

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Das „Kremser Modell“: Erfolgreiches Disease-Management zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz

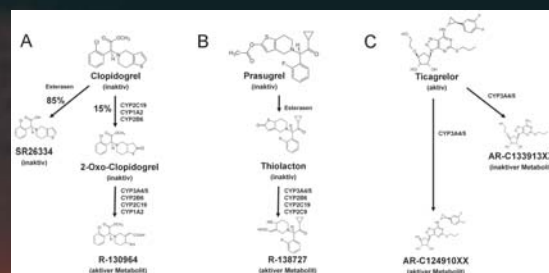
A. Böhrer et al.

Deutliche Unterbehandlung von älteren Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) – Daten aus dem Salzburger Pharmakovigilanzzentrum (PVZ)

T. Michalski et al.

Genetischer Hintergrund des (Nicht-) Ansprechens auf eine Clopidogrel-Therapie

A. Mündlein et al.



Member of the



ESC-Editors' Club

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

10

20

30

40

mm

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

THERAPIE ERSTER WAHL BEI NICHT-PERMANENTEM VORHOFFLIMMERN¹

Das **Anti-Arrhythmikum**,
das zusätzlich die kardiovaskuläre
Morbidität und Mortalität senkt²

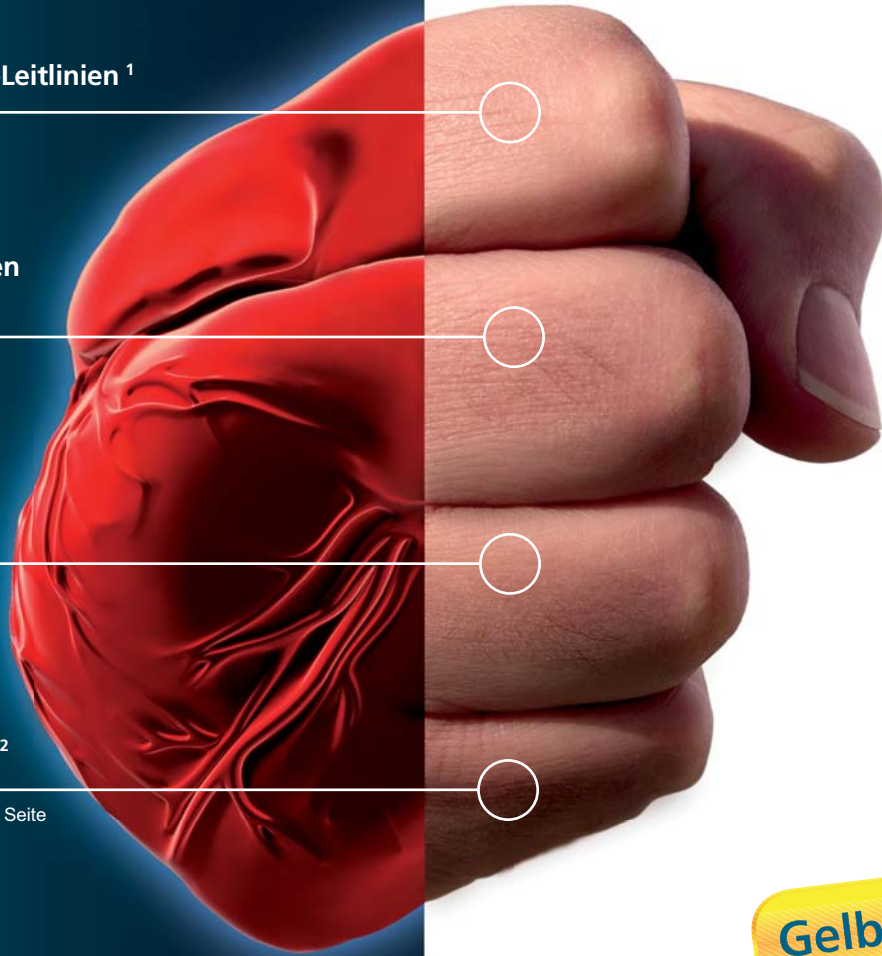
Therapie erster Wahl der ESC-Leitlinien¹

Zur Senkung der ventrikulären
Herzfrequenz³

Zur Verhinderung des
Wiederauftretens von
Vorhofflimmern³

Signifikante Risikoreduktion
von kardiovaskulärer
Hospitalisierung oder Tod
bei nicht-permanentem VHF^{#2}

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite



Gelbe Box

MULTAQ[®]
Dronedaron



¹ Camm AJ et al. Euro Heart J 2010;31,2369-2429; Dronedaron ist Therapie erster Wahl bei Patienten mit nicht-permanentem VHF (bei Ausschluss einer instabilen NYHA II oder NYHA III/IV)

² Hohnloser SH et al., N Engl J Med 2009;360:668-78

³ Fachinformation, Stand Juli 2011

VHF=Vorhofflimmern

PRO AT DRO 022147

Scannen Sie den QR-Code mit Ihrem iPhone oder Ihrem iPod touch.

