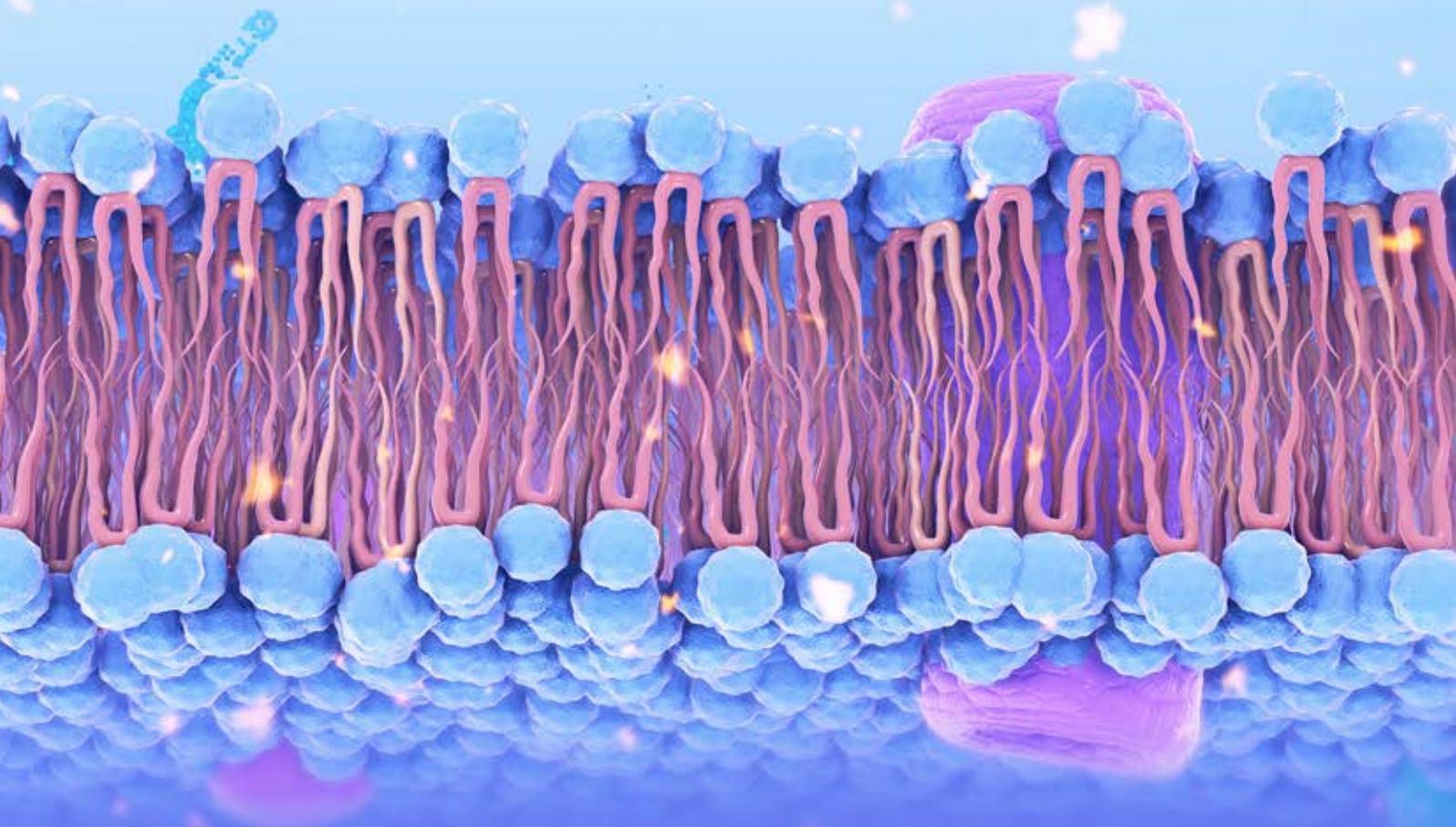




DGK Herztage 2024: Praxisrelevante Kongress-Highlights zum Lipidmanagement





DGK Herztage 2024: Praxisrelevante Kongress-Highlights zum Lipidmanagement

Wie sieht es in Deutschland mit der Lipidtherapie in der klinischen Praxis im Vergleich zu Leitlinienempfehlungen und Studiendaten aus? Um diese Frage ging es unter anderem in einem Symposium von Sanofi im Rahmen der DGK Herztage 2024.¹ Ein weiteres Symposium der Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga stand unter dem Titel „Lipidologische Streitkultur“. Dort diskutierte man das Für und Wider früher diätetischer und medikamentöser Interventionen.² Daneben bot der Kongress zahlreiche praxisrelevante Erkenntnisse zum Lipidmanagement – beispielsweise bei Hochrisikogruppen wie Menschen mit Diabetes.

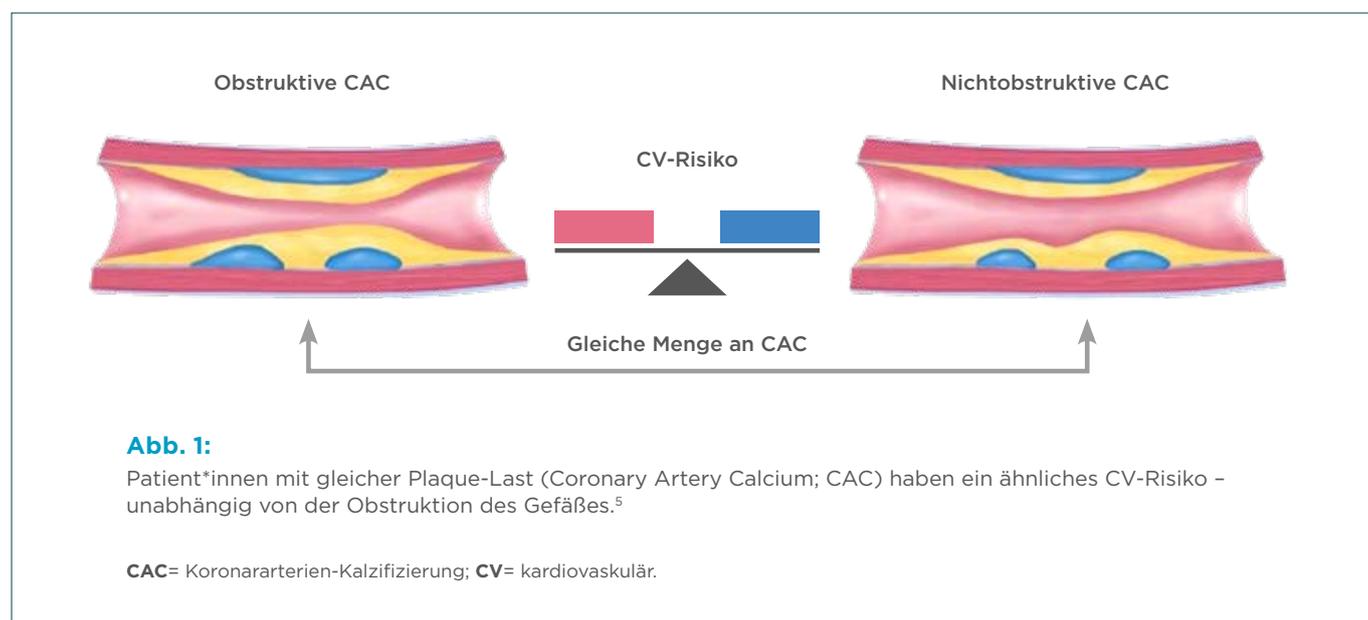
Mit aktuellen Studiendaten, der Einordnung neuer Leitlinienempfehlungen sowie vielen praxisnahen Fachvorträgen erlebten die Kongressteilnehmenden der DGK Herztage 2024 in Hamburg Ende September 3 Tage mit einem umfangreichen Wissens-Update.

