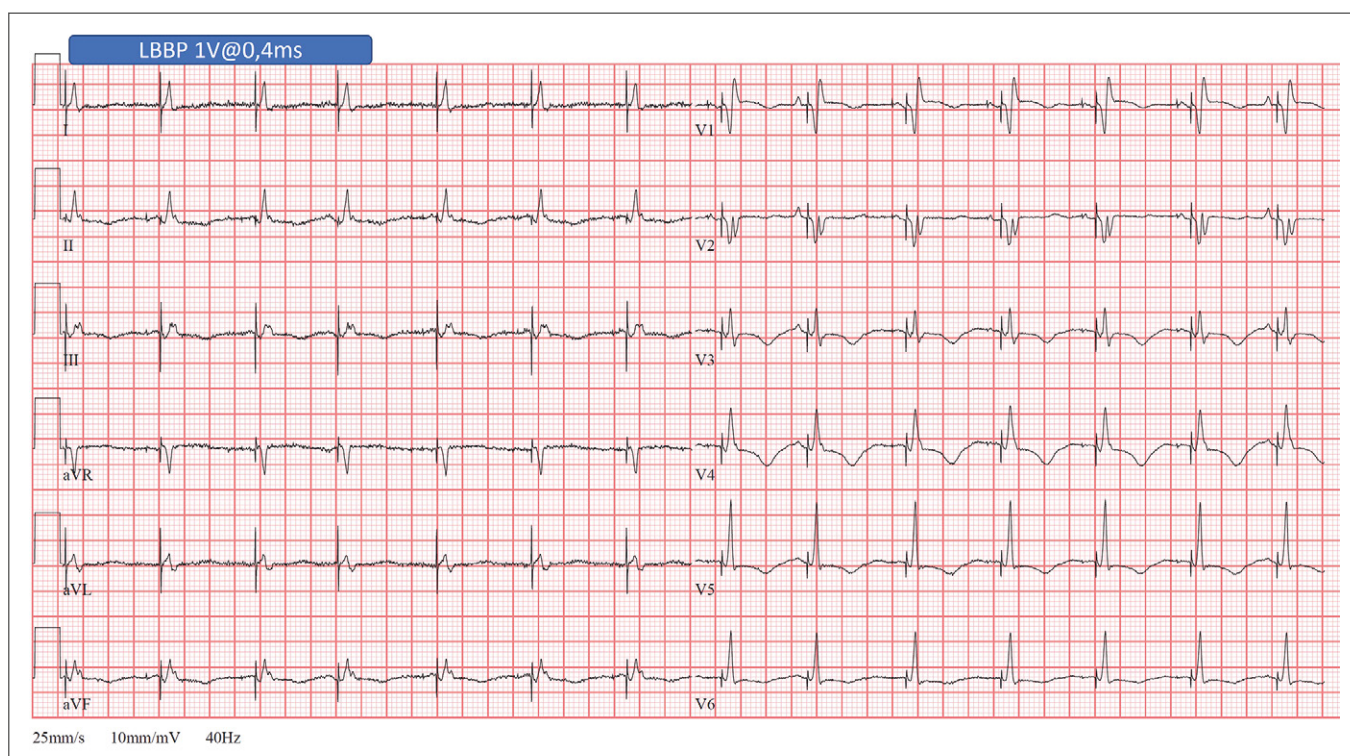


Abbildung 4: Finales EKG vor Entlassung.

nunmehr ohne tachykarde Eigenüberleitung mit regulärer Schrittmacherstimulation. Eine erste 3-Monats-Kontrolle ist 05/2022 vorgesehen.

Schlussfolgerung

Conduction-System-Pacing ist eine junge und rasch aufstrebende Form der physiologischen Herzschrittmachertherapie. Die Implantation setzt eine elektrophysiologische Basisausstattung und Grundkenntnis voraus und erfolgt idealerweise in einem Hybridraum (OP, EP-Labor). Da ähnlich einer CRT-Implantation fallweise aufwendigere Prozeduren vorkommen können, kann durch Verwendung eines 3D-Mapping-Systems relevant Röntgenstrahlung eingespart werden. CSP scheint vor allem bei Patienten mit erwartungsgemäß hohem Pacing-Anteil (> 20 %), nach frustanem CRT-Versuch und bei „pace & ablate“-Prozeduren (zum Erhalt eines schlanken Kammerkomplexes) einen Vorteil zu bieten. Die Linksschenkelstimulation fällt hier durch stabile Sondenpositionen und exzellente Sondenparameter auf und bietet den Vorteil eines vergleichs-

weise großen Abstandes zum AV-Knoten (bei „pace & ablate“) und nur sporadischer Notwendigkeit einer RV-Backup-Sonde.

Literatur:

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–47.
2. Derndorfer M, Chen S, Pürerfellner H. Atrial fibrillation ablation in heart failure patients. *J Clin Med* 2021; 10: 3512.
3. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, et al. for the APAF-CRT Trial Investigators. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4731–39.
4. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2021; 42: 3427–520.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Michael Derndorfer

Interne II / Kardiologie

Ordensklinikum Linz Elisabethinen

A-4020 Linz, Fadingerstraße 1

E-Mail: michael.derndorfer@ordensklinikum.at

ADVANCING RADIAL SOLUTIONS



**RAIN Sheath™ Transradial
Hydrophilic Thin-walled Introducer**



**RAILWAY™
Sheathless Access System**



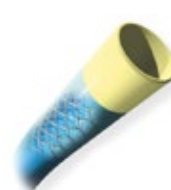
**INFINITI™
Diagnostic Catheters**



**SUPER TORQUE™ Plus
Diagnostic Catheters**



**ADROIT™
Guiding Catheters**



**VISTA BRITE TIP™
Guiding Catheters**

Breitkomplextachykardie und Synkope

M. Nürnberg

3. Med. Abteilung mit Kardiologie, Klinik Ottakring

Der vorliegende Fallbericht zeigt den Stellenwert der sorgfältigen Anamnese neben der exakten EKG-Befundung für das diagnostische/therapeutische Procedere bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen.

Am 03.12.2020 erwacht nächtlich die Gattin eines 38-jährigen Familienvaters zweier Kinder, nachdem ihr Mann eigenartig schnaufend atmet und für einige Zeit (Sekunden, Minuten?) nicht weckbar ist. Danach schildert er Wohlbefinden. Sie drängt ihren Gatten zu einer internistischen Untersuchung. Am 10.12.2020 wird in einer internistischen Gruppenpraxis eine Breitkomplextachykardie dokumentiert und der Patient umgehend an eine Notfallambulanz überwiesen.

