

Antikoagulation mit Rivaroxaban (Xarelto®)

auch bei Risikopatienten in zugelassenen Indikationen mit konsistentem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil

Auch für Patienten mit Begleiterkrankungen und in besonderen Risikokonstellationen hat Rivaroxaban in der Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern ein konsistentes Nutzen-Risiko-Profil



Die Antikoagulation bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko und Komorbiditäten stellt in der klinischen Praxis eine große Herausforderung dar. Insbesondere Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) weisen neben einem höheren Alter häufig Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, Bluthochdruck oder eine koronare Herzerkrankung (KHK) auf, durch die sich das Risiko für thromboembolische Ereignisse deutlich erhöht.¹ Der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) verfügt über eine umfangreiche und konsistente Datenbasis, die aus klinischen Studien sowie Studien aus dem Praxisalltag (Real-World-Evidenz) gewonnen wurde und Patienten in verschiedenen Risikokonstellationen einschließt.

Beispielgebend ist XANTUS pooled, die größte prospektive, einarmige, nichtinter-

ventionelle, offene Phase-IV-Analyse zu einem nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulans (NOAK) unter Praxisbedingungen,² deren Ergebnisse das bekannte Sicherheitsprofil von Rivaroxaban bei Patienten mit nvVHF untermauern.

Prospektive Daten aus dem Praxisalltag zur Schlaganfall-Prophylaxe bei nvVHF

Zur Anwendung von Rivaroxaban bei nvVHF liegen umfangreiche Daten aus dem Praxisalltag vor.² Die Ergebnisse erweisen sich dabei als konsistent mit der Phase-III-Zulassungsstudie ROCKET AF.³ Eine Sonderstellung unter den NOAK nimmt das globale Studienprogramm XANTUS pooled² zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF ein; dort wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban prospektiv in drei multizentrischen, einarmigen, nicht-interventionellen, offenen Studien an mehr als 11.000 Patienten aus 47 Ländern untersucht. XANTUS pooled² gibt erneut einen Hinweis auf die bereits in ROCKET AF³ beobachtete gute Wirksamkeit in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (SE) (1,0 %/Jahr in XANTUS pooled bzw. 2,1 %/Jahr in ROCKET AF). Die beobachteten Raten an schweren Blutungen (1,7 %/Jahr in XANTUS pooled bzw. 3,6 %/Jahr in ROCKET AF) waren

- Antikoagulation mit Rivaroxaban (Xarelto®) 1
- SGLT2 Hemmer und Herzinsuffizienz 2
- Der Spontansalat vom Wegesrand 4
- Aktuelle Therapie von Fettwechsellstörungen 5

gering. Bei den sekundären Endpunkten traten intrakranielle Blutungen selten auf (0,4 %/Jahr in XANTUS pooled bzw. 0,5 %/Jahr in ROCKET AF) und gastrointestinale Blutungen wurden in XANTUS pooled mit nur 0,7 %/Jahr beobachtet (2,0 %/Jahr in ROCKET AF).^{2,3}

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen
PP-XAR-DE-0859-1

Impressum:

Herausgeber:

Med-QN Netzbüro, www.medqn.de
Tel.: (0234) 547 54 53,

Redaktion: Prof. Georg Juckel,
Frau Prof. Ursula Henke,
Dr. Michael Tenholt

Gestaltung: Brigitte Mayer,
www.b-m-grafikdesign.de

Fotos: AdobeStock:

© Freedomz (1)

© ag visuell (2)

© BillionPhotos.com (3)