Symposium zur Lipidtherapie: Klinische Studiendaten vs. Real World Evidence

Obwohl klinische Studien überzeugende Daten zur kardiovaskulären (CV) Risikoreduktion durch eine LDL-C-Senkung liefern, werden die von der ESC/EAS^a-Leitlinie empfohlenen LDL-C-Zielwerte in der deutschen Versorgungsrealität nicht erreicht. Mit dieser Beschreibung zum Status quo des Lipidmanagements in Deutschland begann das Symposium „RWE meets RCT – aktuelle Daten aus der Lipidtherapie“ von Sanofi. Unter der Leitung von Prof. Andrea Bäbler, Regensburg, und Prof. Stephan Gielen, Detmold, präsentierten drei Vortragende Studienergebnisse und aktuelle Real-World-Daten zur Versorgungssituation mit lipidsenkenden Therapien (LLT) – darunter PCSK9^b-Inhibitoren – und zum Nutzen einer frühen, intensiven LDL-C-Reduktion nach einem ACS.¹

Arteriosklerotische Plaques im Blick: Aktuelle Daten aus der Bildgebung

Zum Auftakt gab Prof. Sebastian Buß, Sinsheim, einen Überblick zu den Möglichkeiten der invasiven und nicht-invasiven kardiologischen Bildgebung, um arteriosklerotische Veränderungen in den Gefäßen nachzuweisen. Er zeigte, wie die Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) die Plaque-Entwicklung sichtbar machen kann und mit Unterstützung von Künstlicher Intelligenz prognostische Daten liefert.^{3,4} Prof. Buß stellte in diesem Kontext klar, dass die Plaque-Last entscheidend für das CV-Risiko ist – und nicht der Grad der Stenose (Abb. 1).⁵





Mit modernen Bildgebungstechnologien lässt sich außerdem zeigen, wie eine intensive LLT mit PCSK9-Inhibitoren arteriosklerotische Plaques stabilisieren und damit das Risiko für ein CV-Ereignis reduzieren kann. Durch die starke LDL-C-Senkung verändert sich die Plaque-Morphologie, darunter:⁶

- Reduktion des Atheromvolumens
- Verringerung des Lipidkerns
- Verstärkung der fibrösen Plaque-Kappe

Neue Real-World-Daten zur LDL-C-Zielwert-Erreichung in Deutschland

Prof. Ulrich Laufs, Leipzig, begann den 2. Vortrag mit aktuellen Daten zur Lebenserwartung in Industrieländern. Demnach steht Deutschland vor den Vereinigten Staaten auf dem zweitletzten Platz. Verantwortlich für die hierzulande geringere Lebenserwartung sind in erster Linie CV-Erkrankungen.^{7,8} Der entscheidende Risikofaktor für arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) ist das LDL-C. Dagegen kann eine LDL-C-Senkung auf die empfohlenen Zielwerte das CV-Risiko verringern. Dieser Nutzen der LDL-C-Reduktion bleibt über die gesamte Lebenszeit erhalten.⁹ Allerdings zeigen die gerade veröffentlichten Daten der ACS EuroPath-Studie zum Jahr 2022, dass deutsche ACS-Patient*innen den empfohlenen LDL-C-Zielwert von <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) 16 Wochen nach dem Ereignis erheblich seltener erreichen als die Patient*innen aus anderen europäischen Ländern – obwohl der jeweilige Anteil der lipidsenkenden Kombinationstherapien vergleichbar war (Tab. 1).¹⁰

Anteil Patient*innen in Woche 16 nach dem ACS	Deutschland	Übrige europäische Länder
LDL-C-Wert < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	26 %	38 %
LDL-C-Wert < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	6 %	20 %

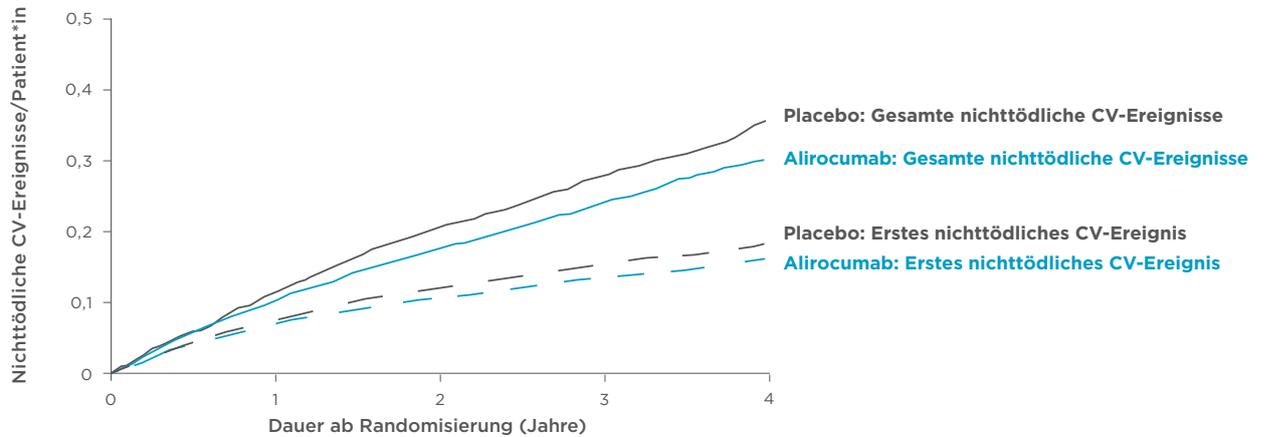
Tab. 1:

LDL-C-Zielwert-Erreichung 16 Wochen nach einem ACS in der ACS EuroPath IV-Studie; Daten aus Deutschland und den übrigen europäischen Ländern¹⁰

In der ACS EuroPath-Studie wurde die LDL-C-Zielwert-Erreichung in den Jahren 2018 (EuroPath I) und 2022 (EuroPath IV) bei 2.650 Patient*innen mit einem ACS aus sechs europäischen Ländern gemäß Empfehlungen der jeweils aktuellen ESC/EAS-Leitlinie verglichen.¹¹

Wirksame LDL-C- und Risikoreduktion mit PCSK9-Inhibitoren

Prof. Laufs betonte, dass Lebensstilinterventionen wie körperliche Aktivität oder eine mediterrane Ernährung den LDL-C-Wert nur wenig beeinflussen. Damit ist der LDL-C-Wert kein geeigneter Parameter, um die positiven gesundheitlichen Effekte dieser Lebensstilmaßnahmen zu messen.^{7,12,13} Dagegen ist es mit einer lipidsenkenden Kombinationstherapie aus einem hochdosierten Statin, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren möglich, den LDL-C-Wert um bis zu 85 % des Ausgangswerts zu senken.¹⁴ Diese starke LDL-C-Reduktion mit PCSK9-Inhibitoren kann das Risiko für CV-Ereignisse bei ACS-Patient*innen signifikant vermindern, wie die ODYSSEY OUTCOMES-Studie zu Alirocumab (Praluent®) zeigte.¹⁵⁻¹⁷ Während der Studiendauer von 4 Jahren verringerte sich unter Alirocumab gegenüber Placebo neben dem ersten MACE^c auch die Gesamtzahl nichttödlicher CV-Ereignisse (Hazard Ratio (HR): 0,87; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,82 - 0,93). Die number needed to treat (NNT) für die Verhinderung des 1. CV-Ereignisses lag bei 44 und für die Verhinderung aller nichttödlichen CV-Ereignisse bei 18 (Abb. 2).¹⁷



Anzahl Risikopatient*innen

Placebo	9.462	9.219	8.888	3.898	737
Alirocumab	9.462	9.217	8.919	3.946	746

NNT über 4 Jahre: 44 für erste nichttödliche CV-Ereignisse, 18 für alle nichttödlichen CV-Ereignisse