Dort wird eine Tachykardie mit 117/min mit Linksschenkelblockmorphologie dokumentiert (Abb. 1), die automatische EKG-Diagnose lautet: Kammertachykardie, WPW-Syndrom. 6 mg Adenosin demaskiert eine Sinustachykardie mit LSB. Der Patient wird stationär auf der Notaufnahme aufgenommen. Die Anamnese ergibt keine Risikofaktoren, der Patient ist im Alltag beschwerdefrei und körperlich gut belastbar (Kraftsport), leidet zuletzt unter beruflichem Stress und Schlafmangel. Am nächsten Tag erfolgt in der kardiologischen Ambulanz eine

Echokardiographie, die einen vergrößerten linken Ventrikel mit leicht- bis mittelgradig reduzierter Pumpfunktion zeigt (EF 40 %), auffällig ist eine abnorme Septumbewegung bei Schenkelblock. Ein Langzeit-EKG wird angelegt.

Es erfolgt die Entlassung ohne medikamentöse Therapieempfehlung mit der Diagnose: Palpitationen bei st.p. Sinustachykardie und LSB sowie gering- bis mittelgradig reduzierte Pumpfunktion bei vergrößertem linken Ventrikel. Ein ambulanter MR-Termin in 2 Monaten sowie eine Befundbesprechung an der kardiologischen Ambulanz weitere 4 Wochen später wird vereinbart.

Der beunruhigte Patient stellt sich am 21.12.2020 in unserer Rhythmusambulanz vor und wird bei Vorliegen von 2 Major-Kriterien in der Synkopenabklärung (bifaszikulärer Block und Auftreten einer Synkope im Liegen) ESC-Guideline-konform stationär aufgenommen [1]. Eine MR-Untersuchung zeigt keine Hinweise auf eine Myokarditis oder arrhythmogene Erkrankung, in der Koronarangiographie wird eine KHK oder Koronaromalie ausgeschlossen, in der Spätaufnahme eine ideale posterolaterale Vene dokumentiert. Eine neurohumorale Therapie (Betablocker, AT2-Blocker, Mineralkortikoidantagonist

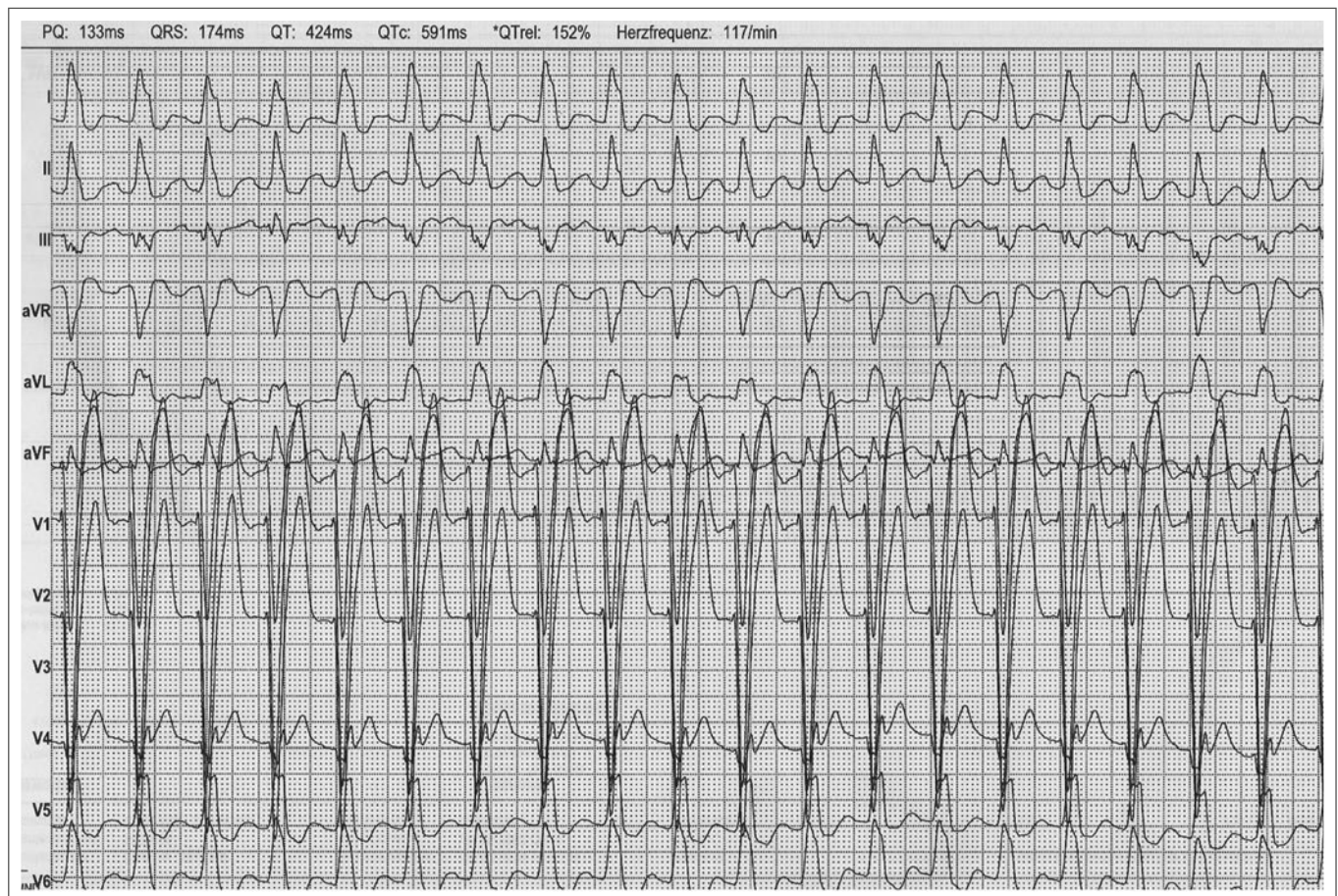


Abbildung 1: LSB-Breitkomplextachykardie 117/min, QRS 180 ms.