Sie erhalten dann direkt weitere Infos über MULTAQ[®]

www.vorhofflimmern.at

SANOFI 

Brief des Herausgebers	297
K. Huber	
Das „Kremser Modell“: Erfolgreiches Disease-Management zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz	299
A. Böhrer, M. Wieser, I. Weywar, H. Frauendorfer, G. Kronik	
Deutliche Unterbehandlung von älteren Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) – Daten aus dem Salzburger Pharmakovigilanzzentrum (PVZ)	308
T. Michalski, H. Weixlbaumer, J. Schuler, C. Hofer-Dückelmann, E. Prinz, W. Beindl, M. Pichler	
Genetischer Hintergrund des (Nicht-) Ansprechens auf eine Clopidogrel-Therapie	312
A. Mündlein, S. Geller-Rhomberg, N. Stark, H. Drexel	
RUBRIKEN	
Kongressbericht	
Top Cardiologists' Meeting „Vorhofflimmern – Neue therapeutische Aspekte“ – Wien, 11.05.2011	320
Ch. H. Saely	
Fallberichte	
Shorter-than-normal QT interval and provokable right precordial ST segment elevation in three patients with suspicious arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	326
S. Peters, M. Trümmel, B. Koehler	
Cor triatriatum als Zufallsbefund bei einem asymptomatischen 67-jährigen Patienten	329
J. Kammler, K. Sihorsch	
EKG	332
Echo	334
Buchbesprechung	338
Für Sie gelesen	339
Pharma-News	342
Impressum	297
Titelbild: Metabolismus von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Aus: Mündlein A. et al., S. 313, Abb. 1.	
Hintergrundbild: OCT-Bild mit Dank von Frau Univ.-Prof. Dr. Lang, Wien, zur Verfügung gestellt.	

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

MULTAQ 400 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Hypromellose (E 464), Maisstärke, Crospovidon (E1202), Poloxamer 407, 41,65 mg Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (E 572). *Überzug/Pollitur der Tabletten:* Hypromellose (E 464), Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Carnaubawachs (E 903). **Anwendungsgebiete:** MULTAQ ist angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers); Bradykardie < 50 Schläge pro Minute (spm); Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand, einschließlich Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz in Ruhe oder bei minimaler Belastung (entsprechend NYHA-Klasse IV oder instabilen Klasse-III-Patienten); gleichzeitige Anwendung mit starken CYP P 450 (CYP) 3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir; Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z.B. Erythromycin) sowie Klasse-I und -III-Antiarrhythmika; QTc-Bazett-Intervall ≥ 500 Millisekunden; schwere Leberfunktionsstörung; stark eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min). **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis, Paris **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiarrhythmika, ATC-Code: C01BD07. **Stand der Information:** August 2011. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

für mehr körperliche Bewegung und Aktivität



Nitrolingual® immer dabei



Bezeichnung des Arzneimittels: Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray. Zusammensetzung: 1 Sprühstoß enthält 0,4 mg Glyceroltrinitrat. Weitere Bestandteile: Mittelkettige Triglyceride, Mittelkettige Partialglyceride, Ethanol, Pfefferminzöl. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalles und koronarer Durchblutungsstörungen, zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlicher Belastung oder anderen Situationen, die erfahrungsgemäß Angina pectoris-Anfälle auslösen können, bei akuter Linksherzinsuffizienz, zur Notfallbehandlung bei akutem Lungenödem. Außerdem wird Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray empfohlen bei: Krampf des Mageneinganges, spastischen Zuständen bei Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie bei spastischen Gallenwegskoliken. Gegenanzeigen: Glyceroltrinitrat darf nicht eingenommen werden bei: Überempfindlichkeit gegenüber Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile, akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), bei kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist, bei ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg), Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie, da durch diese der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln. Nitrolingual® 0,4 mg - Pumpspray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingenommen haben, akute pectanginöse Beschwerden entwickeln. Glyceroltrinitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei: Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade, niedrigen Füllungsdrücken z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden. Aorten und/oder Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen, Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung beobachtet. Schwangerschaft und Stillperiode: In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Wirkstoffgruppe: 30D01. Inhaber der Zulassung: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Straße 11, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland. Packungsgrößen: 4,9 g (entspr. 75 Sprühstößen), 11,2 g (entspr. 200 Sprühstößen). Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray 4,9 g entspricht ca. 75 Sprühstößen
Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray 11,2 g entspricht ca. 200 Sprühstößen

POHL BOSKAMP

Herausgeber: K. Huber, Wien

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2010/2011:

