

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Lipidsenkende Therapie nach akutem Koronarsyndrom // Lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome

Harbich PF, Pögrán E, Weltler P
Neubauer G, Burger AL, Kaufmann CC
Muthspiel M, Wojta J, Geppert A
Huber K

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2025; 32
(5-6), 97-103

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Lipidsenkende Therapie nach akutem Koronarsyndrom

P. F. Harbich^{1,2*}, E. Pogran^{1,2*}, P. Weltler^{1,3}, G. Neubauer¹, A. L. Burger^{1,2},
C. C. Kaufmann^{1,2}, M. Muthspiel^{1,2}, J. Wojta³, A. Geppert¹, K. Huber^{2,3}

Kurzfassung: Daten aus der klinischen Praxis zeigen ein großes Versorgungsdefizit im Gebiet der Dyslipidämie. Viele Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko werden gar keiner oder keiner suffizienten lipidsenkenden Therapie zugeführt, obwohl sie davon profitieren würden. Daher setzt dieses Review einen Fokus auf die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien, die Hürden bei der Etablierung einer lipidsenkenden Therapie und die Fortschritte, welche im Rahmen der Forschung der Hyperlipidämie erzielt wurden.

Trotz des Potentials, das angestrebte LDL-C-Ziel zu erreichen, bestehen weiterhin Barrieren bei der Etablierung einer lipidsenkenden Therapie, wie unter anderem eine mangelnde Therapieadhärenz oder ein beschränkter Zugang zur Therapie. Unbegründete Sorge vor möglichen Nebenwirkungen sollte nicht davon abhalten, das LDL-C so weit wie möglich zu reduzieren, da die vorhandene Evidenz keine negativen Auswirkungen einer maximierten Reduktion zeigt („the lower, the better“). Bedenken bezüglich des Auftretens von Muskelschmerzen sollten kein Hindernis darstellen, da die bestehende Evidenz belegt, dass ein überwiegender Anteil dieser Beschwerden auf einen „Nocebo“-Effekt zurückzuführen ist.

In aktuellen Leitlinien wird weitgehend eine schrittweise Therapieinitiation mit einem hochpotenten Statin und wenn das Therapieziel nach 4–6 Wochen nicht erreicht wurde, eine Ergänzung mit Ezetimib und folgend mit einem Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ-9- (PCSK9-) Inhibitor empfohlen. In Kontrast dazu steht die „strike early and strong“- (SES-) Strategie, welche als vielversprechender Ansatz immer mehr an Aufmerksamkeit und Anerkennung gewinnt und eine sofortige Etablierung einer intensiven lipidsenkenden Kombinationstherapie bei Hochrisikopatienten vertritt.

Zusammenfassend lässt die aktuelle Evidenz den Schluss zu, dass es mit adäquater intensiver Therapie und individueller Therapiemodifikation möglich ist, das angestrebte LDL-C-Ziel für individuelle Patienten zu erreichen. Dazu bedarf es einer Kombination bestehend aus Patienteneinweisung, Strategien zur Verbesserung der Therapieadhärenz, sofort startender Kombinationstherapie, alternativer Strategien bei Statinintoleranz, aber auch Weiterentwicklungen im Gesundheitswesen, um klinische Barrieren zu beseitigen und den Zugang zur Therapie zu erleichtern. Hierbei kann unter anderem ein spezielles „SOP“ (Standard Operating Procedure) hilfreich sein, wie es an unserer Klinik (3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien) für Patienten nach akutem Koronarsyndrom etabliert wurde, um möglichst vielen Patienten zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte zu verhelfen.

Schlüsselwörter: lipidsenkende Therapie, akutes Koronarsyndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, Sekundärprävention, Statin, Ezetimib, PCSK9-Inhibitor, Bempedoinsäure

Abstract: Lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome. Data from clinical practice reveal a considerable treatment gap in the management of dyslipidemia. Many patients at high and very high cardiovascular risk are either not receiving any lipid-lowering therapy or are receiving inadequate treatment, despite the potential benefits. This review highlights the current guideline recommendations, obstacles in implementing lipid-lowering therapies and advances in hyperlipidemia research.

Despite the potential to achieve the targeted LDL-C levels, several barriers like poor adherence to treatment and limited access to therapy remain. Unwarranted concerns about potential side effects should

not prevent maximal LDL-C reduction, as existing evidence indicates no negative impact from extensive reduction („the lower, the better“). Concerns regarding muscle pain should not hinder initiation of statin therapy, as current evidence suggests that most complaints of such result from a nocebo effect.

Current guidelines generally recommend a stepwise approach starting with a high-potency statin. If the treatment goal is not met within 4 to 6 weeks, the addition of ezetimibe and subsequently a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor is advised. In contrast, the „strike early and strong“ (SES) strategy, which advocates for the immediate initiation of an intensive lipid-lowering combination therapy in high-risk patients, is gaining increasing attention and recognition as a promising approach.