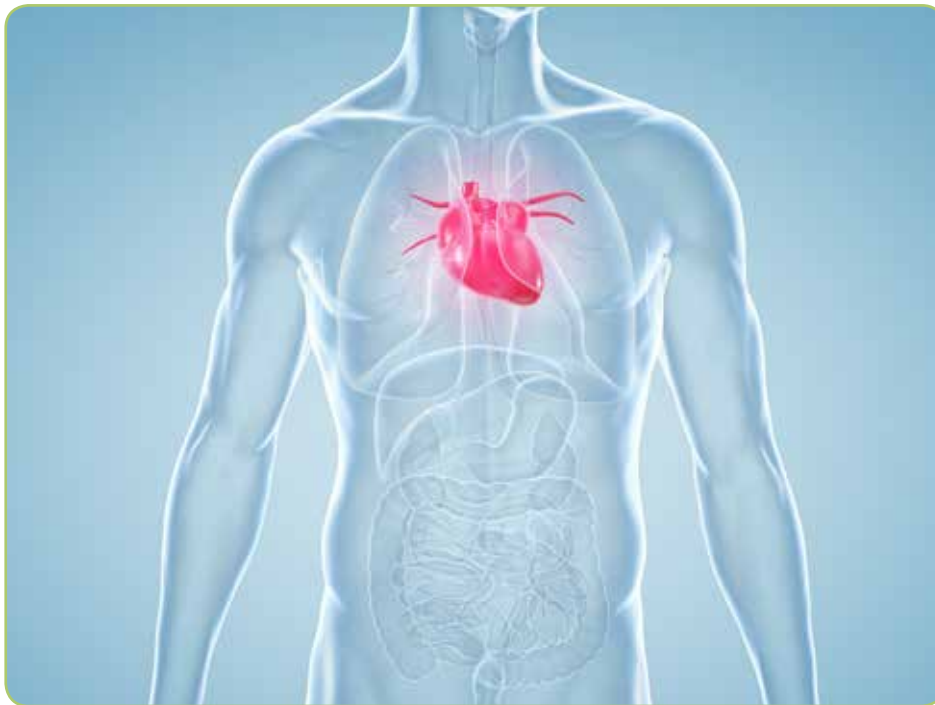
© mallinka1 © Susann Bausbach (4)

© Jenifoto, © Yaruniv-Studio (5)

1 Kirchhof P et al. Eur Heart J 2016; 37 (38): 2893-2962

2 Kirchhof P et al. JACC 2018; 72(2): 141-153

3 Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-891



↗ SGLT2 Hemmer und Herzinsuffizienz: ein Update

Patienten mit Diabetes mellitus und Patienten mit einer Herzinsuffizienz wiesen eine hohe Schnittmenge auf. (siehe Tabelle). Der Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor und verschlechtert signifikant die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten

mit einer chronischen Herzinsuffizienz um durchschnittlich 34%. Umgekehrt weisen Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, die eine Herzinsuffizienz entwickeln, eine ca. 10-20fach erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu denen ohne Herzinsuffizienz auf.

Prävalenz			
von Typ 2 Diabetes in Herzinsuffizienz-Studie		von Herzinsuffizienz in Typ 2 Diabetes Studien	
HFrEF			
PARADIGM-HF	35%	Glukose-Senkung	
SHIFT	30%	ACCORD	4.3%
HF-ACTION	32%	DPP4 Hemmer Studien	
SENIORS	26%	SAVOR-TIMI 53	13%
SOLVD	15%	TECOS	18%
MERIT-HF	25%	EXAMINE	28%
DIG-REF	28%	SGLT2 Hemmer Studien	
HFpEF			
I-PRESERVE	27%	EMPA-REG	10%
PEP-CHF	21%	CANVAS	15%
DIG-PEP	29%	GLP-1 Rezeptor Agonist Studien	
CHARM-PRESERVED	28%	LEADER	14%
TOPCAT	33%	ELIXA	22%
		EXSCEL	16%

HFrEF=heart failure with reduced ejection fraction, HFpEF=heart failure with preserved ejection fraction

Für das Management von Patienten mit einer HFrEF existieren etablierte Behandlungsalgorithmen, die sich auf Erfahrungen aus multiplen großen Herzinsuffizienzstudien stützen können. Glücklicherweise wurden in den großen Herzinsuffizienzstudien in der Regel auch Diabetes Patienten eingeschlossen. So konnte belegt werden, dass grundsätzlich die Algorithmen auch für diabetische Patienten mit HFrEF gelten. Hervorzuheben sind aufgrund einer möglichen diabetischen Nephropathie vermehrte Laborkontrollen, wenn ACEi/ARBi und/oder Aldosteronantagonisten verordnet werden.