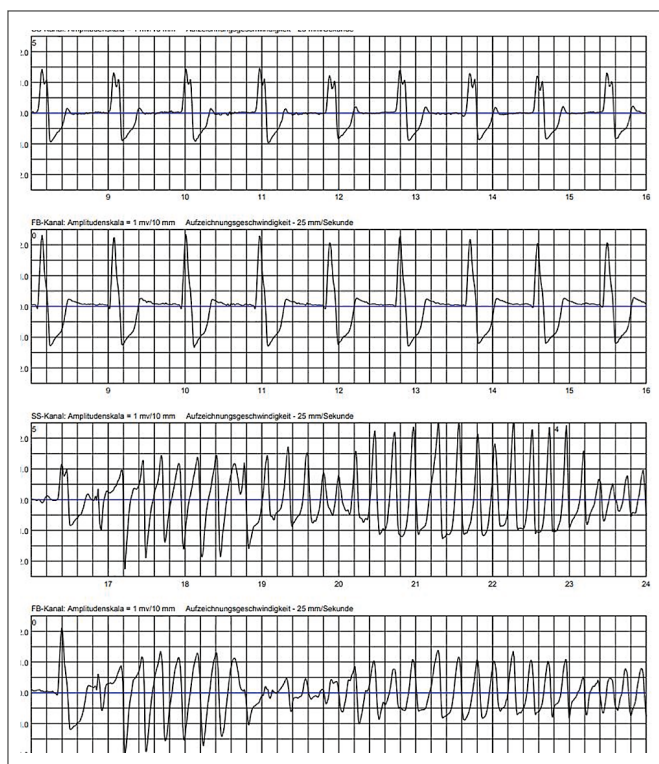


Abbildung 2: (a): In der Life Vest dokumentiertes Kammerflimmern R-on-T-induziert.

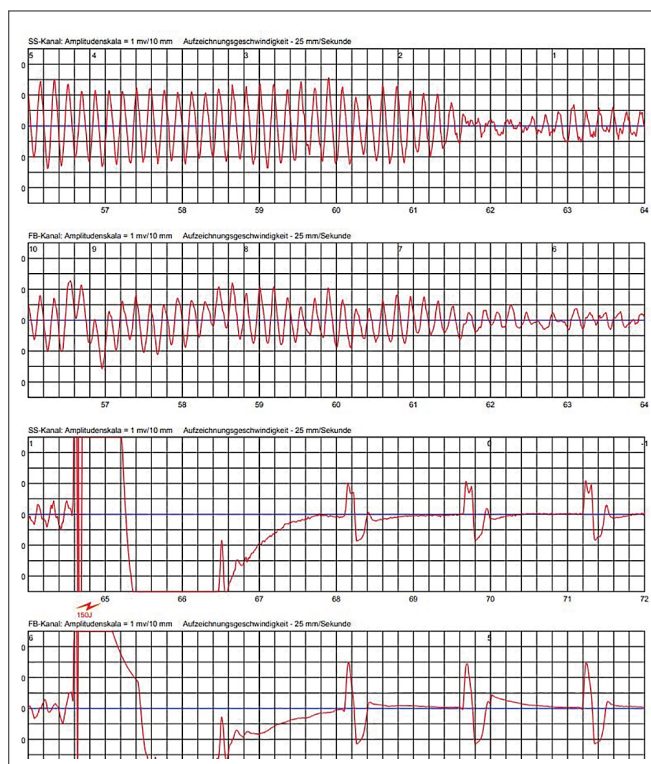


Abbildung 2: (b): Terminierung nach 35 Sek mit 150 J Schock der Life Vest.

[MRA]) wird etabliert, eine genetische Untersuchung durchgeführt. Um dem Patienten die Weihnachtsfeiertage im Kreise seiner Familie zu ermöglichen, erfolgt die Entlassung mit Life

Vest (Fa. Zoll) vor der geplanten weiteren Diagnostik (elektrophysiologische Untersuchung zur HV-Zeit-Messung und programmierter Ventrikelstimulation).

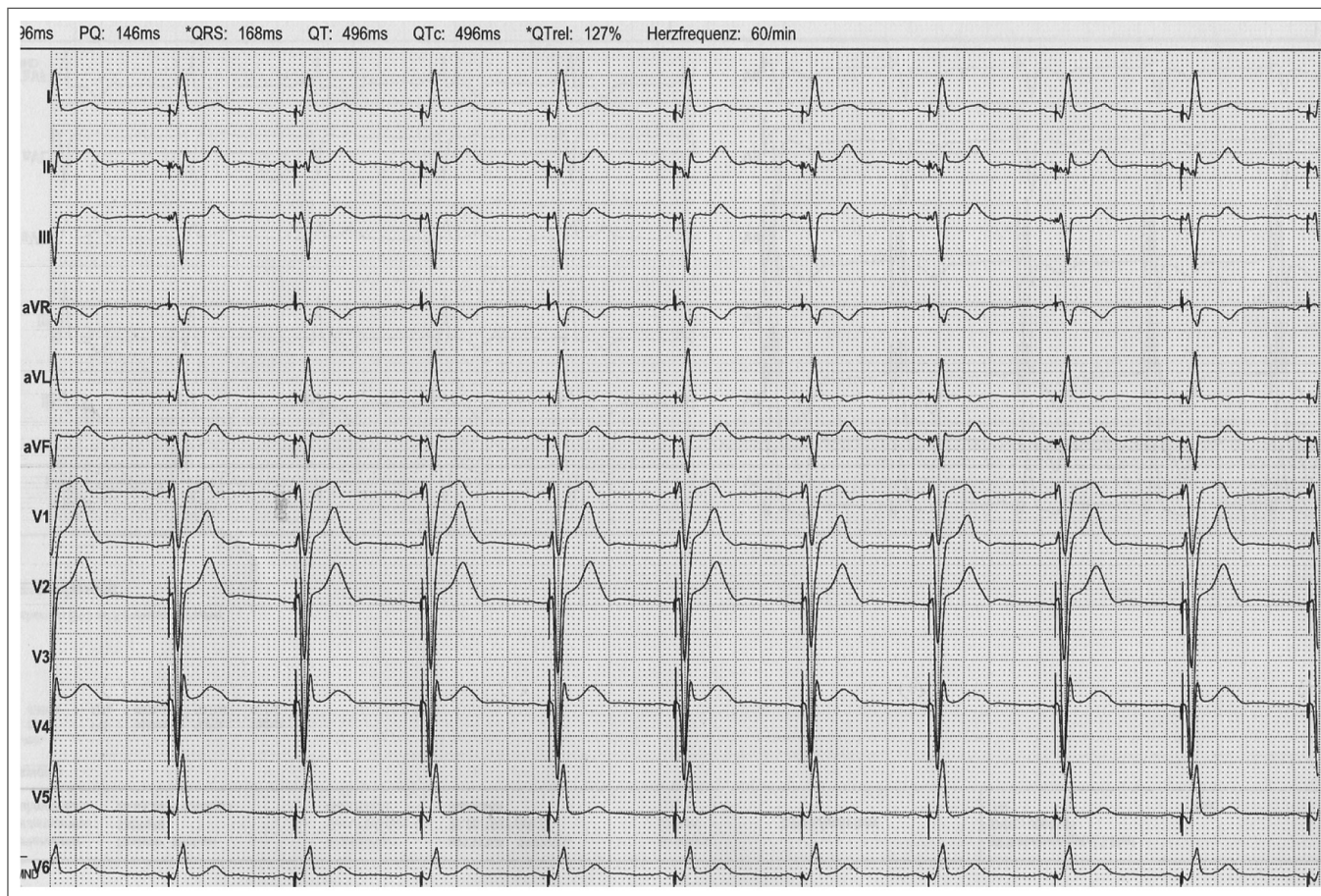


Abbildung 3: CRT-Stimulation Synchrony AV (QRS 100 ms).

