

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

POLYPILLEN

KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 02/2020 > FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION

In Deutschland stehen zur sekundären Prophylaxe bzw. Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen drei Fertigarzneimittel mit jeweils drei Wirkstoffen in fixer Kombination, sogenannte „Polypillen“, zur Verfügung.

Zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen ist eine Fixkombination aus Acetylsalicylsäure (ASS), Atorvastatin und Ramipril als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind, zugelassen.

Zur Behandlung einer essentiellen Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) in Verbindung mit einer primären Hypercholesterinämie oder einer gemischten Hyperlipidämie sind zwei Fertigarzneimittel mit derselben fixen Kombination von Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mit der gleichzeitigen Gabe der drei Wirkstoffe in derselben Dosierung wie in der Kombination gut eingestellt sind.

Polypillen sollen im Vergleich zur Gabe von Einzelwirkstoffen die Therapie für den Patienten vereinfachen und damit zu einer besseren Therapieadhärenz führen (1).

Weitere Literatur: 2–4

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

PHARMAKOTHERAPIE BEI DER SEKUNDÄRPRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

➤ Die Maßnahmen zur Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften beschrieben und umfassen die Anpassung des Lebensstils (Nichtrauchen, gesunde Ernährung, körperliches Training, Reduktion negativer Einflussfaktoren etc.) sowie die gezielte Behandlung der kardiovaskulären Grunderkrankung (z. B. KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz etc.) und der kardiovaskulären Risikoerkrankungen (z. B. Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz etc.) (5;6).

➤ Im Rahmen der Sekundärprävention müssen in aller Regel mehrere Wirkstoffklassen gleichzeitig eingesetzt werden. Dies betrifft insbesondere den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, cholesterinsenkenenden Wirkstoffen (insbesondere Statine), blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie ACE-Hemmern und Kalziumkanalblockern sowie von Betarezeptorenblockern.

➤ Als Thrombozytenaggregationshemmer wird in der Sekundärprävention first-line niedrig dosiertes ASS (100 mg/Tag)

eingesetzt. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen steht Clopidogrel zur Verfügung.

➤ Bei Patienten mit KHK sollten für das Lipidmanagement im Rahmen der Sekundärprävention primär Statine eingesetzt werden. Für Pravastatin und Simvastatin liegen Belege hinsichtlich Ihrer Wirksamkeit zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität vor. Für Atorvastatin ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität belegt, nicht aber der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität. Allerdings unterschieden sich die Patientenkollektive, die in den Studien zur Sekundärprävention mit Pravastatin und Simvastatin einerseits und Atorvastatin andererseits untersucht wurden (7).

➤ Als Langzeitprävention sollte die Gabe von ACE-Hemmern, die ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und Mortalität bewiesen haben, bei Patienten mit KHK in Betracht gezogen werden. Empfohlen werden sie insbesondere bei Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Dysfunktion, Bluthochdruck, Diabetes oder chronischer Niereninsuffizienz. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit stehen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker zur Verfügung.

➤ Patienten nach Myokardinfarkt sollten für ein Jahr Betarezeptorenblocker erhalten und dann die weitere Gabe bzw. das Absetzen reevaluiert werden. Der Nutzen von Betarezeptorenblockern ist nicht ausreichend belegt für Patienten mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur Therapie besteht, z. B. aufgrund eines Hypertonus, einer Herzinsuffizienz oder spezifischen arrhythmischen Indikationen (6). Ansonsten sollen diese in der Sekundärprävention der KHK primär Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz verordnet werden (8).

THERAPEUTISCHER STELLENWERT VON FIXKOMBINATIONEN IM RAHMEN DER SEKUNDÄRPRÄVENTION BZW. BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

➤ Für die Fixkombinationen ASS/Atorvastatin/Ramipril und Atorvastatin/Perindopril/Amlodipin liegen gegenüber der Gabe der Einzelwirkstoffe keine Belege für eine bessere Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen oder der Mortalität vor.

➤ Ebenso fehlt der eindeutige Nachweis für eine verbesserte Therapieadhärenz von Fixkombinationen. In einer Studie war die Adhärenz verbessert, Daten aus einer anderen Studie zeigen, dass die Adhärenz bei Kombinationsarzneimitteln abnimmt. Zudem fallen bei fehlender Einnahme des Kombinationspräparates gleich mehrere Wirkstoffe weg.