G. Delle-Karth, Wien	I. Lang, Wien	F. Rauscha, Wien
C. Ebner, Linz	H. Mächler, Graz	R. Rosenhek, Wien
M. Frick, Innsbruck	B. Metzler, Innsbruck	M. Schillinger, Wien
F. M. Fruhwald, Graz	V. Mühlberger, Innsbruck	G. Titscher, Wien
H. Gabriel, Wien	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	H. Wallner, Schwarzach
A. Geppert, Wien	A. Niessner, Wien	T. Wascher, Wien
F. Glaser, Krems	M. Nürnberg, Wien	T. Weber, Wels
M. Hirschl, Zwettl	J. Pollak, Wien	W. Weihs, Graz
G. Jakl, Wien	H. Pürerfellner, Linz	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2010/2011:

J. Auer, A	R. Koppensteiner, A	A. Podczeck-Schweighofer, A
H. Baumgartner, D	A. N. Lagner, A	F. X. Roithinger, A
W. Benzer, A	G. Laufer, A	P. Schmid, A
Ch. Bode, D	P. Lechleitner, A	H. Schühlen, D
E. Braunwald, USA	F. Leisch, A	P. W. Serruys, NL
H. Darius, D	Th. F. Lüscher, CH	K. Silberbauer, A
H. Drexel, A	D. Magometschnigg, A	P. Siostrzonek, A
B. Eber, A	G. Maurer, A	Th. Stefanelli, A
H. Frank, A	B. Meier, CH	K.-H. Tscheliessnigg, A
G. Gaul, A	E. Minar, A	F. W. Verheugt, NL
G. Grimm, A	J. Mlczoch, A	D. Tschöpe, D
D. Gulba, D	H.-J. Nesser, A	H. Weber, A
H. M. Hoffmeister, D	O. Pachinger, A	F. Weidinger, A
F. Hoppichler, A	B. Pieske, A	J. Wojta, A

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus, member of the ESC-Editors' Club

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1171 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/kardiologie

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.
A-3002 Purkersdorf
Wintergasse 52

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P.b.b. GZ 02Z031105 M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 6x im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr, im Ausland
zuzüglich Porto- und Auslandsüber-
weisungsspesen

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines
Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt
der Verlag vom Autor alle Rechte, insbe-
sondere das Recht der weiteren Vervielfäl-
tigung zu gewerblichen Zwecken mit-

hilfe fotomechanischer oder anderer Ver-
fahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr
enthaltenen einzelnen Beiträge und Ab-
bildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Jede Verwertung, die nicht aus-
drücklich vom Urheberrechtsgesetz zu-
gelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages.
Dies gilt insbesondere für Vervielfälti-
gungen, Bearbeitungen, Übersetzungen,
Mikroverfilmungen und die Einspeiche-
rung und Verarbeitung in elektronischen
Systemen. Auch die Rechte der Wieder-
gabe durch Vortrag, Funk- und Fernseh-
sendungen, in Magnettonverfahren oder
auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise
und Applikationsformen kann vom Ver-
lag keine Gewähr übernommen werden.
Derartige Angaben müssen vom jeweili-
gen Anwender im Einzelfall anhand an-
derer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Bei-
träge spiegeln nicht unbedingt die Mei-
nung der Redaktion wider. Diese Beiträ-
ge fallen somit in den persönlichen Ver-
antwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für
unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der vorliegenden Ausgabe des J KAR-
DIOLOGIE ist der Schwerpunkt auf
Registerdaten gelegt. Register haben in
der letzten Jahrestagung der ESC in Pa-
ris eine Aufwertung ihrer Bedeutung er-
fahren. Wir berichten über das „Krem-
ser Modell“ zur Herzinsuffizienz-
betreuung und zeigen Daten aus dem
Salzburger Pharmakovigilanzzentrum.

Von besonderem Interesse ist die
Übersicht von Mündlein et al. zum
Thema „Genetischer Hintergrund des
(Nicht-) Ansprechens von Clopido-
grel“.

Ebenfalls bedeutsam und von hoher
klinischer Relevanz ist der ausführliche
Bericht zum diesjährigen Top-
Kardiologenmeeting der ÖKG mit dem
Thema „Vorhofflimmern – neue thera-
peutische Aspekte“.

Fallberichte und die beliebten ständi-
gen Rubriken runden den Inhalt des
JOURNALS ab.

*Mit freundlichen Grüßen,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*



3-fache Power gegen Hypertonie!

Stärke, Ausdauer **PLUS** Verträglichkeit.



Das „Kremser Modell“: Erfolgreiches Disease-Management zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz

A. Böhmer, M. Wieser, I. Weywar, H. Frauendorfer, G. Kronik

Kurzfassung: Die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz nimmt zu, häufige Krankenhausaufnahmen und lange Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardialen Dekompensationen verursachen steigende Kosten. Das vorliegende Projekt hatte das Ziel zu prüfen, wie sich ein Disease-Management-Programm im Sinne einer intensivierten Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in einer Ambulanz mit Telemonitoring auf medizinische und ökonomische Parameter auswirkt.

Es wurden insgesamt 200 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF < 40 %) aus dem Einzugsgebiet des LK Krems in das Projekt eingeschlossen.