Am 26.12.2020 erleidet der Patient mittags seine 2. Synkope. Das ursächliche R-on-T-induzierte Kammerflimmern wird von der Life Vest richtig diagnostiziert und mit einem 150-J-Schock terminiert (Abb. 2).

Am 04.01.2021 wird ein CRT-D-System (Gallant HF, Fa. Abbott) implantiert. Die Programmierung erfolgt auf den Synch-AV-Modus und führt zu einer deutlichen Reduktion der QRS-Breite (Abb. 3). Der postoperative Verlauf wird leider durch eine im Spital erworbene COVID-19-Infektion verzögert.

Im April 2021 absolviert der Patient einen Rehabilitationsaufenthalt. Schon dort zeigt sich echokardiographisch eine normale Pumpfunktion.

Bei einer ambulanten Kontrolle in unser ICD-Ambulanz im September 2021 ist der Patient beschwerdefrei (NT-pro-BNP 53 ng/L) und gut belastbar, bei tendenziell hypotonen Blutdruckwerten besteht derzeit nur mehr eine niedrig dosierte AT2-Blocker-Therapie. In der Telemedizin sind bis dato – bis auf ein kurze TdP-Arrhythmie am 4. postoperativen Tag – keine Tachyarrhythmien dokumentiert.

Die zwischenzeitlich eingelangte genetische Diagnostik ist unauffällig, es besteht kein Hinweis auf eine Chanellopathie, Laminopathie oder sonstige arrhythmogene Erkrankung.

Übrig bleibt somit nur der extrem breite Linksschenkelblock, der durch die Asynchronie zu einer reduzierten Pumpfunktion mit malignem Arrhythmiepotential geführt hat.

■ Diskussion

1. EKG-Befundung: Bitte nicht auf die automatische EKG-Analyse vertrauen und das EKG selbst befunden. Abgesehen von der Blickdiagnose eines klassischen LSB (breites R in V₆ ohne Q und S) lassen alle Kriterien (Brugada/Wellens) für den Geübten eine Kammertachykardie ausschließen. Brugada/Wellens-Kriterien [2]:
 - a. Negative oder positive Konkordanz über den Brustwandableitungen? Wenn ja, dann VT.
 - b. Intervall von Beginn R zu Nadir S ≥ 100 ms in einer Ableitung? Wenn ja, dann VT.
 - c. Mehr QRS-Komplexe als p-Wellen (AV-Dissoziation)? Wenn ja, dann VT.
 - d. Ein Fusions- oder Capture-Schlag? Wenn ja, dann VT.
 - e. Morphologie-Kriterien in V₁ und V₆ bei LSB- oder RSB-Konfiguration setzen jedoch eine intensive Beschäftigung mit der EKG-Befundung voraus und sprengen den Rahmen dieses Fallberichtes.

In diesem Fall werden a bis d mit nein beantwortet, daher kann eine Kammertachykardie – auch ohne Adenosinabgabe bei evt. V. a. WPW-Syndrom – ausgeschlossen werden.

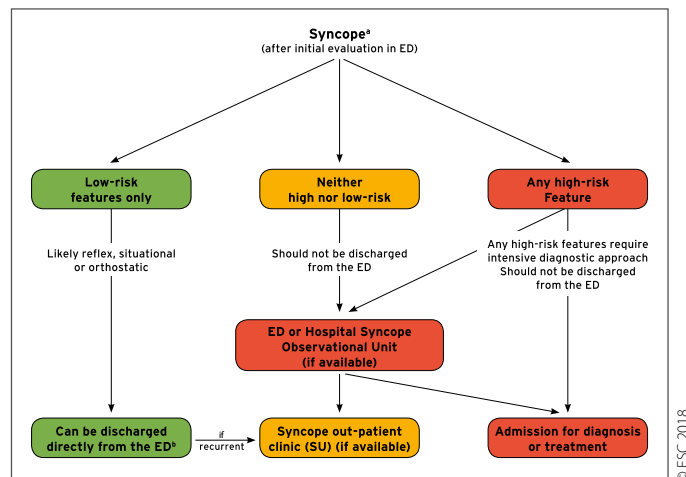


Abbildung 4: Synkopenmanagement je nach Risikoeinschätzung in der Notaufnahme. Nachdruck aus [1] mit Genehmigung der Oxford University Press.

2. Anamnese: Die Anamnese mit Hinweisen auf eine Synkope wurde zwar erhoben, aber nicht richtig eingeschätzt. Synkopen im Liegen stellen ein Major-Kriterium für eine stationäre Aufnahme dar, ebenso der bifaszikuläre Schenkelblock, in diesem Fall LSB [1]. Die Aufnahme erfolgte zwar richtigerweise auf der Notaufnahme, die Entlassung mit einem ambulanten Untersuchungsprogramm war jedoch nicht das ideale Guideline-konforme Procedere (Abb. 4). Auch in Zeiten der knappen Ressourcen und Pandemie hätte der Patient frühzeitig einer invasiven Diagnostik und adäquaten Therapie zugeführt werden sollen.

Abschließend zurück zum Patienten: Er ist Gott sei Dank ein „Superresponder“ der kardialen Resynchronisationstherapie und auch bis dato arrhythmiefrei durch Normalisierung der Pumpfunktion.

Literatur:

1. Brignole M, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018; 39: 1883–948.
2. Brugada P, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. Circulation 1991; 83: 1649–59.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Michael Nürnberg
 Leiter der Device-Therapie (SM/ICD/CRT)
 3. Med. Abt. mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation
 Klinik Ottakring
 A-1160 Wien, Montleartstraße 37
 E-Mail: michael.nuernberg@gesundheitsverbund.at

Amlovalsax®

Amlodipin/Valsartan

Referenzprodukt: Exforge®



Fixkombination zur Behandlung der Hypertonie in der **GRÜNEN BOX**¹

- Echte Monatspackung zu 30 Stück¹
- Laktosefrei²
- Perforierte Blister
- Verbesserung der Compliance³



Verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen:

- 5 mg/80 mg
- 5 mg/160 mg
- 10 mg/160 mg

Filmtabletten
zu 30 Stück

OP III¹

EKG-Veränderungen im Rahmen einer kavotrikuspidalen Isthmusablation

N. Kohls¹, F. Tinhofer¹, C. C. Kaufmann¹, M. Nürnberg^{1,2}

¹3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation, Klinik Ottakring, Wien;