In summary, current evidence suggests that achieving the desired LDL-C target for individual patients is possible with adequate intensive therapy and individualized treatment plans. This requires a combination of patient education, strategies to improve therapy adherence, immediate initiation of combination therapy, alternative strategies for statin intolerance, as well as advancements in healthcare to remove clinical barriers and enhance therapy access. Among other things, a special „SOP“ (Standard Operating Procedure) can be helpful here, as was introduced at our clinic (3rd Medical Department with Cardiology and Internal Intensive Care Medicine, Clinic Ottakring) for patients after acute coronary syndrome in order to help as many patients as possible to achieve LDL-C target values. **J Kardiologie 2025; 32 (5–6): 97–103.**

Key words: lipid-lowering therapy, acute coronary syndrome, cardiovascular disease, secondary prevention, statin, ezetimibe, PCSK9 inhibitor, bempedoic acid

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die führende Todesursache weltweit dar und tragen maßgeblich zu Morbidität und körperlicher Behinderung im Sinne einer langanhaltenden Funktionseinschränkung bei [1, 2]. Bei genauerer Betrachtung der Epidemiologie präsentiert sich eine düstere Realität: Weltweit wird jährlich bei mehr als 7 Millionen Menschen die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms (AKS) gestellt [3]. Die dadurch entstehende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems ist enorm. Am Beispiel der USA wird ersichtlich,

dass die jährlich durch AKS verursachten Gesamtkosten 378 Milliarden Dollar (347 Milliarden Euro) übersteigen, wobei allein die direkten Kosten über 226 Milliarden Dollar (207 Milliarden Euro) betragen [2]. Prognosen sagen einen rapiden Anstieg auf 1,1 Billionen Dollar (1 Billion Euro), mit einem Anteil von 749 Milliarden Dollar (687 Milliarden Euro) an direkten Kosten, bis zum Jahr 2035 voraus [4]. Die Gesamtkosten stellen nicht nur die reinen Gesundheitsausgaben (= direkte Kosten) dar, sondern auch indirekte Kosten durch verminderte Produktivität und Lebensqualität.

Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind weitestgehend bekannt und größtenteils modifizierbar. Dazu zählen Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Lebensstilfaktoren wie Rauchen und mangelnde körperliche Aktivität [1, 5, 6]. Über 90 % des kardiovaskulären Risikos lässt sich auf diese Faktoren zurückführen, wodurch ein großes Potential zur Prävention besteht [7]. Forschung im Bereich der

Eingelangt und angenommen am 28.08.2024

Aus der ¹Klinik Ottakring, 3. Medizinische Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, Wien, der ²Sigmund Freud Privatuniversität Wien, Medizinische Fakultät, und dem ³Ludwig-Boltzmann-Institut für kardiovaskuläre Forschung, Wien

*Beide Autoren haben gleichermaßen zum Manuskript beigetragen

Korrespondenzadresse: Dr. Paul Felix Harbich, Studienteam der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring (Wilhelminenspital), A-1160 Wien, Montleartstraße 37, E-Mail: pf.harbich@outlook.com

Hyperlipidämie, einem der wichtigsten Risikofaktoren, konnte bereits mehrere Therapieoptionen und Fortschritte erbringen und setzt auch einen Fokus auf die Bedeutsamkeit der präventiven Senkung des LDL- (low-density lipoprotein) Cholesterins (LDL-C).

Eine aggressive Kontrolle bzw. Vermeidung der modifizierbaren Risikofaktoren könnte bis zu 80 % der vorzeitigen kardiovaskulär bedingten Todesfälle verhindern. Dies unterstreicht die große Bedeutung, die Gesundheitsversorger einer optimierten Prävention zuschreiben [8].

Da der Cholesterinspiegel unter Erwachsenen weiterhin als zu hoch anzusehen ist und LDL-C bekanntermaßen einen kausalen Faktor der koronaren Herzkrankheit (KHK) darstellt, wird die Reduktion von LDL-C gemeinhin als eines der wichtigsten Therapieziele anerkannt. Dies gilt vornehmlich für Patienten, die ein besonders hohes ischämisches Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen [9], also insbesondere für jene, die bereits ein AKS durchgemacht haben. Ebenfalls gültig ist diese Aussage in Bezug auf Patienten mit einer anderen diagnostizierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung, stark ausgeprägten individuellen Risikofaktoren, Diabetes mellitus (insbesondere mit Zielorganschaden) oder chronischer Niereninsuffizienz [10]. Das Risiko, nach einem AKS ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von zwei Jahren zu erleiden, ist mit 20 % als sehr hoch einzustufen [11]. Daher setzt dieses Review einen Fokus auf die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien, die Hürden bei der Etablierung einer lipidsenkenden Therapie und die Fortschritte, welche im Rahmen der Hyperlipidämieforschung erzielt wurden.

■ Internationale Leitlinien

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) von 2019 zur Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie empfehlen eine LDL-C-Reduktion von > 50 % in Bezug auf die Ausgangswerte zusammen mit einer Reduktion < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Das betrifft Patienten mit dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, schwerer Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder Diabetes mellitus mit Zielorganschaden. Eine noch intensivere Reduktion des LDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) sollte bei Patienten mit einer kardiovaskulären Grunderkrankung und einem zweiten stattgehabten kardiovaskulären Ereignis innerhalb von zwei Jahren unter maximal tolerierter Statintherapie erwogen werden [10].

Eine lipidsenkende Therapie sollte als Ia-Empfehlung laut der letzten ESC-Leitlinie zur Behandlung von AKS von 2023 nach wie vor schrittweise initiiert werden [12]. Nach Beginn mit hochdosierten und hocheffektiven Statinen (Atorvastatin oder Rosuvastatin) und nachfolgender Therapieintensivierung mittels Ezetimib nach 4–6 Wochen sollte, bei Verfehlen des Therapieziels, die Therapie nach weiteren 4–6 Wochen durch einen PCSK9-Inhibitor ergänzt werden. In Frage kommen dafür die PCSK9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab, sowie Inclisiran, ein über RNA-Interferenz wirksames Medikament [10]. Zusätzlich kann die Therapie, zur Reduktion des durch Triglyzeride vermittelten Restrisikos, mit Icosapent-Ethyl (2 g

2 mal täglich) ergänzt werden, wenn sich Patienten mit stattgehabtem AKS oder anderer Hochrisiko-Konstellation, trotz maximierter lipidsenkender Therapie, mit Triglyzeridwerten von 135–499 mg/dl (1,5–5,6 mmol/l) präsentieren [13].