Die Interventionsgruppe durchlief eine 6-monatige Betreuungsphase. Die Interventionsgruppe erhielt eine aufwendige Schulung, Untersuchungen, eine schrittweise Medikamentenaufdosierung möglichst auf die empfohlenen Zieldosen, regelmäßige ambulante Kontrollen im Krankenhaus sowie telefonische Betreuung durch die Tele-Nurse zur Evaluierung auftretender Probleme und zur Kontrolle von Verträglichkeit und regelmäßiger Einnahme der vorgeschriebenen Medikamente. Die Kontrollgruppe wurde wie bisher an die niedergelassenen Hausärzte und Internisten mit der Empfehlung einer guidelinekonformen Aufdosierung der Herzinsuffizienzmedikamente rücküberwiesen. Alle Patienten (Intensiv- und Kontrollgruppe) wurden nach 6 Monaten re-evaluiert, die Aufteilung in Betreuungs- und Kontrollgruppe war 2:1.

Insgesamt zeigte sich eine durch alle erhobenen Parameter untermauerte erhebliche Verbesserung der Lebensqualität in der Betreuungsgruppe. Die LVEF ist in der Interventionsgruppe im Unterschied zur Kontrollgruppe signifikant angestiegen.

Des Weiteren zeigt sich eine erhebliche Verbesserung der Qualität der medikamentösen Versorgung der Patienten in der Interventionsgruppe.

Es konnte der durchschnittliche Erreichungsgrad der prognoserelevanten Medikamente (ACE-Hemmer, Betablocker) auf knapp 90 % (im Vergleich zu 60 % in der Kontrollgruppe) gesteigert werden.

Durch eine Reduktion der Anzahl an Wiederaufnahmen bzw. Reduktion der Belegstage bei Wiederaufnahme konnte eine erhebliche Kosteneinsparung in der Interventionsgruppe nachgewiesen werden.

Zusammenfassend führt die intensivierte Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer wesentlichen Besserung der Lebensqualität sowie auch objektiver medizinischer Parameter und bringt gleichzeitig eine Kostenersparnis. Dieses im LK Krems erprobte Modell könnte nun in Niederösterreich auf weitere Krankenanstalten ausgerollt werden.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Disease-Management, Telemonitoring, Tele-„Nurse“, Herzinsuffizienzambulanz, Device, Kremser Modell

Abstract: The “Kremser Model”: Successful Disease Management Programme for Patients with Chronic Heart Failure. The prevalence of chronic heart failure is continuously increasing, frequent hospital admissions and long hospitalisations due to decompensated heart failure cause rising costs. The aim of this cardiac care project was to test how a disease management programme caring for patients with chronic heart failure in an outpatient clinic with telemonitoring affects medical and economic parameters.

A total of 200 patients from the catchment area of the LK Krems suffering from systolic cardiac insufficiency (left ventricular ejection fraction < 40%) were enrolled in the project.

The special care group went through a 6-months lasting outpatient treatment. Special

care also included education and training, testing, stepwise optimization of drug therapy with the aim of achieving recommended target doses, regular outpatient visits to the hospital as required and regular phone calls by a trained heart failure nurse to check if drugs were tolerated and taken as prescribed or if other problems had arisen. The usual care group patients were referred back to their private general practitioners and internists with the request to uptitrate medication according to the guidelines. All patients (special and usual care) were reevaluated after 6 months. The allocation to special and regular care was randomized 2:1.

Summing up in the care group a massive improvement of quality of life shown by all detected parameters could be measured. In the special care group – in contrast to the usual care group – the LVEF has improved significantly.

Furthermore a considerable improvement of the quality of the medical care was shown in the special care group. The daily dose of the relevant medical drugs (ACE-inhibitor, beta blocker) could be increased to almost 90% of the recommended daily target dose (in comparison to 60% in the usual care group).

Both by a reduction of the number of re-admissions and a reduction of the duration of stay in case of a re-admission a considerable cost saving could be proved in the special care group.

Summarising the intensified care of patients with chronic cardiac insufficiency leads to a considerable improvement of the quality of life, it improves measurable outcome parameters and saves costs at the same time. This model experienced in the LK Krems could be rolled out on other hospitals in Lower Austria. **J Kardiologie 2011; 18: 299–306.**

Key words: chronic heart failure, disease management program, telemonitoring, tele-nurse, heart-failure-ambulance, device, Kremser Model