²Sigmund Freud Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien

Fallbericht

Ein 69-jähriger Patient stellt sich wiederholt mit Palpitationen und Schweißausbrüchen an unserer zentralen Notaufnahme vor. Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigt sich ein Rezidiv eines vorbestehenden Vorhofflatterns, wobei anamnestisch bereits eine kavotrikuspidale Isthmus- (CTI-) Ablation vor mehreren Jahren sowie ein paroxysmales Vorhofflimmern bekannt sind. Diesbezüglich steht der Patient unter einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie mittels Amiodaron. In der weiteren Anamnese findet sich noch eine chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion, wobei bei breitem kardiovaskulärem Risikoprofil rezent eine signifikante koronare Herzerkrankung koronarangiographisch ausgeschlossen werden konnte. Es besteht ein chronischer Nikotin- und Alkoholabusus. In dieser Konstellation wird die Indikation zur neuerlichen elektrophysiologischen Untersuchung gestellt. Im EKG vom Aufnahmetag zeigt sich ein normofrequenter Sinusrhythmus mit einem AV-Block I° (PQ 220 ms) sowie ein überdrehter Linkstyp bei Rechtsschenkelblock (bifaszikulärer Block) mit den damit verbundenen Repolarisationsstörungen (Abb. 1).

Am Folgetag kann die elektrophysiologische Untersuchung wie geplant durchgeführt werden. Im Rahmen der invasiven Diagnostik bestätigt sich ein Rezidiv im Sinne einer bidirektional erhaltenen Leitung im Bereich des CTI, sodass die klinische Tachykardie als 2:1-geleitetes typisches Vorhofflattern interpretiert wird und in selbiger Sitzung die neuerliche Ablation im Bereich des CTI mit Produktion eines bidirektionalen Blocks (> 140 ms) erfolgt.

An der postinterventionellen telemetrischen Überwachung wird ein grenzwertig bradykarder Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von minimal 52/min dokumentiert. Im routinemäßig angefertigten EKG nach dem Eingriff fällt dem diensthabenden Stationsarzt eine Dynamik im Vergleich zum „Aufnahme-EKG“ auf. Es zeigt sich ein normofrequenter Sinusrhythmus mit weiterhin AV-Block I° und Rechtsschenkelblock bei nunmehr rechtstypischer Achse (wechselndes bifaszikuläres Blockbild) (Abb. 2). Bei klinisch beschwerdefreiem Patienten wird vom diensthabenden Arzt eine Assoziation mit der elektrophysiologischen Untersuchung/Ablation vermutet.

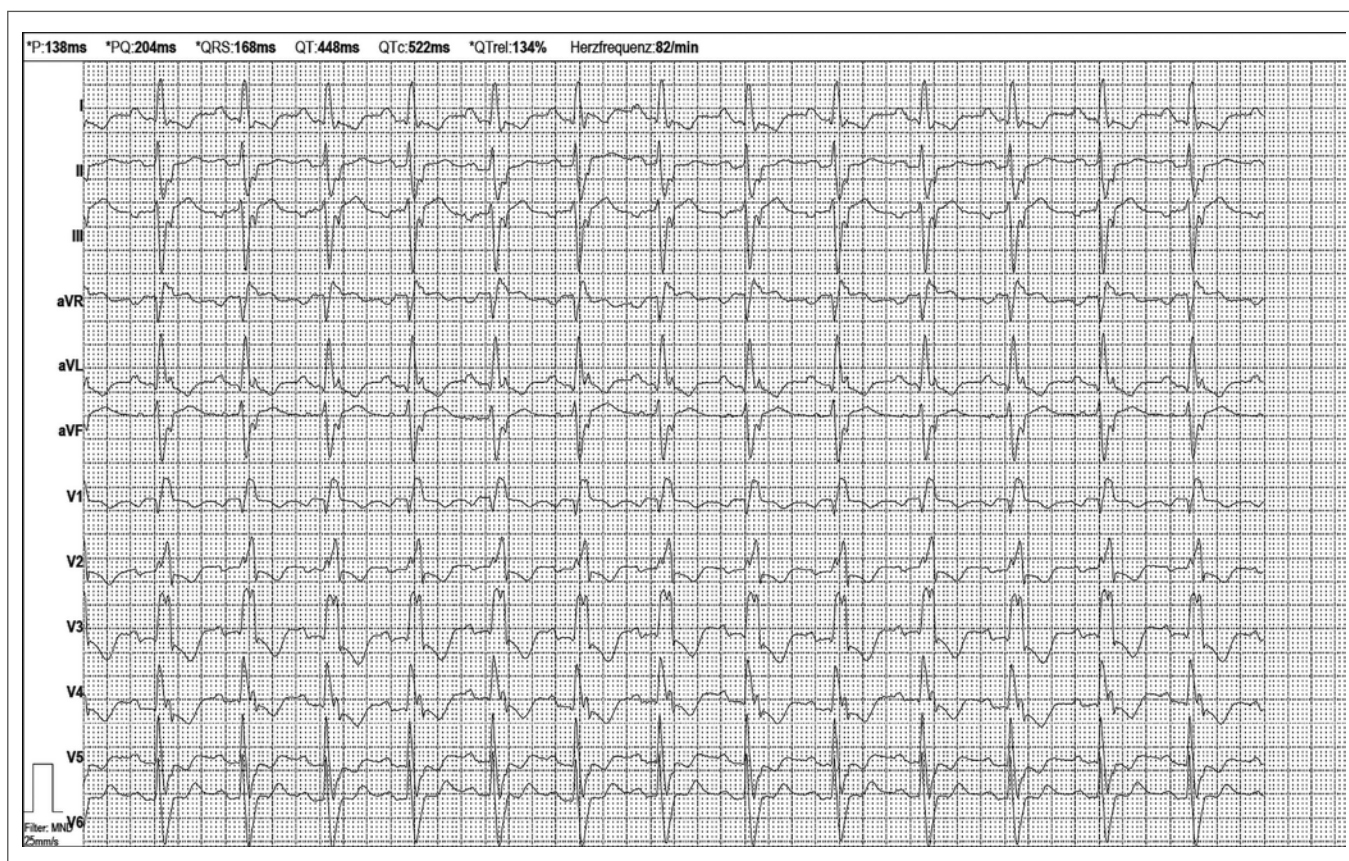


Abbildung 1: EKG bei Aufnahme. Es zeigt sich ein normofrequenter Sinusrhythmus mit einem AV-Block I° (PQ-Zeit 220 ms) sowie ein bifaszikulärer Block mit überdrehtem Linkstyp und Rechtsschenkelblock und einer QRS-Breite von ca. 170 ms.