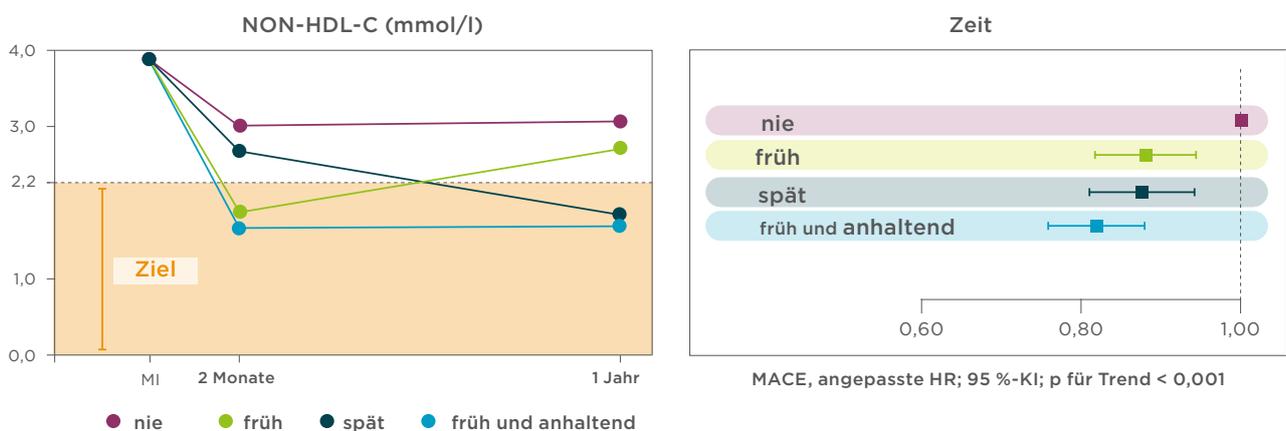
Abb. 2:

Nichttödliche CV-Ereignisse (Gesamtzahl und Erstereignisse) unter Alirocumab versus Placebo in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie.¹⁷

CV= kardiovaskulär; NNT = number needed to treat (Kaplan-Meier-Schätzung).

Frühe LDL-C-Reduktion nach ACS ist entscheidend

Neben dem Ausmaß der LDL-C-Senkung ist bei Patient*innen nach ACS auch der Zeitpunkt der LDL-C-Zielwert-Erreichung wichtig, wie eine vor kurzem vorgestellte Auswertung des schwedischen SWEDEHEART-Registers zeigt. ACS-Patient*innen, die den empfohlenen Zielwert für das Non-HDL-C innerhalb von 2 Monaten nach dem Ereignis erreichen und dauerhaft halten, haben ein geringeres MACE-Risiko als jene, die den Zielwert später oder nie erreichen beziehungsweise, die den Zielwert nicht halten konnten (Abb. 3).¹⁸



46.518 Patient*innen mit MI, 7.407 MACE (Gesamtmortalität, MI, ischämischer Schlaganfall)

Abb. 3:

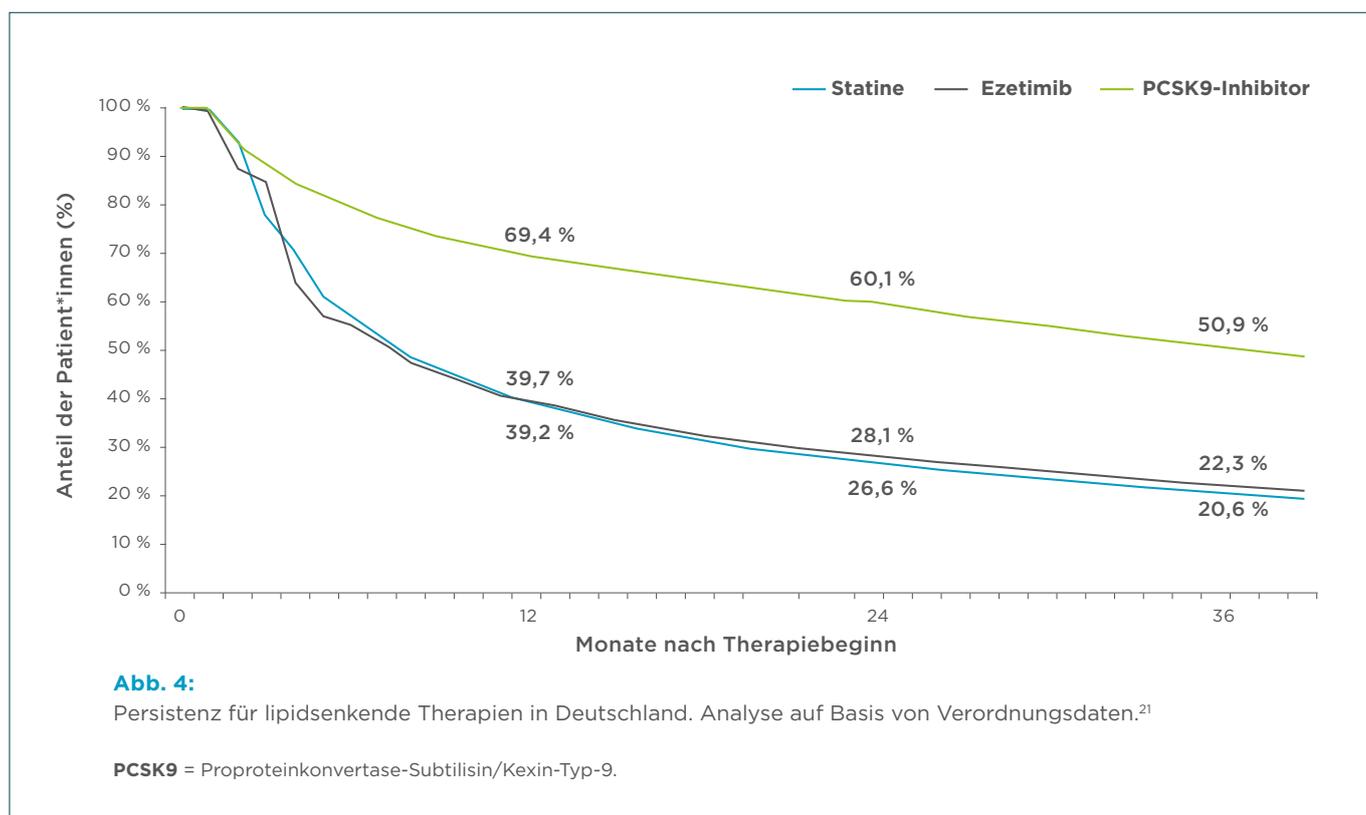
Zeitpunkt der Non-HDL-C-Zielwert-Erreichung nach einem ACS (links) und damit assoziiertes MACE-Risiko (rechts) bei Patient*innen des SWEDEHEART-Registers.¹⁸

ACS = akutes Koronarsyndrom; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MACE = schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MI = Myokardinfarkt; Non-HDL-C = Nicht-Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte.



Weitere Real-World-Evidence zur Lipidtherapie in Deutschland

In ihrem abschließenden Vortrag erläuterte Prof. Ursula Rauch-Kröhnert, Berlin, anhand neuer Real-World-Daten, wie die Erkenntnisse zur LDL-C-Reduktion und Lipidtherapie in der klinischen Praxis umgesetzt werden.¹⁹ Zunächst ging sie auf die Situation in Deutschland ein und stellte Daten der europäischen SANTORINI-Studie vor: Demnach dominieren hierzulande lipidsenkende Monotherapien mit einem Anteil von 59,5 %, während 19,9 % der Patient*innen mit Kombinationstherapien behandelt werden. Zum Vergleich: In Spanien haben 40 % und in Portugal 45,5 % der Patient*innen Kombinationstherapien erhalten.²⁰ Gleichzeitig belegt eine aktuelle Analyse von Verordnungsdaten eine geringe Persistenz für Lipidtherapien in Deutschland. Nach 3 Jahren beträgt sie bei Statinen 20,6 % und bei den injizierbaren PCSK9-Inhibitoren 50,9 % (Abb. 4).²¹