■ Einleitung

Herzinsuffizienz ist eine invalidisierende und prognoselimitierende Erkrankung, die sich zu einem schwerwiegenden gesundheitspolitischen und ökonomischen Problem entwickelt hat. Die chronische Herzinsuffizienz ist häufig und – im Gegensatz zur Prävalenz von Myokardinfarkt und Schlagan-

fall – im Steigen begriffen [1]; dies gilt besonders für ältere Menschen [2, 3]. Während etwa 4 % der erwachsenen Bevölkerung insgesamt betroffen sind, steigt diese Zahl bei > 65-Jährigen auf 20 % an. Herzinsuffizienz bindet viele Ressourcen, wobei hier stationäre Aufenthalte den größten finanziellen Anteil, nämlich 70 %, ausmachen. Die Krankheit ist mit einer schlechten Prognose behaftet (1-Jahres-Mortalität 10–25 %), die Rehospitalisierungsrate beträgt bis zu 50 % innerhalb eines Jahres, die Kosten zur Therapie der Herzinsuffizienz verursachen 2–4 % der Gesamtausgaben für das Gesundheitssystem [4]. Aus internationalen Studien ist bekannt, dass eine gute medikamentöse Einstellung, d. h. die therapeutische Blockade des sympatho-adrenergen und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [5, 6], die Morbidität und Mortal-

Eingelangt am 14. Oktober 2010, angenommen nach Revision am 20. Jänner 2011.

Aus dem Landesklinikum Krems

Korrespondenzadresse: OA Dr. Armin Böhmer, Interne Abteilung mit Kardiologie, Landesklinikum Krems, A-3500 Krems, Mitterweg 10;

E-Mail: armin.boehmer@kreams.lknoe.at

lität und damit auch die Zahl der stationären Aufnahmen deutlich vermindert [7]. Leider ist jedoch auch bekannt, dass die Herzinsuffizienz bislang ungenügend behandelt wurde. Die prognosebessernden Medikamente wie Betablocker oder ACE-Hemmer werden zu selten und/oder unterdosiert verordnet oder von den Patienten aus verschiedenen Gründen, wie z. B. fehlendem Wissen über die Notwendigkeit der Therapie oder wegen Nebenwirkungen, wieder abgesetzt. Von besonderer Relevanz ist in diesem Zusammenhang die korrekte Aufdosierung der Medikamente in den ersten 6 Monaten, die jedoch sowohl für Patienten als auch für Ärzte eine besondere Herausforderung darstellt.

Aufgrund dieser Ausgangslage wurden international verschiedene Betreuungsmodelle für Herzinsuffizienzpatienten, wie Herzinsuffizienzambulanzen, „Home-based-care“/Ambulantes Nursing, „Telephone-based“-Nursing/Tele-Nurse sowie Telemonitoring entwickelt und – vor allem in einer Reihe von Studien aus angloamerikanischen und skandinavischen Ländern, in letzter Zeit auch in Pilotstudien in Österreich [8] – evaluiert. Dabei wurde festgestellt, dass durch derartige Maßnahmen die klinischen Beschwerden und damit verbunden sowohl die Zahl an stationären Aufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz oder anderer kardiovaskulärer Erkrankungen als auch die Anzahl an Spitaltagen eines Aufenthaltes signifikant (um ca. 30 %) vermindert werden konnten [9]. Weiters konnten auch die nicht kardial bedingten Rehospitalisierungen vermindert werden. Die Kosteneffektivität dieser Betreuungsmodelle konnte für unterschiedliche Gesundheitssysteme gezeigt werden.

Derartige Betreuungsmodelle wurden daher in die Empfehlungen der ESC [10] aufgenommen und sind in anderen Ländern bereits als etabliert zu betrachten.

Aus gesundheitspolitischen Überlegungen ist eine flächendeckende Errichtung von umfassenden Betreuungsprogrammen für Patienten mit Herzinsuffizienz für ganz Österreich anzustreben. Die Installierung derartiger Programme muss allerdings an die örtlichen Gegebenheiten angepasst werden.

Wesentliche Bedeutung kommt dabei der Sicherstellung der ebenfalls von Region zu Region unterschiedlichen Finanzierung zu. Nicht zuletzt aufgrund der derzeitigen Knappheit an Ressourcen bedarf es dazu überzeugender Argumente gegenüber den zuständigen Kostenträgern.

In der vorliegenden Studie sollten daher neben der Umsetzbarkeit und Effizienz vor allem die ökonomischen Konsequenzen eines derartigen Betreuungsprojektes in Niederösterreich evaluiert werden. Es handelt sich dabei um das niederösterreichische Reformpoolprojekt „Kardiologische Versorgung“. Der Reformpool ist eine Vereinbarung gemäß Art. 15a B-VG (2005) über die Organisation und Finanzierung des Gesundheitswesens, wird von der jeweiligen Landesgesundheitsplattform und der Sozialversicherung mit dem Ziel der Förderung der Effektivität des Gesundheitswesens geleitet und mit 1–2 % der Gesamtmittel des intra- und extramuralen Bereichs finanziell unterstützt. Er beinhaltet (Reformpool-) Projekte verschiedener medizinischer Fachgebiete.