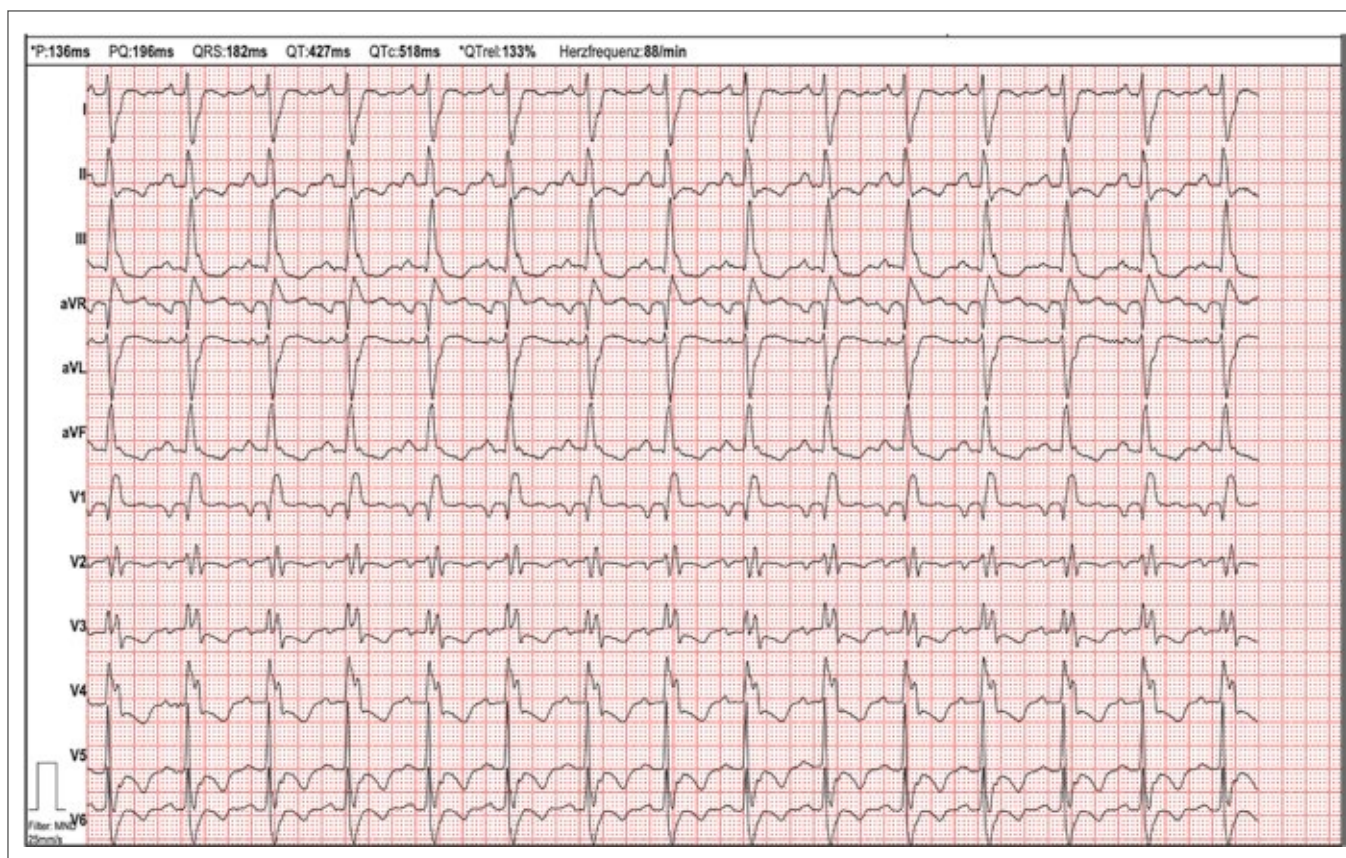


Abbildung 2: EKG nach Ablation. Anders als im „Aufnahme-EKG“ zeigt sich nun ein normofrequenter Sinusrhythmus mit weiterhin AV-Block I° und Rechtsschenkelblock bei nunmehr rechtstypischer Achse.

■ Quiz

Frage 1: Was ist passiert?

- a) Der Wechsel des Lagetyps bei vorbestehendem bifaszikulärem Block stellt vermutlich eine Folge der laufenden antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron dar.
- b) Es handelt sich um eine Komplikation der Ablation. Durch die Applikation von Hochfrequenzenergie im Bereich des CTI wurde der linksposteriore Faszikel kompromittiert, was die Änderung des Lagetyps erklärt.
- c) Beim „Aufnahme-EKG“ waren die Elektroden verpolt.
- d) In der Folge der Ablation kam es zum Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose mit akuter Pulmonalembolie und dadurch bedingter Änderung des Lagetyps.

Frage 2: Bei dem Patienten besteht zum Zeitpunkt der Entlassung ein wechselnder Schenkelblock mit einer QRS-Breite von ca. 160 ms sowie ein AV-Block I° und ein intermittierend grenzwertig bradykarder Sinusrhythmus. Was ist zu tun?

- a) Der Patient kann nach Hause entlassen werden. Eine Anbindung ist nicht erforderlich.
- b) Es besteht ein wechselnder Schenkelblock. Der Patient sollte laut aktueller Leitlinie noch in diesem Aufenthalt mittels DDD-Schrittmachersystem versorgt werden.
- c) Der Patient kann entlassen werden, sollte allerdings zur Verlaufskontrolle einen Termin zum Holter-EKG in wenigen Tagen erhalten.
- d) Es besteht die Indikation zur elektiven Schrittmacher-Implantation. Der Patient kann entlassen werden, sollte allerdings einen Termin innerhalb der nächsten drei Monate zur Wiederaufnahme und Schrittmacher-Operation erhalten.

Die Auflösung finden Sie in Ausgabe 7-8/2022 des Journals für Kardiologie.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Natascha Kohls
3. Med. Abt. mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation
Klinik Ottakring
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: nakohls@gmx.de

CandAm® – Die Nummer 1 in Österreich*

CandAm® ist die meistverordnete duale Sartan-Kombination in Österreich!*

Die Fixkombination enthält die beiden Wirkstoffe Candesartan und Amlodipin und steht Ihnen in **3 Wirkstärken** zur Verfügung, die frei aus der Grünen Box verordenbar sind:

- CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln
- CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln
- CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln

Alle Dosisstärken sind in praktischen **30-Stück-Packungen** erhältlich. Diese decken den ganzen Monatsbedarf der Patienten.

Angewendet wird CandAm® bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie**.