➤ Eine Verordnung von Monopräparaten hat gegenüber den fixen Kombinationen Vorteile:

- die Therapie ist besser steuerbar, wenn Monopräparate verordnet werden,
- die Monopräparate sind zum Teil wesentlich günstiger als die Fixkombination,
- die Zuzahlung des Patienten kann bei Verwendung günstiger Wirkstoffe aus der jeweiligen Festbetragsgruppe geringer sein,

- sofern der KBV-Medikationskatalog ein Verordnungsziel der Fachgruppe ist, kann die Zielquote durch die Verordnung der dort dargestellten Mono- oder Zweifach-Kombinationspräparate (Standard-, Reservewirkstoffe) positiv beeinflusst werden.

Weitere Literatur: 9-23

WIRKUNGSWEISE

ASS hat eine irreversible Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird durch Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird die Bildung von Thromboxan A2 (einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstriktorisch wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten irreversibel gehemmt.

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Cholesterin im Plasma und von Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterin-Biosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL(Low Density Lipoprotein)-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch LDL-Aufnahme und -Abbau beschleunigt werden.

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, und **Perindoprilat**, der aktive Metabolit des Prodrugs Perindopril, hemmen das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE). Dieses katalysiert

- a) die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II im Plasma und Gewebe und
- b) den Abbau der vasodilatatorisch wirkenden Substanz Bradykinin.

Die verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykinin-Abbaus bewirken somit eine Vasodilatation. Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, bewirken Ramiprilat und Perindoprilat zudem eine Verminderung der Aldosteron-Sekretion.

Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen

und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanäle).

Literatur: 2;3;24;25

WIRKSAMKEIT

Im Folgenden wird die prognostische Wirksamkeit der Einzelwirkstoffe und der Wirkstoffkombinationen der hier dargestellten „Polypillen“ beispielhaft anhand relevanter klinischer Studien dargestellt:

ASS/Atorvastatin/Ramipril

➤ Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration

Eine Metaanalyse der ATT-Collaboration (6 RCTs, 10.859 Patienten) fand bei Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt einen signifikanten Effekt von ASS auf nicht tödliche Re-Infarkte (2,2 %/Jahr vs. 3,1 %/Jahr; Relatives Risiko (RR) 0,71 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,60–0,83); $p < 0,001$) und auf die kardiovaskuläre Mortalität (3,9 %/Jahr vs. 4,5 %/Jahr; RR 0,87 (95 % CI 0,77–0,99); $p = 0,03$), nicht jedoch auf die Häufigkeit von Schlaganfällen. Der Effekt auf die Gesamtmortalität wurde von der ATT-Collaboration nicht separat für Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt berichtet (26).

➤ ASCOT-LLA-Studie (siehe unten)

➤ HOPE-Studie

In der randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten 9297 Patienten Ramipril zusätzlich zur Standardtherapie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen entweder infolge einer atherothrombotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung (KHK, Schlaganfall oder pAVK in der Anamnese) oder infolge von Diabetes mellitus mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (dokumentierte Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhter Gesamtcholesterin-Spiegel, niedriger HDL(High Density Lipoprotein)-Cholesterin-Spiegel oder Zigarettenrauchen). Die Studie zeigte, dass Ramipril die Inzidenz des kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingtem Tod und Schlaganfall sowie die Inzidenz der Einzelkomponenten statistisch signifikant senkt (siehe Tabelle 1) (27).

Tabelle 1: Ergebnisse der HOPE-Studie

	RAMIPRIL PLUS STANDARDTHERAPIE	PLACEBO PLUS STANDARDTHERAPIE	RELATIVES RISIKO (95 % KONFIDENZINTERVALL)	P-WERT
alle Patienten	n = 4645	n = 4652		
im primären kombinierten Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	14,0 %	17,8 %	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
Tod infolge kardiovaskulärer Ereignisse	6,1 %	8,1 %	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
Myokardinfarkt	9,9 %	12,3 %	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
Schlaganfall	3,4 %	4,9 %	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001

Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin

➤ ASCOT-LLA-Studie

In der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden eine antihypertensive Therapie und Atorvastatin 10 mg oder Placebo mit einem Follow-up über fünf Jahre eingesetzt. Bei den Patienten (n = 19.342) handelte es sich um Hypertoniker im Alter von 40 bis 79 Jahren ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder ohne vorangegangene Behandlung wegen Angina pectoris und mit einer Gesamtcholesterinkonzentration ≤ 251 mg/dl (6,5 mmol/l). Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, KHK bei einem Verwandten ersten Grades, Quotient Gesamtcholesterinkonzentration:HDL-C > 6 , periphere Gefäßkrankheit, Linksherzhypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/Albuminurie. Die Studie wurde aufgrund der frühzeitig ersichtlichen Wirksamkeit nach 33.041 Patientenjahren (Median 3,3 Jahre) vorzeitig beendet. Primärer kombinierter Endpunkt war die Kombination aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlicher KHK. In der Atorvastatin-Gruppe traten 100 primäre Ereignisse auf im Vergleich zu 154 Ereignissen in der Placebogruppe (Hazard Ratio (HR) 0,64 (95 % CI 0,50–0,83); $p = 0,0005$). Tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall (89 Atorvastatin vs. 121 Placebo, HR 0,73 (95 % CI 0,56–0,96); $p = 0,024$) sowie kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt (389 Atorvastatin vs. 486 Placebo, HR 0,79 (95 % CI 0,69–0,90); $p = 0,0005$) wurden gesenkt. 185 Todesfälle traten in der Atorvastatin-Gruppe und 212 in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,87 (95 % CI 0,71–1,06); $p = 0,16$) (28).

➤ EUROPA-Studie

In der Re-Analyse der EUROPA-Studie erhielten die Patienten Perindopril, Kalziumkanalblocker und eine lipidsenkende Therapie oder Placebo mit einem Kalziumkanalblocker und einer lipidsenkenden Therapie. 12.218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6110 Patienten erhielten 8 mg/d Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 6108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag eine KHK ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90 % der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Lipidsenkern und Beta-rezeptorenblockern. Patienten, die Perindopril zu einem Kalziumkanalblocker und einer lipidsenkenden Therapie bekamen, zeigten eine Reduktion um 46 % des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Herzstillstand; $p = 0,023$). Die relative Risikosenkung lag für die Gesamtmortalität bei 58 % ($p = 0,027$) und für die kardiovaskuläre Mortalität bei 71 % ($p = 0,0028$). Myokardinfarkte und Herzversagen wurden statistisch nicht signifikant gesenkt (29).

➤ GREACE-Studie

Die prospektive, randomisierte, offene Studie GREACE untersuchte über drei Jahre die Wirkung von Atorvastatin in der Sekundärprävention im Vergleich zu einem Standardmanagement, das hygienische und diätetische Maßnahmen und ggf.

die Anwendung einer medikamentösen Therapie (Atorvastatin wurde nicht ausgeschlossen) umfasste. Insgesamt 1600 Patienten < 75 Jahre mit der Vorgeschichte eines Myokardinfarktes oder einer Koronarstenose < 70 % (von mindestens einer durch eine Angiographie dokumentierten Arterie) und mit einem LDL-C > 1 g/l und Gesamtcholesterin < 4 g/l wurden einbezogen. Atorvastatin reduzierte im Vergleich zum Standardmanagement die Gesamtmortalität (RR 0,57 (95 % CI 0,39–0,78); $p = 0,0021$), die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,53 (95 % CI 0,29–0,74); $p = 0,0017$), die kardiovaskuläre Morbidität (RR 0,46 (95 % CI 0,25–0,71); $p < 0,0001$) und Schlaganfälle (RR 0,53 (95 % CI 0,30–0,82); $p = 0,034$) (30). In einer Post-hoc-Analyse der GREACE-Studie wurden Synergien der Statine und ACE-Inhibitoren bei der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit KHK bestimmt. Die Patienten (n = 1600) wurden in vier Gruppen entsprechend der Langzeitbehandlung eingeteilt:

- Gruppe A (Statin und ACE-Inhibitor)
- Gruppe B (Statin, kein ACE-Inhibitor)
- Gruppe C (ACE-Inhibitor, kein Statin)
- Gruppe D (kein ACE-Inhibitor und kein Statin).