Auch die aktuellen Leitlinien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) empfehlen noch immer eine schrittweise Initiierung der lipidsenkenden Therapie, allerdings ist man von der Empfehlung für Zielwerte abgegangen [6, 14].

Demgegenüber stehen Überlegungen, welche einer „strike early and strong“-Herangehensweise zugrunde liegen und einen frühen Start einer hocheffektiven lipidsenkenden Kombinationstherapie befürworten [2, 3]: Bei Patienten mit AKS, ohne bestehende lipidsenkende Therapie, sollte eine sofortige Kombinationstherapie mit hochdosiertem Statin und Ezetimib erwogen werden (Klasse-IIb-Empfehlung), um ein rasches Erreichen des Therapieziels zu bewirken. Diese Empfehlung findet sich sowohl in einer Stellungnahme der Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) der ESC von 2022 [15], als auch in den Leitlinien der ESC zum Management des AKS von 2023 [12], bei der eine frühe und intensive LDL-C-Reduktion nach AKS mittels Statin und Ezetimib empfohlen wird. Eine Eskalation der Therapie mittels PCSK9i oder Bempedoinsäure sollte angestrebt werden, falls das Therapieziel nicht erreicht wird. Dies sollte alle 4–6 Wochen bis zum Erreichen der Zielwerte evaluiert werden [12, 15].

■ Diskrepanz zwischen Daten der klinischen Praxis und Leitlinienempfehlungen

Die DA VINCI- (EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care-) und SANTORINI- (Treatment of high and very high risk dyslipidemic patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – a multinational observational study-) Studien erlauben bedeutungsvolle Rückschlüsse auf die praktische Anwendung lipidsenkender Therapie bei Patienten mit AKS mit Fokus auf Daten aus der klinischen Praxis [9, 16].

Die DA VINCI-Studie, eine extensive Querschnittstudie (Juni 2017 bis November 2018, über 18 europäische Länder), schloss 5888 Patienten ein [16]. Die Patienten erhielten bereits eine lipidsenkende Therapie im Sinne einer primär- oder sekundärpräventiven Maßnahme. Das vorrangige Ziel der Studie war die Evaluierung des Erfolges der lipidsenkenden Therapie, definiert als ein Erreichen der individuellen LDL-C-Therapieziele, basierend auf den 2016 und 2019 publizierten Leitlinien der ESC und der European Atherosclerosis Society (EAS). Die Ergebnisse waren ernüchternd: Nur 54 % der Patienten erreichten die vorgegebenen LDL-C-Ziele nach den Leitlinien von 2016 (sehr hohes Risiko: < 1,8 mmol/l bzw. < 70 mg/dl, hohes Risiko: < 2,6 mmol/l bzw. 100 mg/dl, niedriges bis moderates Risiko: < 3,0 mmol/l bzw. 115 mg/dl) [17] und nur etwa 33 % erreichten die strengeren Vorgaben der Leitlinien von 2019 (sehr hohes Risiko: > 50 % Reduktion bezogen auf den Ausgangswert und < 1,4 mmol/l bzw. < 55 mg/dl, hohes Risiko: > 50 % Reduktion bezogen auf den Ausgangswert und < 1,8 mmol/l bzw. < 70 mg/dl, moderates Risiko: < 2,6 mmol/l bzw. 100 mg/dl, niedriges Risiko: < 3,0 mmol/l bzw. 116 mg/dl) [10]. Darüber

hinaus zeigte die Studie, dass eine hochdosierte Monotherapie mit Statinen bei Patienten der Hochrisikopopulation bei 20 % zur Primärprävention und bei 38 % zur Sekundärprävention zum Einsatz kam. Der Einsatz war bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung höher (51 %) als bei Patienten mit peripherer (31 %) oder zerebraler (40 %) vaskulärer Erkrankung [16].

Die SANTORINI-Studie (März 2020 bis Februar 2021), eine prospektive Beobachtungsstudie, setzte einen Fokus auf die Lipidtherapie entsprechend der 2019-ESC/EAS-Leitlinien und inkludierte Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko aus ganz Europa [9]. Nur 20,7 % der Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung erreichten das empfohlene LDL-C-Ziel. Darüber hinaus erhielten 21,0 % der Patienten mit sehr hohem Risiko und 23,5 % der Patienten mit hohem Risiko gar keine lipidsenkende Therapie. Außerdem zeigte sich, dass Ärzte häufig das hohe Risiko von Patienten unterschätzten, was zu einer inkorrekten Risikostratifizierung führte. Der Einschätzung der behandelnden Ärzte nach ließen sich 29,2 % der Population mit hohem kardiovaskulärem Risiko und 70,8 % der Population mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zuordnen. Der zentralen Risikostratifizierung im Rahmen der Studie nach ließen sich jedoch nur 6,5 % der Population mit hohem kardiovaskulärem Risiko und dafür 91,0 % der Population mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zuordnen [9].