Die empfohlene Dosierung von CandAm® beträgt eine Hartkapsel täglich [1]. Das erleichtert Ihren Patientinnen und Patienten die tägliche Einnahme.

In den aktuell gültigen **ESC-Guidelines** zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht und die Therapieadhärenz erhöht werden kann [2].

Mit dem Kombinationspräparat **CandAm® vom heimischen Anbieter Genericon** therapieren Sie somit leitliniengerecht mit bewährten Wirkstoffen in höchster Arzneimittelqualität.



Entscheiden auch Sie sich für Genericon, den Kombinationsexperten, denn das bedeutet für Ihre Patienten eine leitliniengerechte und preiswerte Hypertonie-Therapie!

Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 12/2021.
2. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

E-Mail: genericon@genericon.at

*Vergleich aller Zweifachkombinationen mit einem Angiotensin-II-Antagonisten (Sartan) am österreichischen Markt, laut Insight Health, MAT 2022.02, Absatz (EH).

**CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 12/2021.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der Sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. **Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Häodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB07. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2022_04_CandAm_PR_01_01

Antworten von Seite 165

- 1) Ein hochpotentes Statin
- 2) Ein PCSK-9-Inhibitor
- 3) Low-Density-Lipoprotein (LDL)



LET'S RE-WRITE THE JOURNEY

Zeit ist kostbar für Herzinsuffizienz-Patienten
mit Eisenmangel

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange 5 (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). Hilfsstoffe: **Tablettenkern:** Kalzium Citrat, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesium-Stearat. **Tablettenhülle:** **Arosuva 5 mg:** Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). **Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg:** Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Allurarot AC (E129), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. **Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Vorbeugung signifikanter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Rosuvastatin ist kontraindiziert: – bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fi). **ATC-Code:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A07. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg (10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/10 mg) Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5,20 (10,40; 20,80; 41,60) mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 5 (10; 20; 40) mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium. **Hilfsstoffe:** **Tablettenkern (alle Stärken):** Mikrokristalline Cellulose (E460), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E572), Povidon (E1201), Croscarmellose-Natrium (E468), Natriumdodecylsulfat (E487), Lactose Monohydrat, Hypromellose, Filmüberzug: Opadry gelb (5 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b), Eisenoxid rot (E171). Opadry beige (10 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172). Vivacoat gelb (20 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b). Opadry weiß (40 mg/10 mg): Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521). **Anwendungsgebiete:** Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert: – Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. – Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten, andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN). – Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden. – Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min). – Bei Patienten mit Myopathie. – Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen. Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- / Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können – Patienten asiatischer Abstammung – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fi). **ATC - Code:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA06. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Packungen zu 30 Filmtabletten in Blistern (OPA/AL/PVC/AL). **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Dezember 2021. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Nilemdo 180 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 180 mg Filmtablette enthält 28,5 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX15. **Anwendungsgebiete:** Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: In Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** April 2022. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0; info@daiichi-sankyo.at

Nustendi 180 mg /10 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 180 mg/10 mg Filmtablette enthält 71,6 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumdodecylsulfat (E 487), Povidon (K30) (E 1201). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat (E 487), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA10. **Anwendungsgebiete:** Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4), als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können, bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6); Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert; wenn Nustendi gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die jeweilige Statin-Therapie heranzuziehen. **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2021. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0; info@daiichi-sankyo.at

Individuelle Lipidtherapie mit Arosuva® und Arosuva® plus Ezetimib

Plus an Wirkung. Plus an Möglichkeiten.



Mit Arosuva® und Arosuva® plus Ezetimib stehen insgesamt 8 Varianten von Rosuvastatin als Mono- oder Kombinationstherapie mit Ezetimib zur Verfügung. Damit können Sie die Lipidtherapie individuell an die Bedürfnisse und Therapieziele Ihrer Patienten anpassen.

Bereits seit Längerem wird Arosuva® mit dem hochpotenten Wirkstoff Rosuvastatin erfolgreich für eine effektive Lipidsenkung eingesetzt. Von den am Markt befindlichen Statinen senkt Rosuvastatin in der üblichen Standarddosierung den LDL-C-Wert deutlich stärker als andere Statine [1]. Rosuvastatin kann einmal täglich unabhängig von der Tageszeit verabreicht werden. Ein weiterer Vorteil dieses Statins ist sein minimaler Metabolismus über das Cytochrom P450-System, was die geringe Wahrscheinlichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen erklärt [2].

Können die Zielwerte mit der höchsten tolerierten Statindosierung nicht erreicht werden, raten die Guidelines dazu, das Statin mit Ezetimib zu kombinieren [3]. Der Wirkstoff Ezetimib hemmt die Resorption von Cholesterin im Dünndarm und wirkt somit synergistisch zur Cholesterin-Biosynthesehemmung des Statins [4]. Die EXPLORER-Studie zeigte eine LDL-C-Senkung von bis zu 70 % mit der Dosierung Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg nach sechs Wochen Behandlung. Zum Vergleich: Durch Monotherapie mit Rosuvastatin 40 mg konnte nur eine 57%ige Reduktion erreicht werden [5].

Alle Wirkstärken von Arosuva® (5, 10, 20, 40 mg) und Arosuva® plus Ezetimib (5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg) sind aus der Grünen Box verschreibbar. Der gemeinsame Name Arosuva® und ein einheitlicher Dosierungsfarbcode erleichtern die Anwendung und erhöhen die Patientenakzeptanz bei Dosierungsumstellung.

Welche Wirkstärke von Arosuva® und Arosuva® plus Ezetimib voraussichtlich am besten geeignet ist, um den LDL-C-Zielwert Ihres Patienten zu erreichen, können Sie einfach mithilfe der Arosuva®-Dosierungsdrehscheibe bestimmen. Die Arosuva®-Dosierungsdrehscheibe können Sie kostenlos unter pharma@gebro.com anfordern.

Literatur:

1. Jones PH, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–60.
2. Strilchuk L, et al. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. Expert Opin Pharmacotherapy 2020; 21: 531–9.
3. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.
4. Fachinformation Arosuva® plus Ezetimib, Stand: Dezember 2021
5. Ballantyne CM, et al. Efficacy and safety of Rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol 2007; 99: 673–80.

Fachkurzinformation siehe Seite 180

Weitere Informationen:

Gebro Pharma GmbH

E-Mail: pharma@gebro.com, www.gebro.com

GPB/ARE 220303

AROSUVA® plus Ezetimib
Rosuvastatin



8 Varianten –

für eine individuelle Lipidtherapie.