Bei der Wahl der verschiedenen Antidiabetika in herzinsuffizienten Patienten sind jedoch einige Besonderheiten zu berücksichtigen, die in der folgenden Tabelle zusammengefasst werden. So können Thiazolidinedione (TZDs) wie Rosiglitazon oder Pioglitazon eine Herzinsuffizienz verschlechtern, andere dagegen wie die neuen Natrium-Glukose Co Transporter 2 Hemmer eine Herzinsuffizienz verbessern.

Verschlechtern Herzinsuffizienz

- Thiazolidinedione (TZDs) wie Rosiglitazon, Pioglitazon
- Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Hemmer Saxagliptin (Die DPP4 Hemmer Alogliptin und Sitagliptin zeigen dagegen keine Verschlechterung)

Können potentiell das Risiko für eine Herzinsuffizienz erhöhen

- Insulin fördert eine Natrium/Wasserretention
- suspekt ebenfalls Sulfonylharnstoffe (jedoch keine RCTs vorhanden)

„Sichere“ Antidiabetika

- Metformin (keine RCTs vorhanden; eGFR sollte > 30 ml/min sein)
- Glukagon-like Peptid 1 (GLP-1) Rezeptor Agonisten Lixisenatide, Liraglutide,
- Semaglutide, und Exenatide
- Acarbose

Verhindern/Verbessern Herzinsuffizienz

- Natrium-Glukose Co-Transporter 2 Hemmer: Empagliflozin, Canagliflozin

RCT = randomisierte kontrollierte Studien



Einen „Hype“ erzeugten die neuen SGLT2 Hemmer. SGLT2 ist ein niedrig-affiner, hoch-kapazitiver Na⁺/Glukose Cotransporter, der an der luminalen Oberfläche im S1 und S2 Segment des proximalen Tubus der Niere exprimiert ist. Er ist verantwortlich dafür, dass ca. 90% der Glukose renal rückresorbiert wird. Es existiert zusätzlich ein SGLT1 im S3 Segment des proximalen Tubus. Dieser Transporter reabsorbiert die restliche Glukose aus dem Tubulus. SGLT1 wurde auch im Darm gefunden, und dient dort ebenfalls der Glukose-Resorption. Empagliflozin ist ein spezifischer SGLT2 Hemmer, Canagliflozin hemmt zusätzlich auch SGLT1.

Den „Hype“ löste die EMPA-REG Outcome Studie aus, die im Jahr 2015 im New England Journal of Medicine publiziert wurde. Es wurden 7020 Patienten mit einem Typ2 Diabetes und einer kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Der HbA1c Wert musste vor Einschluss zwischen 7-9% (bisher keine Blutsenktherapie) oder zwischen 7-10% (unter Blutzuckersenktherapie) liegen. Die Patienten wurden randomisiert 1:1:1 in Placebo, und Empagliflozin in zwei Dosierungen (10 und 25

mg/d). Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, und nicht-tödlichem Schlaganfall. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 2.6 Jahre. 97% der Patienten konnten nachbeobachtet werden, 29.3% in der Placebogruppe, und 23.4% in der Verumgruppe beendeten vorzeitig die Studie. Das Ergebnis kurz zusammengefasst: sowohl der primäre Endpunkt als auch der kardiovaskuläre oder der Gesamttod fielen signifikant niedriger in der Empagliflozin-Gruppe aus als in der Placebogruppe. Viel Aufmerksamkeit erfuhr ein Nebenergebnis, dass die Rate an Krankenhausaufnahmen wegen einer Herzinsuffizienz um 45% in der Empagliflozin-Gruppe gesenkt wurde. Ein ähnliches Ergebnis wurde in der CANVAS Studie beobachtet, in der 10142 Diabetes-Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko mit Canagliflozin behandelt wurden. Es spricht also einiges dafür, dass es sich bei dem Benefit um einen Gruppeneffekt der SGLT2 Hemmer handeln könnte.