Zuin et al. [18] untersuchten 7 Studien mit Daten aus der klinischen Praxis von mehr als 36.000 Patienten aus Europa mit abgelaufenem AKS. Die Autoren konnten zeigen, dass nur 12,1 % der Patienten die empfohlenen LDL-C-Ziele erreichten [18]. Die Ergebnisse stimmen mit der rezentesten multinationalen europäischen Umfragestudie von AKS-Patienten aus den Jahren 2021 und 2022 überein: Nur 25,7 % der AKS-Patienten erreichten unter hochdosierter Monotherapie mit Statinen die von der ESC empfohlene LDL-C-Reduktion [19]. In den USA zeigten Daten von über 10.000 AKS-Patienten (Erhebung zwischen 2013 und 2019), dass 49 % nach Krankenhausentlassung eine Verschreibung von hochdosierter Statintherapie erhielten und die Medikation aus der Apotheke abholten, jedoch waren nach einem Jahr nur noch 36 % des Gesamtkollektivs therapieadhärent. Die Therapieadhärenz war stark mit klinischen Charakteristika, wie mit dem Typ des AKS und den LDL-C-Ausgangswerten, assoziiert. Es wurden Unterschiede in Adhärenz und Abholung der verschriebenen Medikation aus der Apotheke, basierend auf Alter, Geschlecht und Rasse/Ethnizität beobachtet [20]. Eine weitere, in Indien durchgeführte Studie besagte, dass von 575 inkludierten Patienten nach AKS nur 20,9 % das LDL-C-Ziel von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) nach einem Jahr erreichten, obwohl sie unter hochdosierter Statintherapie standen [21].

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass trotz der klaren Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und der Evidenz, welche die Vorteile einer lipidsenkenden Therapie stützt, eine beachtliche Differenz zum praktischen Management der Dyslipidämie im „real world setting“ verbleibt. Die Ergebnisse diverser Studien unterstreichen wiederholt die Notwendigkeit einer aggressiveren Herangehensweise an die lipidsenkende Therapie und verbesserte Anwendungsstrategien, sowohl auf Patienten als auch auf das Gesundheitssystem insgesamt bezogen.

■ Potenzielle Verbesserungsstrategien

Die vorangehend diskutierten Daten aus der klinischen Praxis zeigen, dass nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl an KHK-Patienten (ca. 20–25 %) die von den aktuellen Leitlinien empfohlenen LDL-C-Ziele erreichen [9, 16, 18, 19, 21]. Daher stellt sich die Frage: *Wie kann man LDL-C suffizient senken und haben wir die notwendigen Werkzeuge, um das zu erreichen?*

Das empfohlene LDL-C-Ziel zu erreichen ist definitiv möglich, wie, unter anderem, von Makhmudova et al. in der „Jena auf Ziel“-Studie gezeigt wurde [22]. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde bei 85 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt eine frühe Kombinationstherapie mit hochdosiertem Atorvastatin und Ezetimib etabliert. Folgend wurde die Therapie mittels Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren eskaliert, um die empfohlenen LDL-C-Ziele zu erreichen. Die Ergebnisse waren vielversprechend, denn 68 von 85 (80 %) der Patienten erreichten das angestrebte LDL-C-Ziel von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) mit der initial etablierten Kombinationstherapie. Durch Ergänzung mit einem dritten lipidsenkenden Präparat (8 Bempedoinsäure und 6 PCSK9-Inhibitoren) konnte bei allen Patienten das LDL-C-Ziel erreicht werden (ein Patient wies Compliance-Probleme auf und zwei wurden von Atorvastatin auf Rosuvastatin umgestellt). Darüber hinaus wurde die etablierte Kombinationstherapie gut vertragen, unerwünschte Effekte waren selten [22].

Weiter unterstützt werden diese Ergebnisse von Ray et al., die Daten der SANTORINI-Studie für ihr Modell nutzten. Die Forscher erstellten eine Simulation, in welcher Bempedoinsäure zusätzlich zu Ezetimib verabreicht wurde, um abzuschätzen, welcher Anteil der Patienten unter dieser Therapie das LDL-C-Ziel erreichen könnte [23]. Bempedoinsäure ist eine neue orale Medikation, die die hepatische Cholesterinsynthese durch Inhibition der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase hemmt [24–26]. Ohne Eskalation der oralen Therapie erreichten nur 23,1 % der Patienten des Kollektivs der SANTORINI-Studie das angestrebte LDL-C-Ziel. Nach simulierter Ergänzung mit Ezetimib würden 39,7 % das LDL-C-Ziel erreichen und behandelt man zusätzlich noch mit Bempedoinsäure, würden 59,5 % der Patienten das Ziel erreichen. Somit verbliebe dennoch ein großer Anteil an Patienten, bei welchen eine weitere lipidsenkende Therapie in Form eines PCSK9-Inhibitors indiziert wäre [23, 27].

Trotz des Potentials, das angestrebte LDL-C-Ziel zu erreichen, bestehen weiterhin Barrieren, wie mangelnde Therapieadhärenz, beschränkter Zugang zur Therapie und praktische klinische Hürden [15, 28–30]. Von 617 Patienten des PALM-Registers, welche eine Statintherapie abbrachen, setzten 37 % diese Medikation aus Angst vor Nebenwirkungen und 60 % aufgrund von wahrgenommenen Nebenwirkungen ab [30]. Durch Statine verursachte Muskelschmerzen waren der häufigste Grund für ein Absetzen der Therapie. Dies zeigte sich ebenfalls in der IMPROVE-IT-Studie, sowie in einer Umfrage von Ärzten in der Primärversorgung in den USA [31, 32]. Eine weitere Studie zeigte darüber hinaus auf, dass Faktoren wie ein niedriger sozialer Status, Komorbiditäten und Polypharmazie häufig zu mangelnder Therapieadhärenz führen. In diesem