Innerhalb von drei Jahren traten 292 kardiovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) auf, 45 (10 % der Patienten) in der Gruppe A, 61 (14,5 % der Patienten) in der Gruppe B, 91 (24,5 % der Patienten) in der Gruppe C und 95 (27 % der Patienten) in der Gruppe D. Die relative Risikoreduktion (RRR) für den primären Endpunkt war in Gruppe A 31 % (95 % CI 48–6 %; $p = 0,01$) im Vergleich zur Gruppe B, 59 % (95 % CI 72–48 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zur Gruppe C und 63 % (95 % CI 74–51 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zur Gruppe D. Somit wurde gezeigt, dass mit der Kombination „Statin und ACE-Inhibitor“ die kardiovaskulären Ereignisse mehr als jeweils allein mit einem Statin (Gruppe A vs. Gruppe B) oder ACE-Inhibitor (Gruppe A vs. Gruppe C) reduziert wurden. Die Behandlung mit einem ACE-Inhibitor ohne ein Statin reduzierte die klinischen Ereignisse im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einer ACE-Inhibitor-Gruppe behandelt wurden (Gruppe C vs. Gruppe D), aber nicht signifikant ($p = 0,1$) (31).

Weitere Literatur: 2;3;24;25

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

ASS/Atorvastatin/Ramipril

➤ Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder sonstige Bestandteile des Fertigarzneimittels sowie gegen andere Salicylate, gegen NSAR, gegen andere ACE-Hemmer oder gegen Tartrazin

➤ bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure

➤ akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen

- Hämophilie und andere Blutungsstörungen
- Hämodialyse-Patienten
- schwere Herzinsuffizienz
- gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosis von 15 mg oder mehr pro Woche
- gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73 m²)
- aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts
- Schwangerschaft und Stillzeit

Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen andere ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Derivate oder Statine oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- aktive Lebererkrankung oder unklare dauerhafte Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts (> 3 x ULN)
- in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden
- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Therapie mit einem ACE-Hemmer
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²)
- gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan
- extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt
- signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

ASS/Atorvastatin/Ramipril

- Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:
 - Patienten mit besonders hohem Hypotonierisiko (Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt, Myokard- oder Zerebralischämie): Risiko eines akuten ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion infolge der ACE-Hemmung

- Verschlechterung der kardiovaskulären Kreislauftsituation (renovaskuläre Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, Volumendepletion, größere operative Eingriffe, Sepsis oder schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse)
- Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Patienten, bei denen ein Risiko für erhöhte Harnsäurespiegel besteht
- Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist
- Patienten mit schwarzer Hautfarbe (häufiger Angioödem durch ACE-Hemmer)

Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin

- Unter Berücksichtigung der Wirkungen von Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin ist Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin bei Patienten mit einer aktiven Lebererkrankung oder mit unklaren andauernden Transaminasenerhöhungen > 3 x ULN kontraindiziert. Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und bei Patienten, die Alkohol in beträchtlichen Mengen konsumieren oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, mit Vorsicht angewendet werden.

- Atorvastatin kann in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand mit deutlich erhöhtem Kreatinkinase(CK)-Spiegel (> 10 x ULN), Myoglobinämie und Myoglobinurie sowie möglichem Nierenversagen.

- Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet. Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Therapie mit Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin abgebrochen werden.

- Amlodipin sollte bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und das Mortalitätsrisiko erhöhen kann.

- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollte der Beginn der Therapie sowie eine Anpassung der Dosierung eng überwacht werden.

- Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet. In solchen Fällen muss Atorvastatin/Perindopril-

Arginin/Amlodipin unverzüglich abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden. Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Perindopril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (s. o.). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden.

➤ Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden oder im Rahmen einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

WECHSELWIRKUNGEN

ASS/Atorvastatin/Ramipril

➤ ASS

- Bei gleichzeitiger Anwendung von ASS und von Antidiabetika einschließlich Insulin erhöht sich die blutzuckersenkende Wirkung dieser Arzneimittel. Blutzuckerkontrollen werden empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit ASS kommt es zu einer Abschwächung der Wirkung von Urikosurika und zu einem Anstieg der Plasmaspiegel der ASS durch Verminderung ihrer Ausscheidung.
- NSAR erhöhen die Plasmaspiegel von Digoxin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit oder bei Absetzen von ASS werden Kontrollen der Digoxin-Plasmaspiegel empfohlen.

➤ Atorvastatin

- Starke CYP3A4-Hemmer erhöhen die Konzentration von Atorvastatin deutlich. Soweit möglich, sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) zusammen mit Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin vermieden werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft in großen Mengen zusammen mit Atorvastatin wird nicht empfohlen.
- Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Ezetimib, Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist Atorvastatin während der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen.
- Atorvastatin und Colchicin dürfen wegen berichteter Fälle von Myopathie nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.
- Bei mehrmaliger gleichzeitiger Gabe von Digoxin und 10 mg/d Atorvastatin stiegen die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin geringfügig an. Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten entsprechend überwacht werden.