Das Projekt umfasst das Konzept einer ambulanten Betreuung inklusive telefonischer Nachbetreuung (Telefonmonitoring) von chronisch herzinsuffizienten Patienten durch eigens geschultes Personal, da Studien aus anderen Ländern gezeigt haben, dass mittels eines regelmäßigen Telefonmonitorings die Betreuung von chronisch herzinsuffizienten Patienten verbessert und somit die Zahl der stationären Krankenhausaufenthalte vermindert werden kann.

■ Material und Methoden

Das Reformpoolprojekt „Kardiologische Versorgung“ hatte zum Ziel, zu prüfen, wie sich ein Disease-Management-Programm im Sinne einer intensivierten Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in einer Ambulanz mit Telemonitoring auf medizinische und ökonomische Parameter auswirkt.

Es wurden in der Projektlaufzeit von November 2006 bis Juli 2008 insgesamt 200 konsekutive Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz (LVEF < 40 %) aus dem Einzugsgebiet des LK Krems in das Projekt eingeschlossen.

Ausschlussgründe gab es nur wenige: Diese waren (1.) schwere nicht-kardiale Grundkrankheit mit erwarteter Lebensdauer < 1 Jahr, (2.) schwere Behinderung, welche häufige ambulante Kontrollen unmöglich machen würde und (3.) geplante Herzoperation.

Sonstige Begleiterkrankungen, Alter oder Geschlecht waren keine Ausschlussgründe. Jeder Patient musste schriftlich dem Einschluss in das Projekt zustimmen.

Es erfolgte eine zeitrandomisierte Aufteilung ungefähr 2:1 (genau 70:30) nach dem Zufallsprinzip in eine Interventionsgruppe („special-care“, s.c.) und eine Kontrollgruppe („usual-care“, u.c.).

Die Kontrollgruppe wurde nach stationärem Aufenthalt nach derzeit üblicher Vorgangsweise entlassen und an die niedergelassenen Hausärzte und Internisten mit der Empfehlung einer guidelinekonformen Aufdosierung der Herzinsuffizienzmedikamente rücküberwiesen, die Interventionsgruppe erhielt eine intensive Betreuung über die Herzinsuffizienzambulanz.

Kontrollgruppe

Diese Patienten wurden wie bisher üblich mit Arztbrief und darin angeführten Empfehlungen entlassen, im niedergelassenen Bereich betreut und lediglich 6 Monate nach der Indexentlassung einmalig zu einer ambulanten Kontrolle einberufen (Indexkontrollen). Für Patienten, welche dieser Einladung nicht Folge leisten konnten (verstorben, andere Gründe), wurde die letzte medikamentöse Einstellung, sofern möglich, telefonisch vom Hausarzt oder anderen Quellen erfragt.

Interventionsgruppe

Die Betreuung erfolgte in der Herzinsuffizienzambulanz im Krankenhaus, inklusive telefonischem Monitoring. Diese Patienten wurden einerseits routinemäßig zu Kontrollen in die Herzinsuffizienzambulanz bestellt, andererseits wurden sie

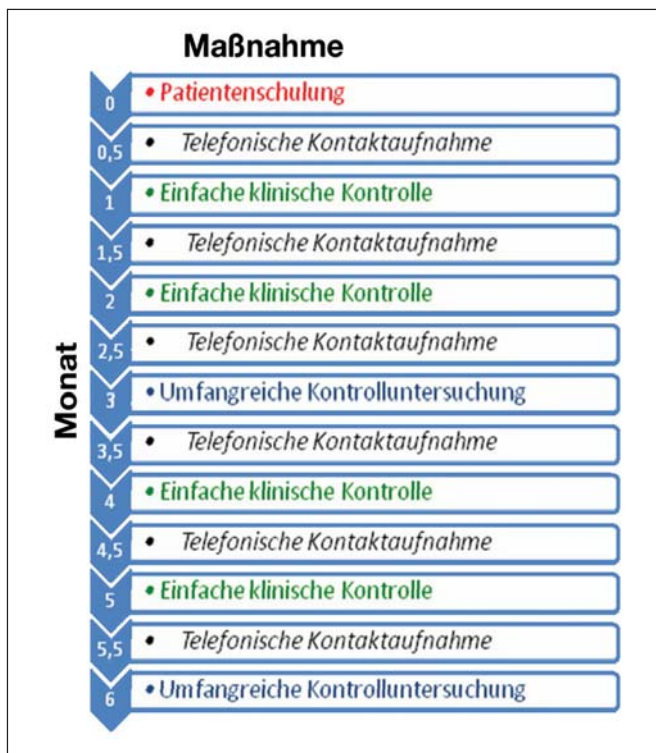


Abbildung 1: Betreuungskonzept in der Interventionsgruppe („Kremser Modell“).

regelmäßig durch eine geeignete Person (Tele-Nurse) telefonisch kontaktiert, welche subjektives Wohlbefinden, eingenommene Medikamente, mögliche Nebenwirkungen, Hinweise auf kardiale Dekompensationen usw. evaluierte. Im Bedarfsfall empfahl diese Person auch ungeplante Kontakte bei einem niedergelassenen Arzt oder mit der Herzinsuffizienzambulanz. Auch in dieser Gruppe wurden nach 6 Monaten Indexkontrollen durchgeführt und die Ergebnisse der beiden Gruppen zu diesem fixen Zeitpunkt verglichen.