Über den Pathomechanismus, wie SGLT2 Hemmer bei Diabetikern eine Herzinsuffizienz verhindern und/oder

verbessern können, ist viel spekuliert und diskutiert worden. Dem Wirkmechanismus geschuldet führen SGLT2-Hemmer zu einem deutlichen Gewichts/Volumenverlust. Der Blutdruck wird gesenkt, überraschenderweise steigt reflektorisch nicht die Herzfrequenz an, sondern sinkt sogar. Dieser letzte Aspekt spricht dafür, dass unter dem SGLT2 Hemmer der Sympathikonus reduziert wird. Noch spannender sind kürzlich publizierte experimentelle Hinweise für eine direkte Hemmwirkung der SGLT2 Hemmer auf den Na⁺/H⁺-Austauscher; dies führt zu einer Reduktion des zytosolischen Natriumgehalt der Herzmuskelzelle als auch zu einer Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur. Darüber hinaus verdichten sich experimentelle Hinweise für einen möglichen Einfluss von SGLT2 Hemmern auf den Energiehaushalt der Herzmuskelzelle. Üblicherweise gewinnt die gesunde Herzmuskelzelle zu 60-80% ihre Energie aus langkettigen Fettsäuren. In herzinsuffizienten Herzen ist die mitochondriale Energiegewinnung aus verschiedenen Gründen gestört, die Herzmuskelzelle versucht, als Ausgleich die Energiegewinnung aus der Glykolyse zu steigern. Dieser Ausgleichmechanismus dürfte bei Diabetikern erschwert sein. Empagliflozin scheint die Energiebilanz in herzinsuffizienten, diabetischen Herzen zu verbessern.

In wie weit sich alle diese Erkenntnisse in der Klinik nutzbringend umsetzen lassen, ist noch offen. Mehr und mehr wird darüber nachgedacht, SGLT2 Hemmer in der Therapie der Herzinsuffizienz bei Diabetikern, und möglicherweise auch Nichtdiabetikern zu verankern.

*Von Prof. Dr. med. A. Mügge
Direktor, Kardiologie
St. Josef-Hospital / BG Kliniken Bergmannsheil
Klinken der Ruhr-Universität Bochum
Email: andreas.muegge@rub.de*

Weiterführende Literatur:

- Seferovic PM et al., Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2018;20:853-72
- Zinman B et al., Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. NEJM 2015;373:2117-28
- Radholm K et al., Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2018;138:458-68
- Uthman L et al., Class effect of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts. Inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. Diabetologia 2018;61:722-726
- Verma S, McMurray JJV: SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia 2018;61:2108-17



Der Spontan-Salat vom Wegesrand

Nicht selten berichten Patienten in der Praxis darüber, dass sie eine sog. „Kräuterwanderung“ bei einem Kräutertexperten oder einer Kräutertexpertin mitgemacht hätten.

Diese Führungen, die im Ruhrgebiet wie auch in anderen Teilen Deutschlands zunehmende Verbreitung finden, sind ohne Zweifel dienlich, um die Bevölkerung auf Pflanzen und Heilpflanzen aufmerksam zu machen und die ein oder andere Anekdote dazu zu hören.

Leider sind diese Kräutertexperten mit medizinischen Empfehlungen nicht zu stoppen, und die Aussagen zeugen oft nicht nur vom mangelnden Fachverstand, sind im Sinne des Verbraucherschutzes teilweise unverantwortlich, sondern sind auch in mehreren Details der Anwendung falsch und irreführend. Durch selbstgemachte Zubereitungen können Symptome entstehen, die wir in der ärztlichen Praxis nicht zu deuten wissen.