➤ Ramipril

- Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.
- Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen.
- Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Wirkstoffe, die eine Blutdrucksenkung bewirken können (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): Mit einem erhöhten Risiko eines Blutdruckabfalls ist zu rechnen.

Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin

➤ Atorvastatin (siehe oben)

➤ Perindopril-Arginin

- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat sind aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen kontraindiziert.
- Bei Patienten, die gleichzeitig Cotrimoxazol einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie bestehen.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Eine Therapie mit Atorvastatin/Perindopril-Arginin/Amlodipin und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, sollte der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden.

➤ Amlodipin

- Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Protease-Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Daher können eine klinische Kontrolle und eine Dosisanpassung notwendig werden. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypotonie. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Amlodipin mit Clarithromycin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)).

NEBENWIRKUNGEN

	ACETYLSALICYLSÄURE	ATORVASTATIN	RAMIPRIL
sehr häufig ≥ 1/10	Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen und Durchfall, geringfügige Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt (Mikroblutungen)		
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	paroxysmaler Bronchospasmus, schwerwiegende Dyspnoe, Rhinitis, Anschwellen der Nasenschleimhaut	Nasopharyngitis, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Verstopfung, Blähungen, Gelenkschwellungen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Rückenschmerzen, veränderte Leberfunktions-tests, CK erhöht	Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall Erbrechen, Bauchbeschwerden, Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Hyperkaliämie, Myalgie, Muskelkrämpfe
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, gastrointestinale Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Eisenmangelanämie durch verborgene Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt, Hautreaktionen	Hypoglykämie, Anorexie, Schlaflosigkeit, Alpträume, Geschmacksstörungen, Hypo-, Parästhesie, Amnesie, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Pankreatitis, Hepatitis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Asthenie, Ermüdung, Thoraxschmerzen, periphere Ödeme, Fieber, Gewichtszunahme, Leukozyturie	Eosinophilie, Obstipation, Pankreatitis (sehr vereinzelt tödlich), Pankreasenzyme erhöht, Angioödem des Dünndarms, Mundtrockenheit, Bronchospasmus, Vertigo, Parästhesien, Ageusie, Anorexie, verminderter Appetit, depressive Verstimmungen, Angstgefühle, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, Somnolenz, verschwommenes Sehen, Sehstörungen
selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	schwere Blutungen (z. B. zerebrale), Nasen-, Zahnfleischbluten, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Rhinitis, Anschwellen der Nasenschleimhaut, anaphylaktischer Schock, Quincke-Ödem	Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Sehverschlechterung, Cholestase, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme, Nackenschmerzen, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Tendopathie	Leukozytopenie (einschließlich Neutropenie/Agranulozytose), Erythrozytopenie, verringerte Hämoglobinwerte, Thrombozytopenie, Glossitis, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrheitszustände, Konjunktivitis, Tinnitus, Hörstörungen
sehr selten < 1/10.000	Perforation Magen- oder Darm-Ulkus, Erythema multiforme, erhöhte Leberwerte, Einschränkung der Nierenfunktion, Hypoglykämie, Gichtanfälle	Anaphylaxie, Hörverlust, Leberversagen, Angioödem	
Häufigkeit nicht bekannt	Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen oder Tinnitus, geistige Verwirrtheit	immunvermittelte nekrotisierende Myopathie	Knochenmarkversagen, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Stomatitis aphthosa, zerebrale Ischämie, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, brennendes Gefühl, Störungen des Geruchssinns, Hyponatriämie, Aufmerksamkeitsstörungen