Kontext ist ebenfalls bedeutungsvoll, dass das Auftreten muskulärer Nebenwirkungen nur dann als erhöht nachgewiesen werden konnte, wenn Patienten und behandelnde Ärzte von der Statintherapie wussten und nicht dann, wenn die Statintherapie verblindet war. Dieser Zusammenhang illustriert den sogenannten Nocebo-Effekt und reflektiert keine tatsächlichen pharmakologischen Nebenwirkungen [33]. Zusätzlich demonstrierte eine „N of 1“-Studie von Wood et al., dass 90 % der Symptome, welche durch eine Statintherapie hervorgerufen werden, ebenfalls durch eine Placebothherapie induziert werden können, was weiter den Einfluss eines „Nocebo“-Effekts in diesem Kontext belegt [34].

Strategien, mit welchen die Therapieadhärenz verbessert werden könnte, beinhalten Weiterbildung von Patienten über die maßgebliche Bedeutung des LDL-C-Managements und motivierende Gespräche. Regelmäßige Kontrollen des Lipidprofils, wie von diversen Leitlinien empfohlen, können dabei ebenfalls hilfreich sein [30]. Im Falle einer echten Statin-Intoleranz bleiben dennoch viele alternative Therapieansätze offen – bei-

spielsweise sollte hier Bempedoinsäure in Kombination mit Ezetimib zum Einsatz kommen. Die CLEAR-OUTCOMES-Studie konnte demonstrieren, dass eine kombinierte lipidsenkende Therapie, welche Bempedoinsäure enthielt, gut toleriert wurde und selten Nebenwirkungen aufwies. Dies belegt, dass Bempedoinsäure eine valide Variante für Patienten darstellt, die keine Statine einnehmen können. Der Wirkungsmechanismus der Bempedoinsäure unterscheidet sich maßgeblich von dem der Statine. Sie müssen in der Leber, ihrem Wirkungsort, aktiviert werden, womit das Risiko potenzieller muskulärer Nebenwirkungen, einem der häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie, minimiert werden kann [24–26, 35].

Die subkutan injizierbaren PCSK9-Antikörper und Inclisiran senken LDL-C um 40 % (Inclisiran) bis 60 % (PCSK9-Antikörper) durch eine Inhibition der PCSK9-mRNA und können derzeit dann Anwendung finden, wenn der Einsatz von Statinen nicht möglich ist oder das LDL-C-Ziel mit Statinen allein nicht erreicht wird [8, 36–38]. Die Nutzung von PCSK9-Inhibitoren kann sich außerdem positiv auf die Compliance aus-