Zum einem sollte man beim Sammeln von Heilkräutern am Wegesrand, aufgrund der üblichen Schadstoffbelastung äußerst zurückhaltend sein, zum anderen muss man wissen, dass wildgesammelte Heilkräuter in ihrem Spektrum an wirksamen Inhaltsstoffen sehr heterogen sind und es ist daher zu empfehlen, in der Selbstmedikation Heilkräuter anzuwenden, die nach den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches auf die notwendige Qualität und Sicherheit (Pestizide, toxische Stoffe u.a.) geprüft worden sind. Zu leicht werden beim Sammeln Pflanzen miterfasst, die die lebertoxischen Pyrrolizidinalkaloide enthalten (z.B. Fuchskraut u.a.).



Einige Beispiel aus den Führungsinhalten:

1. Falsch ist, dass Löwenzahn gegen Hautleiden hilft. Löwenzahnextrakt oder Löwenzahnfrischpflanzen-Presssaft, regen die Verdauung an, indem Gallensaft in der Leber produziert und in den Darmtrakt „ausgeschüttet“/transportiert wird.
2. Richtig ist, dass Giersch ein unentwegtes Dauergemüse ist, das in keinem „Wildkräutersalat“ fehlen sollte. Die Wirksamkeit gegen Gicht ist bislang allerdings noch nicht nachgewiesen worden, obwohl dies immer wieder behauptet wird. Frischer Giersch enthält relativ viel Vitamin C und schmeckt wie Staudensellerie

oder Petersilie und ist also ein „Küchenkraut“ und kein „Heilkraut“.

3. Dass Gänseblümchen schöne Schmuckblüten der Wildkräutersalate sind, ist korrekt, sie wirken aber nicht gegen Husten, wie etwa Thymiankraut oder Primelblüten. Und schon gar nicht lassen sich hiermit Antibiotika vermeiden.

Allen Verbrauchern, die pflanzliche Naturarzneimittel bei Bagatell-Erkrankungen in der Selbstmedikation anwenden wollen, ist zu empfehlen, sich von Ärzten und Apothekern beraten lassen, die über das notwendige interdisziplinäre Know-How verfügen oder sie sollten „Kräuterbücher“ zu Rate ziehen, die von einem Arzt für Naturheilverfahren oder einem Apotheker mit der Zusatzbezeichnung „Naturheilverfahren und omöopathieHomöopathie“ verfasst worden sind. Berichtet der Patient von Kräuterführungen sollte man hellhörig werden und durch aus einmal genauer nachfragen.

*Prof. A.-M. Beer
Direktor der Klinik für Naturheilkunde,*

*Klinik Blankenstein, Hattingen,
Lehrbereich Naturheilkunde,
Ruhr-Universität Bochum*

*Im Vogelsang 5-11
45527 Hattingen*

*Telefon 02324/396487
Telefax 02324/396497*

*a.beer@klinikum-bochum.de
www.naturheilkunde.klinikum-bochum.de*



➤ Aktuelle Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Seit der Einführung der PCSK9-Inhibitoren im Herbst 2015 ist ein frischer Wind in die Therapie einiger Fettstoffwechselstörungen gekommen.

Fettstoffwechselstörungen sind sehr vielfältig, für die hausärztlich-internistische Praxis sind jedoch nur 3 Fettstoffwechselstörungen von Bedeutung: die LDL-Hypercholesterinämie, die isolierte Lp(a)-Erhöhung und die Hypertriglyceridämie

In Bezug auf die LDL-Hypercholesterinämie konkurrierten in den letzten Jahren zwei verschiedene Ansätze:

in den angelsächsischen Ländern wurde empfohlen, so viele Patienten wie möglich mit Statinen zu behandeln, wobei bereits die Gabe des Wirkstoffs – z. B. Simva 20 mg - alleine die größte Wirkung hervorbringt („fire and forget“).