NEBENWIRKUNGEN

	PERINDOPRIL-ARGININ	AMLODIPIN
sehr häufig ≥ 1/10		Ödeme
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Parästhesie, Sehverschlechterung, Tinnitus, Vertigo, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Verstopfung, Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, Angioödem, Pemphigoid, Asthenie	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Sehverschlechterung, Diplopie, Palpitationen, Flush, Dyspnoe, Übelkeit, Ober- und Unterbauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Verstopfung, Muskelspasmen, Asthenie, Ermüdung, Schmerzen im Brustkorb, Erschöpfung, Hypotonie
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Eosinophilie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Angst, Schlafstörung, Synkope, Tachykardie, Palpitationen, Vaskulitis, Bronchospasmen, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Niereninsuffizienz, erektile Dysfunktion, Thoraxschmerzen, periphere Ödeme, Fieber, Harnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Stürze	Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hyp-, Parästhesie, Tinnitus, Husten, Erbrechen, Mundtrockenheit, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Exanthem, Alopezie, akutes Nierenversagen, Arthralgie, Myalgie, Rücken- und Thoraxschmerzen, Nykt-, Pollakisurie, erektile Dysfunktion, Gynäkomasie, Gewichtszu- oder -abnahme, Angioödem, Hyperhidrose, erhöhte Leberenzyme und/oder konjugiertes Bilirubin, Impotenz, verminderte Libido, Fieber, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, periphere Ödeme, Flush
selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	Verschlechterung einer Psoriasis, Leberenzyme erhöht, Bilirubin erhöht	Verwirrheitszustand, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse, cholestatischer Ikterus, Leberzellschäden, Asthenie, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis
sehr selten < 1/10.000	Rhinitis, Thrombozytopenie, Leuko-/Neutropenie, Agranulozytose oder hämolytische Anämie bei kongenitalem G6PD-Mangel, Verwirrheitszustand, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, eosinophile Pneumonie, Pankreatitis, Hepatitis, Erythema multiforme, akutes Nierenversagen, Hämoglobin/Hämatokrit erniedrigt	Thrombozytopenie, Leukopenie/Neutropenie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hyperglykämie, erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie, Myokardinfarkt, Vaskulitis, Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie, Hepatitis, Gelbsucht, Angioödem, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilisierungsreaktion
Häufigkeit nicht bekannt	Raynaud-Phänomen	extrapyramidale Störung/Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, Alopezie, Anaphylaxie, erhöhte Werte antinukleärer Antikörper, akutes Leberversagen (sehr vereinzelt tödlich), Raynaud-Syndrom

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

ACETYLSALICYLSÄURE/ATORVASTATIN/RAMIPRIL

Ältere Patienten	Bei sehr alten und gebrechlichen Patienten sollte die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Tagesdosis anhand der Kreatinin-Clearance festgelegt werden: <ul style="list-style-type: none">• Bei einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis 10 mg Ramipril.• Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis 5 mg Ramipril. Bei Hämodialyse-Patienten bzw. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Fixkombination kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte die Fixkombination nur mit Vorsicht angewendet werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen es zu einem Transaminasenanstieg kommt, sollten bis zur Rückbildung der Auffälligkeit(en) beobachtet werden. Sollte ein Anstieg der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN) fortauern, wird das Absetzen empfohlen. Darüber hinaus beträgt die Tageshöchstdosis bei diesen Patienten 2,5 mg Ramipril und die Behandlung muss unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden. Bei Patienten mit schwerer oder aktiver Einschränkung der Leberfunktion ist die Fixkombination kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Kontraindiziert.

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL-ARGININ/AMLODIPIN

Ältere Patienten	Ältere Patienten können abhängig von der Nierenfunktion behandelt werden.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min angewendet werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min sollte eine individuelle Dosistitration mit den Einzelkomponenten erfolgen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht. Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Kontraindiziert.

Literatur: 2;3

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten pro Jahr (Euro) ³
POLYPILLEN				
Acetylsalicylsäure/ Atorvastatin/ Ramipril	Iltria® 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln	1 Dosiseinheit	100/20/10	211,70
Atorvastatin/ Perindopril-Arginin/ Amlodipin	Triveram®, Stapressial® 20 mg/10 mg/5 mg Filmtabletten	1 Dosiseinheit	20/10/5	323,72
EINZELWIRKSTOFFE				
Acetylsalicylsäure	Generikum 100 mg Tabletten	-	100	10,48
Amlodipin	Generikum 5 mg Tabletten	5 mg	5	38,36
Atorvastatin	Generikum 20 mg Filmtabletten	20 mg	20	51,83
Perindopril-Arginin	Coversum® Arginin 10 mg Filmtabletten	4 mg ⁴	10	255,35
Perindopril-Erbumin	Generikum 4 mg Tabletten	4 mg ⁴	8	200,02
Ramipril	Generikum 10 mg Tabletten	2,5 mg	10	45,26

Stand: Lauertaxe 01.02.2020

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (32); ²⁾ Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³⁾ Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