Außerdem präsentierte Prof. Rauch-Kröhnert neue Real-World-Daten zur Lipidtherapie aus Italien, die die Bedeutung einer frühen, intensiven LDL-C-Reduktion nach einem ACS unterstreichen. Wie eine Auswertung des AT-Target-IT-Registers zeigt, sank unter einer früh initiierten PCSK9-Inhibitor-Therapie der LDL-C-Wert bei der ersten Kontrolluntersuchung 37 Tagen nach dem ACS um 69,8 % gegenüber dem Ausgangswert. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 68,3 % der Patient*innen den empfohlenen LDL-C-Zielwert. Bei ihnen war die Inzidenz für schwere kardiovaskuläre Ereignisse signifikant geringer als bei den ACS-Patient*innen, die den LDL-C-Zielwert nicht so früh erreichten.²² Frau Prof. Rauch-Kröhnert gab ebenfalls einen Überblick über die aktuellsten Real-World-Evidence-Studien der neuesten lipidsenkenden Therapien. Sie schlussfolgerte, dass es sich bei PCSK9-Hemmern im Allgemeinen um eine Klasse von sehr effizienten LDL-Cholesterinsenkern handelt, die jedoch in der klinischen Praxis zwischen monoklonalen Antikörpern und siRNA^d auch Unterschiede in ihrer Wirksamkeit aufweisen.²³⁻²⁶ Sie machte noch einmal darauf aufmerksam, dass neben klinischen Studiendaten auch die Wirksamkeit in der Praxis für die Wahl der Therapieoption von hoher Relevanz ist.¹⁹

Mit Interesse werden derzeit deutsche Real-World-Daten zur Therapie mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab (300 mg, monatliche Dosierung) aus der Studie MARS-NIS erwartet.¹⁹ In der MARS-Studie wurde die Wirksamkeit, Therapiezufriedenheit und Sicherheit von Alirocumab 300 mg unter Verwendung des 2-ml-Autoinjektor unter klinischen Alltagsbedingungen in Deutschland untersucht.



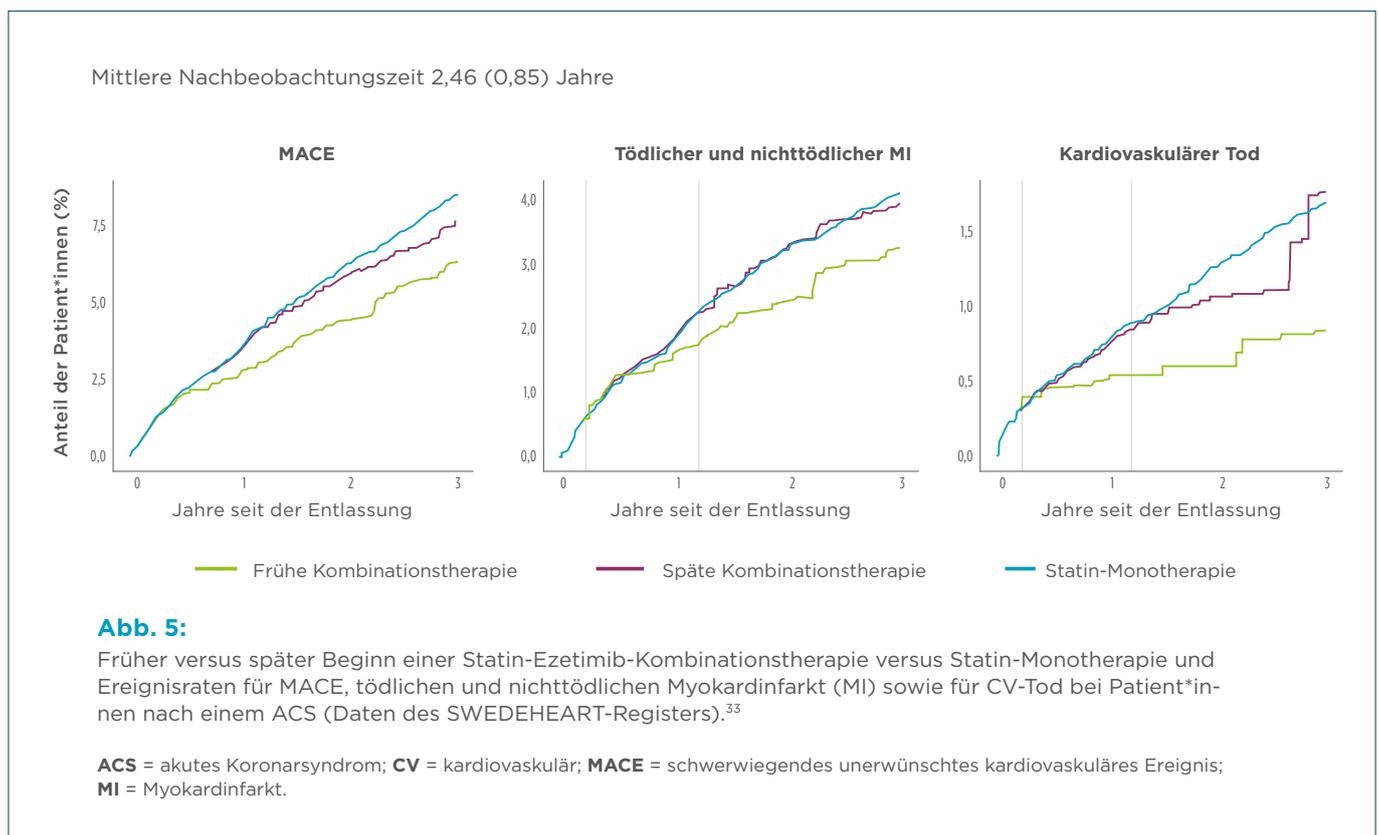
Pro und Contra: Frühe Kombinationstherapie und Ernährungsinterventionen

Ein weiteres Symposium unter dem Titel „Lipidologische Streitkultur“ wurde von der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga ausgerichtet. Zur Diskussion standen 2 Aussagen, zu denen renommierte Expert*innen jeweils eine Pro- und Contra-Position vertraten:²

1. Eine Upfront Kombinationstherapie zur LDL-C-Senkung ist sinnvoll.
2. Diätetische Maßnahmen zur LDL-C-Senkung sind effektiv.

Pro: „Upfront Kombinationstherapie“: Starke Evidenz zeigt Nutzen nach ACS

Prof. Bäßler sprach sich für eine „Upfront Kombinationstherapie“ aus begründete ihre Meinung mit Studien-daten und Leitlinienempfehlungen.²⁷ Die kausale Rolle des LDL-C für die Entwicklung einer Arteriosklerose wurde in zahlreichen Studien belegt.²⁸ Mit Blick auf das CV-Risiko ist sowohl die LDL-C-Konzentration an sich als auch die Dauer der LDL-C-Exposition (kumulative LDL-C-Last) maßgeblich. Daher gelten für die LDL-C-Senkung die 3 Therapieprinzipien: „the lower the better“ – „the earlier the better“ – „the longer the better“.²⁹ Endpunktstudien wie ODYSSEY OUTCOMES zum PCSK9-Inhibitor Alirocumab haben gezeigt, dass eine LDL-C-Reduktion um 61 % des Ausgangswerts das relative Risiko für MACE um 15 % verringern kann.¹⁶ Dabei gibt es keinen unteren Grenzwert für den Nutzen einer LDL-C-Absenkung.³⁰ Vielmehr werden durch die starke LDL-C-Reduktion mit PCSK9-Inhibitoren arteriosklerotische Plaques nachweislich stabilisiert.^{6,31} Vor diesem Hintergrund empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie zum Management des ACS die frühzeitige Initiierung einer lipidsenkenden Kombinationstherapie noch im Krankenhaus und eine rasche Therapieeskalation mit PCSK9-Inhibitoren, wenn unter einer Statin-Ezetimib-Kombinationstherapie der empfohlene LDL-C-Zielwert nicht erreicht wird.³² Die gerade publizierten neuen Daten aus dem SWEDEHEART-Register bestätigen den Nutzen einer frühen Kombinationstherapie nach einem ACS. Bereits 1 Jahr nach dem Ereignis zeigen sich signifikante Vorteile des frühen (innerhalb von 12 Wochen) gegenüber einem späten Beginn der Statin-Ezetimib-Kombinationstherapie bei den Ereignisraten für MACE und anderen CV-Endpunkten (Abb. 5).³³





Contra: „Upfront Kombinationstherapie“: Primärprävention vs. Sekundärprävention

PD Dr. Roland Klingenberg, Bad Nauheim, vertrat die Gegenposition und relativierte den frühen Einsatz lipidsenkender Kombinationstherapien. Er stimmte den Argumenten von Prof. Bäßler mit Blick auf ACS-Patient*innen zu, wies jedoch darauf hin, dass nicht alle Patient*innen von einer frühen Kombinationstherapie profitieren. Dafür nannte er die folgenden Beispiele.³⁴