Ergänzend wurde am LK Krems ein spezielles Konzept zur Betreuung herzinsuffizienter Patienten – insbesondere in der Aufdosierungsphase – entwickelt („Kremser Modell“), das erprobt werden sollte. Dieses beinhaltet wie in Abbildung 1 beschrieben:

1. Eine umfassende computerunterstützte Patientenschulung für Patienten und nahe Angehörige und Informationsmaterialien bei der Krankenhausentlassung. Dabei erfolgt durch die Tele-Nurse und den Arzt die Vermittlung von umfangreichem Basiswissen, Information über Erkrankung und Warnzeichen der kardialen Dekompensation und den Umgang damit bzw. flexiblen Diuretikagebrauch; Blutdruck-, Puls- und Gewichtsmessung sowie deren Dokumentation, Lebensstilmodifikation, Erlernen von Risikofaktoren-Management, optimierte medikamentöse Therapie, etc.
2. Regelmäßige Telefonanrufe durch eine(n) geschulte(n) Diplomkrankenschwester/-pfleger (Anruf ca. alle 2 Wochen), wobei anhand strukturierter Unterlagen befragt wurde und dem Patienten bei Bedarf auch Hilfe zukam.
3. Regelmäßige einfache klinische Kontrollen in der Krankenhausambulanz (alle 4 Wochen) mit Messung von Blutdruck, Puls und Gewicht sowie klinischer Untersuchung und paralleler Optimierung der (medikamentösen) Herzinsuffizienztherapie.

4. Eine umfassende Kontrolluntersuchung in der Krankenhausambulanz nach 3 und 6 Monaten inkl. EKG, Labor (BB, pBNP, Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte), Herzultraschall (die LVEF wurde bei allen echokardiographischen Untersuchungen durch unabhängige erfahrene Echokardiographen unserer Echokardiographieambulanz visuell und bedarfsweise zusätzlich mittels Simpson-Methode beurteilt) und falls notwendig Lungenröntgen.
5. Nach Beendigung der Betreuung regelmäßige Telefonanrufe (diese jedoch außerhalb des Projektes), verbunden mit Empfehlungen für das weitere Vorgehen sowie Rücküberführung in den niedergelassenen Bereich.

Die Tele-Nurse wurde am LK Krems stationiert, wo auch die komplette Patientenbetreuung und Dokumentation der Daten in einer eigens für das Projekt entwickelten Datenbank durchgeführt wurde. Die Patienten wurden in einem entsprechend adaptierten Ambulanzraum im LK Krems ambulant betreut, sämtliche erforderliche Untersuchungen (EKG, Labor, Lungenröntgen, Herzultraschall) wurden im LK Krems durchgeführt. Die ärztliche Betreuung erfolgte durch 2 Ärzte der Internen Abteilung, die pflegerische Betreuung (Tele-Nurse) erfolgte durch 2 zuvor eigens geschulte diplomierte Pflegepersonen.

Insgesamt wurde mit einem Betreuungsaufwand von 40 Pflegestunden und 20 Arztstunden pro Woche geplant, dieser Bedarf wurde anhand eines Bedarfsplanes vor Projektbeginn aufgrund der Anzahl der geplanten Kontrollen bzw. Telefonate errechnet und erwies sich als ausreichend.

Die Betreuung der Patienten wurde wie geplant von November 2006 (Einschluss des ersten Patienten) bis Anfang Juli 2008 (Betreuungsende des letzten Patienten) im LK Krems durchgeführt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Erstuntersuchung

	Interventionsgruppe (n = 140)	Kontrollgruppe (n = 60)	p-Wert
Alter (Jahre)	68,3	73,4	< 0,05
Anteil weiblicher Patienten	23 %	38 %	< 0,05
Ischämische CMP	46 %	51 %	n. s.
Z. n. TVT/PE	3 %	3 %	n. s.
COPD (mit Bronchospasmodika)	14 %	18 %	n. s.
Alkoholabusus	6 %	3 %	n. s.
Chronische Niereninsuffizienz	30 %	28 %	n. s.
Device (ICD, CRT, PM)	22 %	21 %	n. s.
NYHA-Stadium	2,1	1,9	n. s.
NYHA I	21 %	23 %	
NYHA II	47 %	57 %	
NYHA III	30 %	20 %	
NYHA IV	2 %	0 %	
LV-EF (in %)	32	33	n. s.
Subjektives Befinden (nach Schulnoten)	2,8	2,5	n. s.
proBNP-Werte (pg/ml)	6942	5924	< 0,05