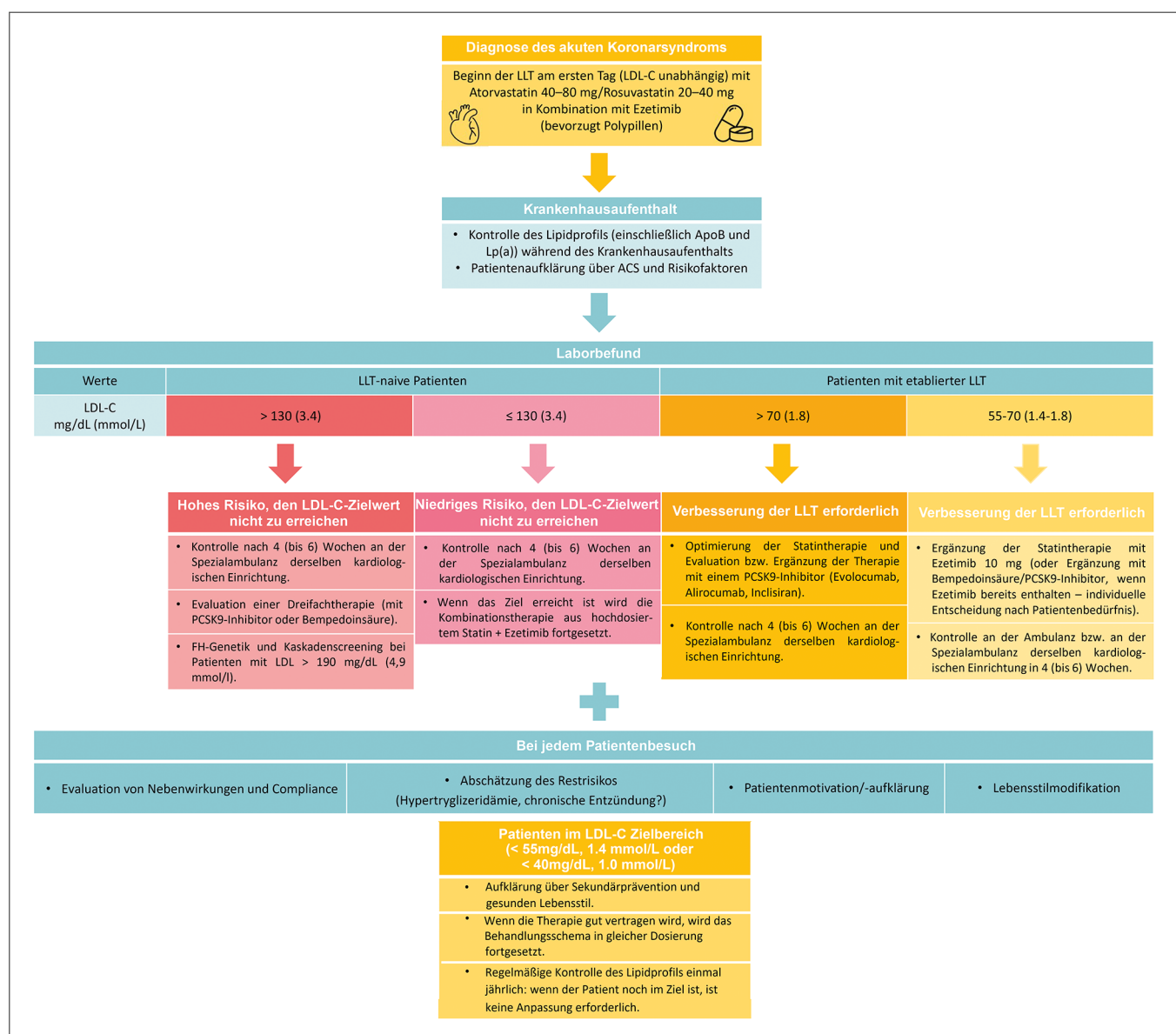


Abbildung 1: Vorschlag der Autoren eines schrittweisen Vorgehens, um die LDL-C-Ziele nach akutem Koronarsyndrom rasch zu erreichen. (LDL-C: Low-density-Lipoprotein-Cholesterin; LLT: Lipid lowering therapy/lipidsenkende Therapie; Lp(a): Lipoprotein (a); PCSK9-Inhibitor: Protein-Konvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitor)

wirken, da sie nur zwei Mal im Monat (Evolocumab), ein- oder zweimal monatlich (Alirocumab) oder sogar nur zwei Mal pro Jahr (Inclisiran) appliziert werden müssen. Hilfreich ist auch, dass ein „Erinnerungssystem“ in Bezug auf die Injektion von Inclisiran vorliegt.

Die sofortige Etablierung einer Kombinationstherapie nach einem AKS und folgender Kontrolle des Lipidprofils nach einigen Wochen, vorzugsweise in der Klinik, in welcher die Patienten hospitalisiert waren (Stichwort „Lipidambulanz“ an interventionellen kardiologischen Abteilungen), trägt ebenfalls dazu bei, das gesetzte LDL-C-Ziel eher zu erreichen als eine Statin-Monotherapie [22, 39].

Diese spezifischen Lipidambulanzen machen besonders für Patienten mit hohen Ausgangswerten (LDL-C von > 130 mg/dl) Sinn, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass ihr LDL-C-Ziel nur mit einer Kombinationstherapie aus Statinen und Ezetimib erreicht werden kann. Das ist insbesondere von Bedeutung, da nur ca. 15–20 % aller Patienten, die mit einem AKS hospitalisiert werden, mit Statin und Ezetimib allein das LDL-C-Ziel von < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) erreichen [9, 16, 39–41]. Makhmudova et al. konnten in ihrer Studie die Effektivität dieser Methodik (Spezialambulanz) demonstrieren [22]. Auch bei älteren Patienten (≥ 80 Jahre) sollte nach einem AKS eine intensive lipidsenkende Therapie rasch etabliert werden, da der aktuellen Evidenz nach auch dieses Kollektiv deutlich davon profitiert. Fayol et al. konnten anhand von 2258 > 80 -jährigen Patienten (mittleres Alter 85 ± 4 Jahre) des FAST-MI- (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction-) Registers eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 42 % ohne Statintherapie bei Entlassung auf 52 % mit intensiver lipidsenkender Therapie bei Entlassung demonstrieren [42].

In Anbetracht dieser Ergebnisse wurde an unserer Abteilung (3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien) ein spezielles „SOP“ (Standard Operating Procedure) bei AKS etabliert, um so vielen Patienten wie möglich das Erreichen der LDL-C-Zielwerte zu ermöglichen (Abb. 1). Das SOP sieht eine primäre Etablierung einer dualen lipidsenkenden Therapie mit Statin und Ezetimib unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert vor. Folgend wird das Lipidprofil noch im selben Krankenhausaufenthalt weiter kontrolliert und evaluiert. Abhängig vom LDL-C-Wert wird bei Patienten ohne bisherige lipidsenkende Medikation eine Kontrolle an der Spezialambulanz derselben kardiologischen Einrichtung nach 4–6 Wochen empfohlen, wenn ein hohes Risiko besteht, den LDL-C-Zielwert nicht zu erreichen (bei Ausgangswerten von > 130 mg/dl). Hier kann eine Dreifachtherapie mit PCSK9-Inhibitor oder Bempedoinsäure evaluiert werden. Bei LDL-C-Ausgangswerten von < 130 mg/dl ist eine Kontrolle im niedergelassenen Bereich beim Hausarzt oder Facharzt für Innere Medizin ausreichend, wo die duale lipidsenkende Therapie kontrolliert und fortgesetzt bzw. bei Bedarf angepasst werden kann. Bei Patienten, die bereits Lipidsenker einnehmen, sich aber noch nicht im Zielbereich befinden, soll noch im selben Krankenhausaufenthalt die Therapie optimiert werden. Folgend werden auch diese Patienten einer Kontrolle an der Spezialambulanz nach 4–6 Wochen zugeführt. Über die medikamentöse Therapie hinaus werden hier auch unter

anderem Compliance, Restrisiko und Lebensstilmodifikation evaluiert und mit den Patienten besprochen. Auch eine Entlassungscheckliste für Patienten (Abb. 2) kann hierbei hilfreich sein.