- Klinische Studien zu LLT bilden nicht die Heterogenität der Patient*innen ab, da viele relevante Gruppen nicht eingeschlossen wurden.³⁵
- Die Polypharmazie, gerade bei älteren Patient*innen, trage zu einer Nicht-Adhärenz bezüglich der LLT bei.^{36,37} Die Verordnung von Kombinationspräparaten („polypills“), regelmäßige LDL-C-Kontrollen und vor allem die Kommunikation mit den Patient*innen können ihr Verständnis für ASCVD und damit ihre Adhärenz für eine LLT verbessern.³⁸⁻⁴⁰
- Die Statintherapie kann zu dosisabhängigen Nebenwirkungen führen – darunter Muskelbeschwerden oder Dysglykämien.⁴¹
- Neue Daten der Women-Health-Initiative-(WHI)-Studie zeigen, dass sich Menschen ohne ACS mit der individualisierten LLT Zeit lassen können.⁴²
- Registerdaten aus Dänemark belegen, dass die NNT einer LLT zur LDL-C-Zielwert-Erreichung für die Verhinderung eines CV-Ereignisses vom Schweregrad der koronaren Herzerkrankung (KHK) abhängt. Bei einer KHK mit 3 betroffenen Gefäßbetten beträgt die NNT 8 (LDL-C-Zielwert < 55 mg/dl; < 1,4 mmol/l) und bei Menschen ohne KHK 233 (LDL-C-Zielwert < 116 mg/dl; < 3,0 mmol/l).⁴³
- Schließlich sprechen Wirtschaftlichkeitsargumente für eine lipidsenkende Stufentherapie wie sie die Lipid-Liga empfiehlt.⁴⁴

Nach Meinung von Dr. Klingenberg sollten Patient*innen mit einer stabilen KHK (Primärprävention) nicht wie Patient*innen mit einem ACS (Sekundärprävention) behandelt werden.³⁴

Pro: „Diätetische Maßnahmen“: Wichtig bei Menschen mit hoher Sterolresorption

Prof. Stefan Lorkowski, Jena, begann die 2. Pro-/Contra-Debatte zum Einfluss der Ernährung auf den LDL-C-Wert. Für ihn gehören diätetische Interventionen zu den sinnvollen Maßnahmen, um den LDL-C-Wert zu senken.⁴⁵ So können gesättigte Fettsäuren und Transfette aus der Nahrung den LDL-C-Wert geringfügig erhöhen.⁴⁶ Dabei verarbeitet jeder Mensch Nahrungsfette unterschiedlich. Beispielsweise können Nahrungssterole (zum Beispiel aus Eiern) das CV-Risiko bei Menschen mit einer genetisch bedingten starken Sterolresorption erhöhen.⁴⁷ Prof. Lorkowski stellte klar, dass gerade Menschen mit einer unausgewogenen Ernährung mithilfe diätetischer Maßnahmen eine gesundheitliche Verbesserung erzielen können. Dieser Effekt ist geringer bei Menschen, die sich bereits ausgewogen ernähren. Er warnte in diesem Zusammenhang vor Low Carb-Diäten mit ihrem geringen Kohlehydratanteil, da sie den LDL-C-Wert deutlich erhöhen können. Abschließend wies er auf die synergistische Wirkung einer Ernährungsumstellung und der risikoadaptierten medikamentösen LDL-C-Senkung hin.⁴⁵

Contra: „Diätetische Maßnahmen“: Ernährungsweise hat keinen LDL-C-Effekt

Dagegen begründete Prof. Laufs seine Ansicht, warum Ernährungsinterventionen das LDL-C nicht effektiv senken können.⁴⁸ Studien zeigen, dass weder eine mediterrane Ernährungsweise noch die Nährstoffzusammensetzung den LDL-C-Wert beeinflussen.^{49,50} Genauso wenig können Nahrungsergänzungsmittel wie „Roter Reis“ sowie Knoblauch- oder Fischölpräparate den LDL-C-Wert senken.⁵¹ Im Gegenteil: Spezielle Streichfette mit einem hohen Anteil an Phytosterolen können sogar den LDL-C-Wert erhöhen.⁴⁸ Prof. Laufs wies auf die erheblichen sozioökonomischen Einflüsse (Bildung, Haushaltseinkommen) auf das CV-Risiko hin. Ein „gesunder“ Lebensstil kann dieses Risiko zwar reduzieren, ist aber nur für 3 % bis 13 % des sozioökonomischen Effekts verantwortlich.⁵² Er warnte davor, dass der Fokus auf Ernährungsinterventionen die Adhärenz für LLT vermindern und populäre Mythen wie die „Cholesterinlüge“ fördern können. Stattdessen empfiehlt er andere Lebensstilmaßnahmen, um das CV-Risiko zu reduzieren – insbesondere der Verzicht auf das Rauchen, körperliche Aktivität und Blutdruckkontrolle. Er forderte eine klare Kommunikation gegenüber den Patient*innen, welche Maßnahmen wirklich nützen, um keine falsche Erwartungen zu wecken.⁴⁸



ASCVD-Kongresssplitter: Von Zielwertkampagnen bis zur Rehabilitation

Neben den beiden Symposien ging es in zahlreichen weiteren Fachvorträgen um neue Erkenntnisse zum Lipidmanagement und zu ASCVD sowie um die Umsetzung entsprechender Leitlinienempfehlungen.

Wie wirksam sind LDL-C-Zielwert-Kampagnen?

Prof. Oliver Weingärtner, Jena, befasste sich in seinem Vortrag mit der Rolle von lipidsenkenden Kombinationstherapien und der Wirksamkeit von Zielwert-Kampagnen bei Patient*innen nach einem ACS.⁵³ Simulationsrechnungen auf Basis der Daten des SWEDEHEART-Registers zeigen, dass 82,9 % der Patient*innen den empfohlenen LDL-C-Zielwert 6 bis 10 Wochen nach dem ACS mit einer Statinmonotherapie nicht erreichen. Wenn sie mit einer Dreifach-Kombination aus einer Hochdosis-Statintherapie, Ezetimib und einem PCSK9-Inhibitor behandelt worden wären, hätten 92 % der ACS-Patient*innen den LDL-C-Zielwert von < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) erreicht.⁵⁴

Er erläuterte die Hintergründe, warum eine individualisierte, lipidsenkende Kombinationstherapie zur Zielwert-Erreichung erforderlich ist. Entscheidend ist der individuelle Sterolmetabolismus. Eine Statinmonotherapie vermindert die endogene LDL-C-Synthese, was zu einer verstärkten LDL-C-Resorption aus der Nahrung führt – vor allem von pflanzlichen Sterolen.⁵⁵ Menschen, die genetisch bedingt sehr stark Sterole resorbieren, haben ein erhöhtes Risiko für CV-Ereignisse und für In-Stent-Restenosen. Sie können besonders von einer Kombinationstherapie mit Ezetimib profitieren, das eine LDL-C-Resorption aus der Nahrung hemmt.^{56,57}

Diese Erkenntnisse wurden in der Kampagne „Jena auf Ziel“ berücksichtigt: Alle teilnehmenden ACS-Patient*innen wurden initial mit einer Kombination aus täglich 80 mg Atorvastatin und 10 mg Ezetimib behandelt. 80 % der Patient*innen erreichten mit dieser Kombinationstherapie innerhalb eines Jahres den empfohlenen LDL-C-Zielwert. Nur 20 % benötigten ergänzend Bempedoinsäure oder einen PCSK9-Inhibitor.⁵⁸ Durch den Erfolg von „Jena auf Ziel“ haben inzwischen 45 weitere Städte ähnliche Zielwert-Kampagnen gestartet. Insgesamt wurden circa 45.000 Zielwert-Pässe an Patient*innen ausgegeben. Im nächsten Schritt sollen die Zielwert-Pässe digitalisiert werden, was unter anderem ein Echtzeit-Benchmarking der LDL-C-Werte ermöglicht.⁵³