In Kontinentaleuropa und speziell in Deutschland wurden jedoch – ähnlich wie bei der Blutdruck oder Diabeteinstellung – klare Grenzwerte für das LDL-Cholesterin definiert, unter das es gesenkt werden sollte („Treat to target“).

Mittlerweile ist deutlich geworden, dass der Ansatz, das LDL-Cholesterin nach Zielwert zu senken und diese Zielwerte schrittweise abzusenken, das richtige Vorgehen war.

Durch Senkung des LDL-Cholesterins um 40 mg/dl kommt es zu einer Reduktion von vaskulären Ereignissen um 21% -> dieser Effekt ist auch noch bei sehr niedrigen LDL-Cholesterinwerten nachweisbar („The lower the better“).

Auch die in 11/2018 veröffentlichten Leitlinien der US-Kardiologen haben sich von der „fire and forget“-Strategie verabschiedet und Zielwerte für LDL-Cholesterin festgelegt. Wie in Europa soll bei einer manifesten Gefäßerkrankung (KHK, cAVK, pAVK) oder nachgewiesener Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance < 30 mg/dl oder Mikroalbuminurie) ein LDL-Cholesterin von < 70 mg/dl erreicht werden.

Therapeutisch sollten zunächst Statine zum Einsatz kommen (z. B. Atorvastatin, Rosuvastatin). Sollte unter der maximal vertragenen Dosis der LDL-Cholesterin-Zielwert nicht erreicht werden, so wäre die additive Gabe von Ezetimib ratsam (IMPROVE-IT-Studie).

Wenn auch dann keine Senkung in den Zielbereich zu erzielen ist, könnte an den Einsatz eines PCSK9-Inhibitors gedacht werden (CAVE: Indikationsstellung durch ausgewählte Facharztgruppen nötig).

Die zweite bedeutende Fettstoffwechselstörung - die isolierte Lp(a)-Erhöhung – kann nicht medikamentös therapiert

werde. Auch die PCSK9-Inhibitoren senken nicht in ausreichendem Maße das Lp(a), auch wenn dies häufig behauptet wird (hierzu besteht auch keine Zulassung). Sollte es unter einer nachgewiesenen isolierten Lp(a)-Erhöhung (i. e. Lp(a) > 60 mg/dl) zu einer progredienten Gefäßerkrankung kommen, so besteht nach den aktuell gültigen Empfehlungen des G-BA die Indikation zur Lipid-Apherese.

Bei der dritten bedeutenden Fettstoffwechselstörung – der Hypertriglyceridämie – steht im Gegensatz zur LDL-Hypercholesterinämie oder zur Lp(a)-Erhöhung die Ernährung im Vordergrund.

Zuerst sollte die reine Menge der anfallenden Triglyceride reduziert werden, also: Hände weg von fettreicher Ernährung, hin zur mediterranen Kost.

Zudem muss die Menge an schnell resorbierbarem Zucker in der Nahrung vermindert werden. Also: keine Softdrinks (mit Zucker), keine Kuchen und auch kein Alkohol.

Bei bestehendem Diab. mell. ist ausreichende Einstellung des Diabetes durch Insulin notwendig (Ziel: HbA1c < 8,0%). Sollte durch diese Maßnahmen keine ausreichende Senkung der Hypertriglyceridämie (i.e. TG weiterhin > 400 mg/dl) möglich sein, so kommen Medikamente zum Einsatz:

Fibrate aktivieren die Lipoproteinlipase. Hierdurch ist eine Senkung der TG um c.a. 40% möglich.

Omega 3 Fettsäuren hemmen in der Leber die Synthese von TG-synthetisierenden Enzymen. Hierdurch ist eine Senkung der TG um 10-15% zu erwarten.

*Dr. med. Ansgar Velthof
Dialyse am Kortumpark*

*Wittener Str. 56
44789 Bochum
www.dialyse-kortumpark.de*