Die ausführliche Information von Patienten ist in diesem Kontext besonders wichtig und sinnvoll. Eine Voraussetzung, um hier Erfolge zu erzielen, ist auch eine Verbesserung des Entlassungsmanagements. Informative Gespräche mit Patienten vor der Entlassung sowie schriftliche Unterlagen, mit Vorgabe der Kontrollzeiten und -orte, ein Lipid-Pass mit Informationen zu Cholesterinwerten bzw. Zielwerten und Therapie, sowie zu geplanten Laborkontrollen (wie von vielen Organisationen zur Verfügung gestellt) bzw. generelle Informationen zur Sekundärprävention, wie zum Beispiel bezüglich der Influenza-Impfung, können sehr hilfreich sein.

Schwierigkeiten auf Versorgungsebene könnten durch verstärkte Zusammenarbeit verschiedener Einrichtungen des Gesundheitswesens beseitigt werden, indem gemeinsam Evidenz für die Wertigkeit fortgeschrittener Therapie gesammelt und nachhaltige Modelle für einen verbesserten Zugang zur Therapie entwickelt werden [29].

■ Zusammenfassung

Viele Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko werden keiner suffizienten lipidsenkenden Therapie zugeführt, obwohl sie davon profitieren würden. Gerade aus diesem Grund sollte uns unbegründete Sorge vor potenziellen Nebenwirkungen nicht davon abhalten, das LDL-C rasch („early“, d. h. Beginn noch während der Index-Hospitalisierung) und in geeigneter Dosierung und Zusammensetzung der lipidsenkenden Maßnahmen („strong“) so weit wie möglich zu reduzieren („the lower, the better“), da die vorhandene Evidenz keine negativen Auswirkungen einer maximierten Reduktion zeigt. Bedenken bezüglich des Auftretens von Muskelschmerzen sollten kein Hindernis in Bezug auf die Etablierung einer hochdosierten Statintherapie darstellen, da bestehende Evidenz belegt, dass ein überwiegender Anteil dieser Beschwerden auf einen „Nocebo“-Effekt zurückzuführen ist.

Es stehen ausreichend Behandlungsmethoden zur Verfügung, um das angestrebte Ziel effizient und sicher zu erreichen. Voraussetzung dafür ist eine Kombination von Patienteninformation, Strategien zur Verbesserung der Therapieadhärenz, Start mit einer Kombinationstherapie, alternative Strategien bei Statin-Intoleranz, ein effizientes Entlassungsmanagement und insbesondere das Angebot von speziellen Lipidambulanzen an kardiologischen Abteilungen für ausgewählte Patienten. Dies sollte durch Verbesserungen im Gesundheitswesen, um klinische Barrieren zu beseitigen und den Zugang zur Therapie zu erleichtern, ergänzt werden. Zum Beispiel kann durch ein spezielles „SOP“ (Abb. 1) und eine Entlassungscheckliste für Patienten nach AKS (Abb. 2) die strukturierte Betreuung und Patientenedukation gefördert werden.

■ Interessenkonflikt

Keiner.



Wiener Gesundheitsverbund

Klinik Ottakring

Für die
Stadt Wien

Entlassungscheckliste nach akutem Myokardinfarkt

- Beginn mit Lebensstilmodifikation

NACH 1–7 TAGEN

- **Hausarztbesuch:** Entlassungsbrief besprechen, Rehabilitationsantrag erstellen (falls im Aufenthalt nicht gemacht), Kontrolle der Einstichstelle nach der Koronarangiographie, **bei Herzinsuffizienz:** Kontrolle der Herzinsuffizienz-Symptomatik (bei guter Verträglichkeit ist Steigerung der neurohumoralen Therapie empfohlen)
- **Facharzt für Kardiologie oder Innere Medizin** aussuchen und einen Kontrolltermin ausmachen.

NACH 6 WOCHEN

- HAUSARZTTERMIN – folgende Punkte sollten besprochen werden:
 - a) **Blutbefunde** (Wurden Ihre **Zielwerte erreicht**? Wenn nicht, muss die Therapie erweitert werden bzw. an eine spezialisierte Ambulanz überwiesen werden!)
 - b) Kontrolle des **Blutdrucks**: Ist dieser im Zielbereich? Wenn nicht, muss die Blutdrucktherapie erweitert werden!
 - d) **Rauchen** Sie noch? Welche Unterstützung gibt es für den Rauchstopp?

NACH 3–6 MONATEN

- Kontrolle beim **Facharzt für Kardiologie oder Innere Medizin**, inklusive Echokardiographie

LABORKONTROLLEN

- Leber- und Nierenwerte – Lipidwerte inkl. LDL bzw. Non-HDL und HbA_{1c} und Lp (a), wenn nicht bekannt:
 - ☐ 4–6 Wochen
 - ☐ 6 Monaten
 - ☐ 1 Jahr
 nach der Spitalsentlassung.