ESC-Leitlinie empfiehlt bessere Kardioprotektion bei Diabetes

Prof. Nikolaus Marx, Aachen, fasste in seinem Vortrag wichtige praxisrelevante Änderungen der ESC-Leitlinie zum Management von CV-Erkrankungen bei Menschen mit Diabetes von 2023 zusammen.⁵⁹ Wichtig sind insbesondere 2 Empfehlungen:⁶⁰

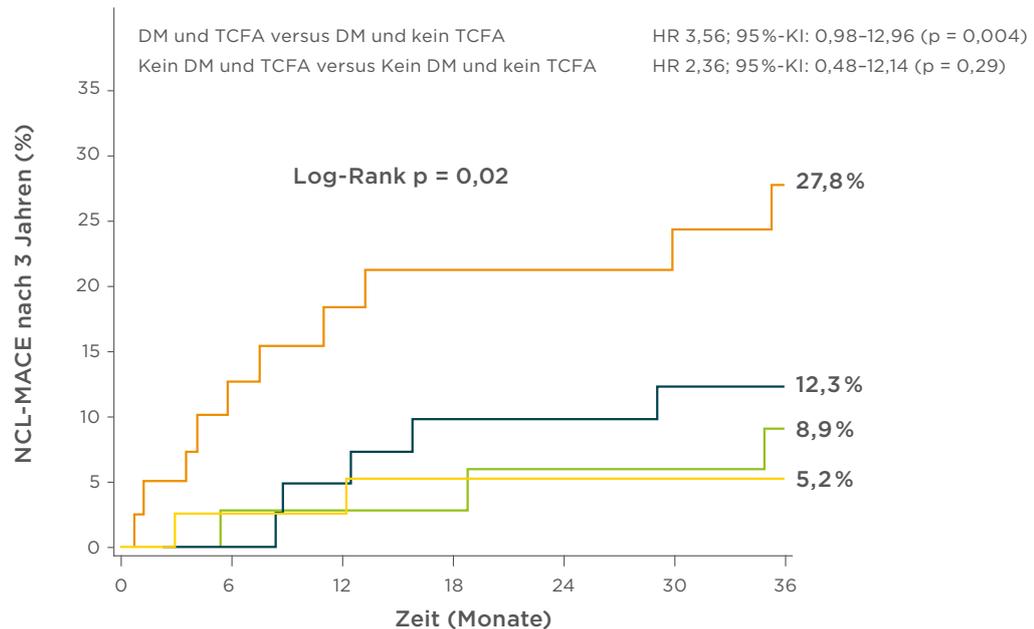
- Screening: Patient*innen mit CV-Erkrankungen sollen mit einer HbA_{1c}- und Nüchternblutzucker-Bestimmung auf Diabetes gescreent werden. Umgekehrt sollen Menschen mit Diabetes auf Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht werden. Eine anlasslose Bildgebung wird jedoch nicht empfohlen.
- Therapien mit kardiovaskulärem Nutzen: Nach dem neuen Therapiekonzept sollen die Patient*innen bevorzugt Antidiabetika erhalten, deren kardiovaskulärer Nutzen (oder zumindest Sicherheit) belegt ist.

Warum arteriosklerotische Plaques bei Menschen mit Diabetes instabiler sind

Mit den Besonderheiten arteriosklerotischer Plaques bei Diabetes beschäftigte sich Prof. David Leistner, Frankfurt.⁶¹ Kurzgefasst: Menschen mit Diabetes haben instabilere Plaques. Dabei wirken verschiedene Hyperglykämie-assoziierte Mechanismen zusammen:⁶²

- Endotheliale Dysfunktion
- Thrombozyten-/Gerinnungsstörungen
- Veränderung der Plaque-Morphologie

In der Folge entwickeln sich Fibroatherome, die zur Ruptur neigen und die im prothrombotischen Milieu zur Thrombenbildung und zu kardiovaskulären Ereignissen führen können.⁶² Typisch bei Diabetes sind sogenannte Thin Cap Fibroatheroma (TCFA) – Atherome mit dünner fibröser Kappe. Dieser instabile und vulnerable Plaque-Typus gilt als Prognosemarker für künftige CV-Ereignisse.⁶³ So ist die Rate für weitere MACE aufgrund von „non-culprit“-Läsionen bei ACS-Patienten*innen mit Diabetes und TCFA höher als bei jenen mit Diabetes **ohne** TCFA, wie die Ergebnisse der PROSPECT-Studie zeigen (Abb. 6).⁶⁴



Anzahl Risikopatient*innen

DM und TCFA	43	31	29	27	26	24	14
DM und kein TCFA	39	33	33	33	31	30	19
Kein DM und TCFA	42	41	39	37	37	35	19
Kein DM und kein TCFA	40	37	37	36	36	36	20

— DM und TCFA (n = 43) — Kein DM und TCFA (n = 42) — DM und kein TCFA (n = 39) — Kein DM und kein TCFA (n = 40)

Abb. 6:

3-Jahres-Rate für MACE aufgrund von Non-culprit-Läsionen bei ACS-Patient*innen mit/ohne Diabetes sowie mit/ohne thin-cap fibroatheroma (Propensity Score-Matching).⁶⁴

ACS = akutes Koronarsyndrom; **DM** = Diabetes mellitus; **HR** = Hazard Ratio; **KI** = Konfidenzintervall; **MACE** = schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; **NCL** = non culprit lesion („nicht-schuldige“ Läsionen: andere stenosierende Koronarläsionen ohne Infarktbezug); **TCFA** = thin-cap fibroatheroma (Fibroatherom mit dünner Kappe).

Vier Therapieentscheidungen bei KHK und Diabetes

PD Dr. Luise Gaede, Erlangen, ging auf wichtige Therapieentscheidungen bei Patient*innen mit KHK und Diabetes ein, die sich von KHK-Patient*innen ohne Diabetes unter anderem durch die folgenden Eigenschaften unterscheiden:^{65,66}

- Asymptomatisch oder atypische Symptomatik
- Größere arteriosklerotische Plaque-Last und erhöhte Anzahl lipidreicher Plaques

In der Folge tritt bei Patient*innen mit Diabetes eine KHK mit höherer Prävalenz, früherer Manifestation, stärkerer Ausprägung und höherer Mortalität auf.⁶⁷

Mit diesem Hintergrundwissen beantwortete Dr. Gaede 4 Fragen zum Management dieser Patient*innen-gruppe:⁶⁵



1. Ist ein allgemeines Screening auf KHK bei Menschen mit Diabetes sinnvoll?

Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt kein anlassloses Screening, jedoch eine Risikostratifizierung mithilfe des SCORE2-Diabetes (Abb. 7).⁶⁰