FKI siehe Seite 180

AROSUVA®
rosuvastatin



In der Green Box:

Arosuva® 5, 10, 20, 40 mg 28 Stück; OP II
Arosuva® plus Ezetimib 5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg
30 Stück; OP III

Stand: Februar 2021

 Gebro Pharma

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat (E 470b). **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** November 2020. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten.QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Jardiance 10 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. *Jardiance 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)- Hemmer, ATC Code: A10BK03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** *Typ-2-Diabetes mellitus:* Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. *Herzinsuffizienz:* Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** März 2022

Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln: QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* **Kapselinhalt:** Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Kapselhülle:** Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. **Schwarze Druckfarbe:** Schellack (entwacht), Eisen(II,III)oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln: **Kapselinhalt:** Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Kapselhülle:** Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. **Schwarze Druckfarbe:** Schellack (entwacht), Eisen(II,III)oxid, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten, – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen, – Akute, klinisch relevante Blutung, – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten, – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird, – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken PGlykoprotein-Hemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir, – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2021*

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung: QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNATechnologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium in 50 ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat/Trihydrat (E262), Essigsäure (E260, zur pH-Anpassung), Sorbitol (E420), Polysorbit 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: – bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Juli 2020

boso TM-2450 | kleiner
leichter
leiser*



Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service



Ausführliche Informationen erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Korporative Mitglieder **OGIM**

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2

Cardio Update Europe 2022

8th European Update Congress in Cardiology

1 – 2 July 2022, Vienna, Sigmund Freud-University & Virtual

- Expert field update by key opinion leaders
- Cutting-edge study results
- Ensured clinical relevance

Scientific Board

Michael Böhm (Germany)
Kurt Huber (Austria)
Andre Keren (Israel)

National Chair

Andrea Podczek-Schweighofer

Registration and further information
www.cardio-update-europe.eu



© A. Kamholz/Fotolia.com

Partners



Medtronic
Engineering the extraordinary



Media Partner



Congress Host



Atorvastatin Genericon® 10 mg Filmtabletten. Atorvastatin Genericon® 20 mg Filmtabletten. Atorvastatin Genericon® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). 1 Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). 1 Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol; mikrokristalline Cellulose; Crospovidon; wasserfreies Natriumcarbonat; Povidon; L-Methionin; Magnesiumstearat. **Überzug:** Hypromellose; Titandioxid; Macrogol. **Anwendungsgebiete:** *Hypercholesterinämie:* Die Anwendung von Atorvastatin Genericon® ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt, zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Genericon® ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. *Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen:* Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Atorvastatin Genericon® ist kontraindiziert bei Patienten: mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normwerts; in der Schwangerschaft während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6); die mit den Virostatika Gileadprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer; ATC-Code: C10AA05. **Atorvastatin Genericon® 10, 20, 40 und 80 mg Filmtabletten, je OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.**

Candesartan Genericon® 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Candesartan Genericon® 8 mg:* Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. *Candesartan Genericon® 16 mg:* Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. *Candesartan Genericon® 32 mg:* Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** *Candesartan Genericon® 8 mg:* Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat. *Candesartan Genericon® 16 mg:* Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat. *Candesartan Genericon® 32 mg:* Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Candesartan Genericon® wird angewendet zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen; Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis < 18 Jahren; Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40%), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan), ATC-Code: C09CA06. **Candesartan Genericon® 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon® 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon® 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.**

Clopidogrel Genericon® 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 2,80 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Vorverkleisterte Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure Typ 50. **Überzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisenoxid rot (E172). **Poliermittel:** Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** *Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse:* Clopidogrel ist indiziert bei: Erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom: akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. *Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern:* Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine Vitamin-K-Antagonisten-(VKA)-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den in Abschnitt 2 genannten Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörungen; akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. ATC-Code: B01AC-04. **Clopidogrel Genericon® 75 mg Filmtabletten, OP zu 20, 30 und 90 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.**

Lisinopril Genericon® 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5,44 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 5 mg Lisinopril (wasserfrei). Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. **Lisinopril Genericon® 10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10,89 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 10 mg Lisinopril (wasserfrei). Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. **Lisinopril Genericon® 20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 21,78 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 20 mg Lisinopril (wasserfrei). Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung einer Hypertonie; Herzinsuffizienz: Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz; Akuter Herzinfarkt: Kurzzeitige Behandlung (6 Wochen) von hämodynamisch stabilen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt; Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus: Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1); **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer; angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern; angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem; zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6); Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1); gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Lisinopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer, rein. ATC-Klassifizierung: C09A A03. **Lisinopril Genericon® 5 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinopril Genericon® 10 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinopril Genericon® 20 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

2022_05_Vielfachbewährt_I_JfK_01_01

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIET:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 02/2022. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet; in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet; in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATCCode: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Februar 2022. **Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Amlovalsax 5 mg/80 mg bzw. 5 mg/160 mg bzw. 10 mg/160 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg bzw. 10 mg Amlodipin (als Amlodipin-besilat) und 80 mg bzw. 160 mg Valsartan. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, Povidon (K-29/32), Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** 5 mg/80 mg- und 5 mg/160 mg-Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol, Eisenoxid gelb (E 172); 10 mg/160 mg-Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlovalsax ist angezeigt bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörung, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase; die gleichzeitige Anwendung von Amlovalsax mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²); zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Hypotonie; Schock (einschließlich kardiogener Schock); Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose); hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker; ATC-Code: C09DB01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Stand der Information: 01/2018

Forxiga 5 mg Filmtabletten. Forxiga 10 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren, ATC Code: A10BK01. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Forxiga 5 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 5 mg Tablette enthält 25 mg Lactose. **Forxiga 10 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg Tablette enthält 50 mg Lactose. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E460i), Lactose, Crospovidon (E1202), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** **Typ-2-Diabetes mellitus:** Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. der Fachinformation. **Herzinsuffizienz:** Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. **Chronische Niereninsuffizienz:** Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 11/2021. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**



LEBENSWERT ÜBERLEBEN

FORXIGA® – 3 Indikationen. 1 Antwort.

FORXIGA® 10 mg

Herzinsuffizienz (HFrEF)



Mortalitätsreduktion

18 % RRR für CV-Tod^{1,2,*}



ESC Leitlinienempfehlung

Klasse 1, Evidenz A.³

**Erstattet für
alle 3 Indikationen!**

Für Patienten mit und ohne T2D^{1,4}



NIERENINSUFFIZIENZ (CKD)



HERZINSUFFIZIENZ (HFrEF)



TYP 2 DIABETES

Fachkurzinformation siehe Seite 185

1. FORXIGA® Fachinformation, Stand November 2021.

2. McMurray JJV et al N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

3. Theresa A McDonagh, et al, European Heart Journal, 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

4. gemäß Erstattungskodex mit 1.1.2022

* Komponente des primären Endpunkts aus Verschlechterung der HI und kardiovaskulärem Tod.

CKD = chronische Niereninsuffizienz. HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. T2D = Typ 2 Diabetes