LEBENSSTILMODIFIKATION und PRÄVENTION

- mit folgenden Zielwerten:
 - Blutdruck < 135/80 mmHg** (Regelmäßige Blutdruck-Selbstkontrollen mit Protokollführung empfohlen)
 - LDL < 55mg/dL** (Erste Cholesterinkontrolle 4–6 Wochen nach der Entlassung)
 - HbA_{1c} < 7 %** (Erste Blutkontrolle inklusive Langzeitzucker 4–6 Wochen nach der Entlassung)
- **Rauchstopp.** Das Team des Rauchfrei-Telefons unter 0800 810 013 oder unter www.rauchfrei.at unterstützt Sie gerne dabei.
- **Regelmäßige Einnahme der empfohlenen Therapie!!!** Duale Antiplättchentherapie (Brilique bzw. Effient oder Plavix in Kombination mit Thrombo-ASS) für 12 Monate einnehmen. Cholesterinsenkende Therapie LEBENSLANG (Statine, Ezetimib, Ezeato, Rosamib ...)
- **Jährliche Grippe-Impfung** (beim Hausarzt)
- **Regelmäßiges Training** (Versuchen Sie, bis zur Kurzatmigkeit zu trainieren, und streben Sie 150 Minuten pro Woche, verteilt auf 5 Tage, an). Bei einem stabilen Zustand kann ein Training bald nach der Entlassung stattfinden.
- **Gesundes Gewicht** (Besprechen Sie mit Ihrem Arzt/Ihrer Krankenschwester, wie Sie Ihre Ziele erreichen können)
- **Gesunde Ernährung** (Versuchen Sie, sich ausgewogen mediterran zu ernähren, mit viel Obst und Gemüse)
- **Alkoholbeschränkung** auf maximal 100 g pro Woche (100 g Alkohol pro Woche entspricht 2,5 l Bier oder 1 l Wein pro Woche)
- **Psychosoziales Management** (Wenn Sie sich gestresst fühlen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie damit umgehen können.)

Abbildung 2: Entlassungscheckliste nach akutem Myokardinfarkt der 3. Medizinischen Abteilung der Klinik Ottakring, Wien

Literatur:

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982–3021.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: e153–e639.
- Kaminsky LA, German C, Imboden M, et al. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2022; 70: 8–15.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269–324.
- Grundey SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3168–209.
- Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease. Part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017; 121: 677–94.
- Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res* 2015; 46: 328–38.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 29: 100624.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
- Lucà F, Oliva F, Rao CM, et al. Appropriateness of dyslipidemia management strategies in post-acute coronary syndrome: a 2023 update. *Metabolites* 2023; 13: 916.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44: 3720–826.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023; 148: e9–e119.
- Halvorsen S, Hassager C, Huber K, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022; 11: 939–49.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279–89.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Zuin M, Rigatelli G, Caldarola P, et al. Real-world efficacy of current lipid-lowering strategies in patients with acute coronary syndrome. Time to change the paradigm for treatment. *G Ital Cardiol (Rome)* 2023; 24: 30–40.
- Tsaban G, Vidal Perez R, Krychtiuk KK, et al. Lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes in Europe: can we do better? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023; 12 (Suppl. 1): zuad036.172.
- Khatib R, Yeh EJ, Glowacki N, et al. Lipid-lowering therapy utilization and dosage among patients with acute coronary syndrome events: a retrospective cohort from 12 community hospitals. *Clin Epidemiol* 2023; 15: 547–57.
- Jain M, Sawant R, Panchal H, et al. Evaluating LDL-C control in Indian acute coronary syndrome (ACS) patients – a retrospective real-world study LDL-C control in ACS. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2023; 19: 200210.
- Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction („Jena auf Ziel“). *Clin Res Cardiol* 2023; 112: 1212–9.
- Ray KK, Catapano AL, Diamand F, et al. Simulation of bempedoic acid in the lipid-lowering treatment pathway using the European contemporary SANTORINI cohort of high- and very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43 (Suppl. 2): ehac544.2377.
- Ray KK, Nicholls SJ, Li N, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12: 19–28.
- Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol* 2022; 174: 1–11.
- Drexel H, Mader A. Bempedoic Acid: How will it shape the future lipid-lowering landscape? Mode of action, evidence, and clinical use. *Cardiology* 2024; 149: 71–7.
- Weltler P, Pogran E, Burger A, et al. The Clinic Ottakring-Lipid Registry (The COR-Lipid Registry): a contemporary single-center real world analysis from a tertiary hospital. *Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft*; 29.05.–01.06.2024, Salzburg.
- Musumeci G, Annibali G, Delnevo F. Acute coronary syndromes: hospital management of dyslipidaemia with proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: time to act. *Eur Heart J Suppl.* 2023; 25 (Suppl. B): B114–b8.
- Underberg J, Toth PP, Rodriguez F. LDL-C target attainment in secondary prevention of ASCVD in the United States: barriers, consequences of nonachievement, and strategies to reach goals. *Postgrad Med* 2022; 134: 752–62.
- Bradley CK, Wang TY, Li S, et al. Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: Insights from the PALM Registry. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011765.
- Navar AM, Roe MT, White JA, et al. Medication discontinuation in the IMPROVE-IT Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12: e005041.
- Tanner RM, Safford MM, Monda KL, et al. Primary care physician perspectives on barriers to statin treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 303–9.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389: 2473–81.
- Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020; 383: 2182–4.
- Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, et al. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep* 2022; 24: 791–801.
- Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 109–19.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 5047–57.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19.
- Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3900–9.
- Landmesser U, McGinniss J, Steg PG, et al. Achievement of ESC/EAS LDL-C treatment goals after an acute coronary syndrome with statin and alirocumab. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 1842–51.
- Kim S, Han S, Rane PP, et al. Achievement of the low-density lipoprotein cholesterol goal among patients with dyslipidemia in South Korea. *PLoS One* 2020; 15: e0228472.
- Fayol A, Schiele F, Ferrières J, et al. Association of use and dose of lipid-lowering therapy post acute myocardial infarction with 5-year survival in older adults. *Circulation* 2024; 17: e010685.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)