2. In welchen Fällen sind weitere Tests – insbesondere Ischämietests – sinnvoll?

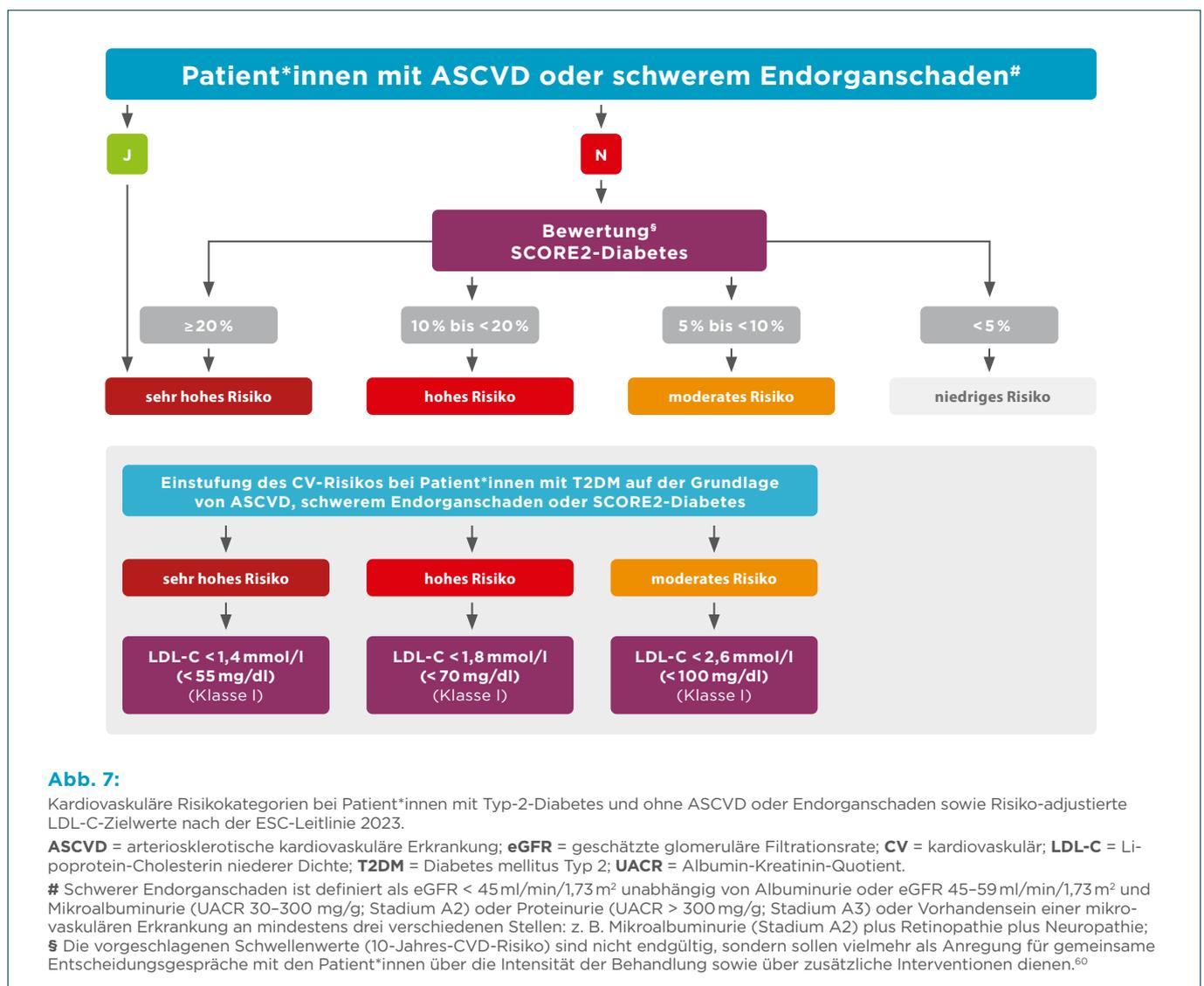
Nach der ESC-Leitlinie ist die Prätest-Wahrscheinlichkeit maßgeblich für die Initiierung weiterer Untersuchungen. So empfiehlt sie zum Beispiel bei einer Prätest-Wahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 % einen Ischämietest.⁶⁰

3. Wie sollte eine Revaskularisation durchgeführt werden?

Zur Revaskularisation bei Patient*innen mit einem chronischen Koronarsyndrom und Diabetes empfiehlt die Leitlinie bevorzugt einen CBAG^e und nur in Ausnahmefällen eine perkutane Koronarintervention (PCI).⁶⁰ Dr. Gaede verwies auf die geringe Anzahl älterer Studien, die einen Vorteil für den CBAG gegenüber der PCI zeigten.^{68,69}

4. Was gilt für die medikamentöse Therapie?

Mit einer medikamentösen Therapie werden Risikofaktoren für CV-Ereignisse kontrolliert – darunter ein hoher LDL-C-Wert. Der empfohlene LDL-C-Zielwert bei Menschen mit Diabetes richtet sich nach dem individuellen Risiko, das auf Basis einer bestehenden ASCVD oder schwerer Endorganschäden sowie dem SCORE2-Diabetes ermittelt wird (Abb. 7).⁶⁰





Möglichkeiten der kardiologischen Rehabilitation stärker nutzen

Wie geht es mit den Patient*innen weiter, wenn sie nach einem ACS aus der Klinik entlassen werden? Hier kann die kardiologische Rehabilitation als Schnittstelle zwischen Krankenhaus und niedergelassenen Ärzt*innen die Patient*innen unterstützen, wie Dr. Jeannette Hamadeh, Göttingen, erklärte. Zu den Indikationen für eine kardiologische Rehabilitation gehören beispielsweise ACS, KHK, Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) und Herzinsuffizienz. Sie besteht aus verschiedenen Bausteinen, darunter:⁷⁰

- Optimierung der evidenzbasierten Medikation – beispielsweise zur LDL-C-Reduktion oder zur Blutdruckkontrolle. Bei etwa 80 % der Patient*innen muss die LLT während der Rehabilitation eskaliert werden.
- Körperliche Aktivität und Bewegungs-/Sporttherapie
- Selbstmanagement im Umgang mit der Erkrankung
- Psychosoziale Unterstützung
- Berufliche und soziale Wiedereingliederung
- Einübung eines gesunden Lebensstils

Die Patient*innen profitieren nachweislich von der kardiologischen Rehabilitation. Rund 80 % der Rehabilitanden erreichen eine medizinische Verbesserung und 76 % werden innerhalb von 2 Jahren vollständig wieder eingegliedert.⁷¹ Trotzdem beantragen nur 56 % der kardiologischen Patient*innen eine Rehabilitation.⁷⁰

Dr. Hamadeh verwies zudem auf die angiologische Rehabilitation für Patient*innen mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), die noch seltener durchgeführt wird. Daher ermutigte Dr. Hamadeh dazu, diese Möglichkeit zur Unterstützung der Sekundärprävention stärker zu nutzen.⁷⁰

Fußnoten:

- ^a ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society
- ^b PCSK9: Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9
- ^c MACE: Major Adverse Cardiovascular Event
- ^d siRNA: small interfering Ribonukleinsäure
- ^e CBAG: Coronary Artery Bypass Graft

Alle Referenzen werden von Sanofi auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Quellen:

1. Symposium „RWE meets RCT – aktuelle Daten aus der Lipidtherapie“, 27.09.2024, DGK Herztage 2024 in Hamburg, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH;
2. Symposium „Lipidologische Streitkultur“, 27.09.2024, DGK Herztage 2024 in Hamburg, Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga;
3. Buß S. Plaqueregression durch intensive lipidsenkende Therapie – Die Rolle der modernen Bildgebung. Vortrag im Rahmen des Symposiums „RWE meets RCT – aktuelle Daten aus der Lipidtherapie“, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 27.09.2024, DGK Herztage 2024 in Hamburg;
4. Dawson LP, et al. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(1):66-82;
5. Mortensen MB, et al. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2803-2813;
6. Räber L, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771-1781;
7. Laufs U. LDL-C Zielwerterreichung – was sagen die neuesten Daten für Deutschland? Vortrag im Rahmen des Symposiums „RWE meets RCT – aktuelle Daten aus der Lipidtherapie“, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 27.09.2024, DGK Herztage 2024 in Hamburg;
8. Jasilionis D, et al. The underwhelming German life expectancy. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(8):839-850;
9. Burger PM, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2024;396:118540;
10. Reuser A, et al. Vergleich der LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom zwischen 2018 und 2022 in Deutschland und Europa. *Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(19):e84-e91;
11. Laufs U, et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS EuroPath IV project. *Vascul Pharmacol.* 2023;148:107141;
12. Fikenzer K, et al. Effects of endurance training on serum lipids. *Vascul Pharmacol.* 2018;101:9-20;
13. Rees K, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD009825;
14. Katzmann JL, Laufs U. Moderne Lipidsenker – ein Mittel gegen das Problem der Unterversorgung? *Inn Med (Heidelb).* 2022;63(12):1316-1322;
15. Fachinformation PRALUENT®, Stand 11/2023;
16. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107;
17. Szarek M, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):387-396;
18. Schubert J, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2024. doi:10.1093/eurheartj/ehae576;
19. Rauch-Kröhnert U. Real World Evidence – LDL-C Management in der klinischen Praxis. Vortrag im Rahmen des Symposiums „RWE meets RCT – aktuelle Daten aus der Lipidtherapie“, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 27.09.2024, DGK Herztage 2024 in Hamburg;
20. Ray KK, 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;
21. Koenig W, et al. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(6):812-821;
22. Gargiulo P, et al. Strike early-strike strong lipid-lowering strategy with PCSK9i in ACS patients. Real-world evidence from AT-TARGET-IT registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2024. doi:10.1093/eurjpc/zwae170;
23. Gupta M, et al. Real-World Insights into Evolocumab Use in Patients with Hyperlipidemia Across Five Countries: Analysis from the ZERBINI Study. *Cardiol Ther.* 2023;12(4):703-722;
24. O'Donoghue ML, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2022;146(15):1109-1119;
25. Naoum I, et al. Lipid-lowering therapy with inclisiran in the real-world setting: Initial data from a national health care service. *J Clin Lipidol.* 2024. doi:10.1016/j.jacl.2024.05.003;