⁴⁾ bezogen auf Perindopril-Erbumin.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Detaillierte Informationen zum Anwendungsgebiet und zu Dosierungen/Titrierungsempfehlungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ* 2003; 326: 1419.
2. Servier Deutschland GmbH: Fachinformation "Triveram® Filmtabletten". Stand: November 2019.
3. Apontis Pharma: Fachinformation "Iltria® Hartkapseln". Stand: April 2019.
4. Apontis Pharma: Fachinformation "Stapressial® Filmtabletten". Stand: August 2019.
5. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention - AWMF-Register-Nr. 053-024 - DEGAM-Leitlinie Nr. 19: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024l_Hausa%CC%88rtliche_Risikoberatung_kardiovaskula%CC%88re_Praevention_29-08-2018.pdf (letzter Zugriff: 17. Februar 2020). Stand: Januar 2017, Revision geplant 2022 2020.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK Langfassung. 5. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-005; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf (letzter Zugriff: 17. Februar 2020). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Stand: 2019.
7. Statins in secondary cardiovascular prevention. *Prescrire Int* 2017; 26: 212.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz Langfassung. 3. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-006; <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf> (letzter Zugriff: 17. Februar 2020). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Stand: 2019.
9. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO et al.: AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2432-2446.
10. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN et al.: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
12. Haute Autorité de Santé: Commission de la Transparence - Avis: acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril - Iltria. 29. Juni 2016.
13. Haute Autorité de Santé: Brief summary of the transparency committee opinion: Iltria (acetylsalicylic acid/atorvastatin/ramipril), platelet aggregation inhibiting drug, statin and ACE inhibitor in combination. Juni 2016.
14. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen: Informationen für die Praxis - KVN-Rundschreiben. Dezember 2017.
15. Nouvelle association à doses fixes: atorvastatine + périmopril + amlodipine - Triveram. *La Revue Prescrire* Novembre 2019; No. 433.
16. Patel A, Cass A, Peiris D et al.: A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 920-930.
17. Thom S, Poulter N, Field J et al.: Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 918-929.
18. Castellano JM, Bueno H, Fuster V: The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol* 2015; 201 Suppl 1: S8-14.
19. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL et al.: A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071-2082.
20. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A et al.: A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 613-621.
21. Huffman MD, Xavier D, Perel P: Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet* 2017; 389: 1055-1065.
22. Webster R, Castellano JM, Onuma OK: Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389: 1066-1074.

23. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H et al.: Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (Poly-Iran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 672-683.
24. Public Assessment Report - Scientific discussion: Triveram FI/H/840/01-05/DC - Stapressial FI/H/842/01-05/DC: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/FI_H_0840_004_PAR.pdf (letzter Zugriff: 17. Februar 2020). 8. Januar 2016.
25. Public Assessment Report - Scientific discussion: Trinomia - EU-procedure number: ES/H/0241/001-003/DC, ES/H/0241/001/E/001-003; https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ipe/78574/IPE_78574.pdf (letzter Zugriff: 17. Februar 2020). Oktober 2014.
26. Antithrombotic Trialists C: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I, Yusuf S, Sleight P et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
28. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
29. Fox KM, European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
30. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA et al.: Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 781-788.
31. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al.: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220-228.
32. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Berlin: DIMDI, 2020.

HINTERHER IST MAN IMMER SCHLAUER.

Schnell und kompakt informiert:
PraxisNachrichten, der Newsletter der KBV,
exklusiv für Ärzte und Psychotherapeuten.
Jeden Donnerstag neu!

PraxisNachrichten als E-Mail:
www.kbv.de/PraxisNachrichten
oder die App herunterladen:
www.kbv.de/kbv2go

PraxisNachrichten

MEHR FÜR IHRE PRAXIS

www.kbv.de



➤ **PraxisWissen**
➤ **PraxisWissenSpezial**

Themenhefte für
Ihren Praxisalltag

Abrufbar unter:
www.kbv.de/838223
Kostenfrei bestellen:
versand@kbv.de



➤ **PraxisInfo**
➤ **PraxisInfoSpezial**

Themenpapiere mit
Informationen für
Ihre Praxis

Abrufbar unter:
www.kbv.de/605808



➤ **PraxisNachrichten**

Der wöchentliche Newsletter
per E-Mail oder App

Abonnieren unter:
www.kbv.de/PraxisNachrichten
www.kbv.de/kbv2go

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des §73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Druck: Kern GmbH

Stand: 10.02.2020

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de