26. Mulder JWCM, et al. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. *J Clin Lipidol.* 2023;17(6):818-827;
27. Bäßler A. Upfront Kombinationstherapie zur LDL-C-Senkung ist sinnvoll: PRO. Vortrag im Rahmen des Symposiums „Lipidologische Streitkultur“. 27.09.2024, DGK Herztag 2024 in Hamburg, Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga
28. Fernández-Friera L, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2979-2991;
29. Ference BA, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552-1561;
30. Nicholls SJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373;
31. Nicholls SJ, 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(1):120-129;
32. Byrne RA et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* (2023);44(38):3720-3826;
33. Leosdottir M. Association of early versus late use of combination lipid-lowering therapy with major cardiovascular outcomes after myocardial infarction: data from the SWEDHEART registry. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
34. Klingenberg R. Upfront Kombinationstherapie zur LDL-C-Senkung ist sinnvoll: CONTRA. Vortrag im Rahmen des Symposiums „Lipidologische Streitkultur“. 27.09.2024, DGK Herztag 2024 in Hamburg, Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga;
35. Aeschbacher-Germann M, et al. Lipid-Lowering Trials Are Not Representative of Patients Managed in Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis of Exclusion Criteria. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(1):e026551;
36. Tamargo J, Kjeldsen KP, Delpon E, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(4):406-419;
37. Khatib R, et al. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. *Open Heart.* 2019;6(2):e000997;
38. Bakhit M, et al. Cardiovascular disease risk communication and prevention: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024;45(12):998-1013;
39. Rana JS, et al. Association of Low-Density Lipoprotein Testing After an Atherosclerotic Cardiovascular Event with Subsequent Statin Adherence and Intensification. *Am J Med.* 2022;135(5):603-606;
40. Yusuf S, et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):216-228;
41. Mach F, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526-2539;
42. Ridker PM, et al. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med.* Published online August 31, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2405182;
43. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet.* 2020;396(10263):1644-1652;
44. Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. März 2022. unter: <https://www.lipid-liga.de/empfehlungen/> (abgerufen: 14.10.2024);
45. Lorkowski S. Diätetische Maßnahmen zur LDL-C-Senkung sind effektiv: PRO. Vortrag im Rahmen des Symposiums „Lipidologische Streitkultur“. 27.09.2024, DGK Herztag 2024 in Hamburg, Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga;
46. Mensink RP. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids.* 2005;40(12):1201-1205;
47. Helgadottir A, et al. Increased absorption of phytosterols is the simplest and most plausible explanation for coronary artery disease risk not accounted for by non-HDL cholesterol in high cholesterol absorbers. *Eur Heart J.* 2021;42(3):283-284;
48. Laufs U. Diätetische Maßnahmen zur LDL-C-Senkung sind effektiv: CONTRA. Vortrag im Rahmen des Symposiums „Lipidologische Streitkultur“. 27.09.2024, DGK Herztag 2024 in Hamburg, Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga;
49. de Lorgeril M, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779-785;
50. Sacks FM, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859-873;
51. Laffin LJ, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):1-12;
52. Zhang YB, et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies. *BMJ.* 2021;373:n604;
53. Weingärtner O. Wirksamkeit von Zielwertkampagnen. Vortrag im Rahmen der DGK Herztag 2024, 27.09.2024 in Hamburg;
54. Allahyari A, 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(40):3900-3909;
55. Weingärtner O, et al. It's time to personalize and optimize lipid-lowering therapy. *Eur Heart J.* 2020;41(28):2629-2631;
56. Yamaguchi J, et al. Baseline serum sitosterol level as predictor of adverse clinical events in acute coronary syndrome patients with dyslipidaemia: A sub-analysis of HIJ-PROPER. *Atherosclerosis.* 2018;274:139-145;
57. Otto S, et al. Increased cholesterol absorption is associated with In-stent-restenosis after stent implantation for stable coronary artery disease. *Steroids.* 2022;187:109079;
58. Makhmudova U, 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(9):1212-1219;
59. Marx N. Wo haben sich die Leitlinien geändert? Vortrag im Rahmen der DGK Herztag 2024, 27.09.2024 in Hamburg;
60. Marx N et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043-4140;
61. Leistner DM. Besonderheiten der Arteriosklerose – OCT-Diagnostik. Vortrag im Rahmen der DGK Herztag 2024, 27.09.2024 in Hamburg;
62. Hommels TM, et al. Exploring new insights in coronary lesion assessment and treatment in patients with diabetes mellitus: the impact of optical coherence tomography. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):123;
63. Del Val D, et al. Vulnerable plaque features and adverse events in patients with diabetes mellitus: a post hoc analysis of the COMBINE OCT-FFR trial. *EuroIntervention.* 2024;20(11):e707-e717;
64. Kedhi E, et al. Impact of TCF4 on Unanticipated Ischemic Events in Medically Treated Diabetes Mellitus: Insights From the PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(4):451-458;
65. Gaede L. Therapeutische Entscheidungen bei koronarer Herzkrankheit. Vortrag im Rahmen der DGK Herztag 2024, 27.09.2024 in Hamburg;
66. Armstrong EJ, et al. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation.* 2013;128(15):1675-1685;
67. Rawshani A, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407-1418;
68. Farkouh ME, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-2384;
69. Park SJ, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1204-1212;
70. Hamadeh J. Bedeutung der Rehabilitationskliniken. Vortrag im Rahmen der DGK Herztag 2024, 27.09.2024 in Hamburg;
71. Schwaab B. Kardiologische Rehabilitation bei Herzinsuffizienz. Hochwirksam aber kaum genutzt. *internistische praxis.* 2024;67(3):373-382.

Praluent® 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

Praluent® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Praluent® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Praluent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Wirkstoff: Alirocumab. **Zusammens:** *Arzneil. wirts. Bestandt.:* Fertigpen/-spritze mit 75/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung; Fertigpen mit 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. *Sonst. Bestandt.:* Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, H₂O f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** *Primäre Hypercholesterinämie u. gemischte Dyslipidämie:* Begleitend zu einer Diät b. Erw. mit primärer Hypercholesterinämie o. gemischter Dyslipidämie u. b. Kindern u. Jugendl. im Alter von 8 J. u. älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Komb. m. Statin od. Statin u. ander. lipidsenk. Therapien b. Pat., die m. Statinther. LDL-C-Zielwerte nicht erreich. od. als Monotherap. od. in Komb. m. lipidsenk. Therapien b. Pat mit Statin-Unverträgl. od. bei Statin-Kontraindik. *Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:* Bei Erw. mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofakt.; in Komb. m. einer max. verträgl. Statin-Therapie mit od. ohne ander. lipidsenk. Therapieprinzipien od. als Monotherap. od. in Komb. mit ander. lipidsenk. Therapieprinzipien bei Pat. mit einer Statin-Unverträgl. od. wenn Statine kontraindiziert sind. **Gegenanz:** Überempf. geg. Wirkstoff od. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** *Immunsys.:* Selten: Überempf. Hypersensibilitätsvaskulitis, *Atemw./ Brust/Mediast.:* Häufig: klin. Zeichen u. Sympt. i. Bereich d. oberen Atemwege. *Haut/Unterhautgew.:* Häufig: Pruritus; selten: Urtikaria, nummul. Ekzem; nicht bek.: Angioödem. *Allgem./ Beschw. a. Verabreichungsort:* Häufig: Reakt. a. d. Injektionsstelle; nicht bek.: grippeartige Erk.

Verschreibungspflichtig.

Pharmazeutischer Unternehmer: **Sanofi Winthrop Industrie**, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich.
Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, D-65926 Frankfurt am Main.

Stand: November 2023