Tabelle 2: Befragung der niedergelassenen Ärzte

	Ja	Nein	Keine Antwort/ weiß nicht
Eindruck, dass die Patienten von der Herzinsuffizienzbetreuung profitieren?	23	6	12
Waren Patienten mit Betreuung zufrieden?	25	2	15
Soll die Betreuung weitergeführt werden?	27	3	11

Tabelle 3: Zieldosen/Herzinsuffizienzmedikamente

Medikament	Tageszieldosis
ACE-Hemmer	
Ramipril	10 mg
Lisinopril	20 mg
Enalapril	20 mg
Fosinopril	20 mg
Captopril	150 mg
AT-II-Blocker	
Candesartan	32 mg
Valsartan	320 mg
Losartan	100 mg
Telmisartan	80 mg
Eprosartan	800 mg
Betablocker	
Bisoprolol	10 mg
Carvedilol	50 mg
Metoprolol-Succinat	200 mg
Nebivolol	10 mg

Tabelle 4: Qualität der medikamentösen Einstellung zu Betreuungsbeginn (Zeitpunkt 0) und Betreuungsende (Zeitpunkt 6) in Interventionsgruppe (s.c.) und Kontrollgruppe (u.c.)

	Zeitpunkt 0		Zeitpunkt 6	
	s.c.	u.c.	s.c.	u.c.
ACE-Hemmer				
Patientenzahl (in %)	76	70	80	60
Durchschnittliche Dosis (in % der Zieldosis)	62	61	88	60
Zieldosis erreicht (Anzahl der Pat. in %)	48	50	85	44
Betablocker				
Patientenzahl (in %)	94	82	99	81
Durchschnittliche Dosis (in % der Zieldosis)	50	43	85	57
Zieldosis erreicht (Anzahl der Pat. in %)	20	11	69	24
ATII-Blocker				
Patientenzahl (in %)	16	12	23	13
Durchschnittliche Dosis (in % der Zieldosis)	50	43	85	57
Zieldosis erreicht (Anzahl der Pat. in %)	6	4	12	6
ACE-Hemmer und AT-II-Blocker				
Patientenanzahl (in %)	92	82	93	76
Aldosteronantagonisten				
Patientenzahl (in %)	25	30	29	23
Digitalismedikamente				
Patientenzahl (in %)	24	28	18	22
Diuretika				
Patientenzahl (in %)	81	78	70	63

■ Ergebnisse

Es wurden 200 Patienten in die Studie eingeschlossen. In den 6 Monaten der Betreuung wurden in beiden Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) neben ökonomischen Parametern auch bedeutsame medizinische Parameter erfasst. Eine zusätzliche Evaluierung erfolgte durch eine Befragung der eingeschlossenen Patienten, sowie auch der betroffenen niedergelassenen Ärzte.

Die Daten für die medizinische Auswertung entstammen einer vom ÖBIG (Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen) entworfenen und vom Herzinsuffizienzambulanzteam lfd. befüllten Access-Datenbank, die vom NÖGUS (Diagnosen-Leistungsdokumentation) statistisch ausgewertet wurde.

Die ökonomischen Daten wurden vom NÖGUS mittels eines eigens dafür entwickelten Rechenmodells ausgewertet.

Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika zum Einschlusszeitpunkt. In der Kontrollgruppe fand sich ein signifikant höheres Patientenalter (wobei das Alter durchaus dem „real life“ entspricht) und ein signifikant höherer Frauenanteil, während sich in der Betreuungsgruppe ein höherer Anteil an

ischämischer Genese der Kardiomyopathie und ein signifikant höheres BNP zeigte. Bezüglich Begleiterkrankungen, NYHA-Stadium, linksventrikulärer Auswurfraction und Anzahl an Patienten mit implantierten Devices zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

Zufriedenheit der niedergelassenen Ärzte

Die schriftliche Befragung der vom Projekt direkt betroffenen kooperierenden niedergelassenen Ärzte (Tab. 2) zeigte, dass knapp 2/3 (59 %) den Eindruck hatten, dass ihre Patienten von der Betreuung profitiert haben (15 % nicht profitiert), 64 % der niedergelassenen Ärzten gaben an, dass die Patienten mit der Betreuung zufrieden waren (5 % nicht zufrieden). Die Mehrheit (68 %) gab an, dass diese Betreuungsform sinnvoll ist und auch in Zukunft weitergeführt werden soll (8 % nicht weitergeführt). 78 % der niedergelassenen Ärzte gaben an, dass sich die Frequentierung ihrer Ordinationen durch diese Betreuungsform nicht geändert hat.

Mortalität

Die Mortalität im Betreuungszeitraum war bei der Interventionsgruppe um 1/3 niedriger als in der Kontrollgruppe (7,9 % vs. 11,7 %), wobei die diesbezügliche Aussagekraft aber wegen des kleinen Kollektivs eingeschränkt ist. Zusätzlich gab es in der Interventionsgruppe 8 % Drop-outs (Patienten-

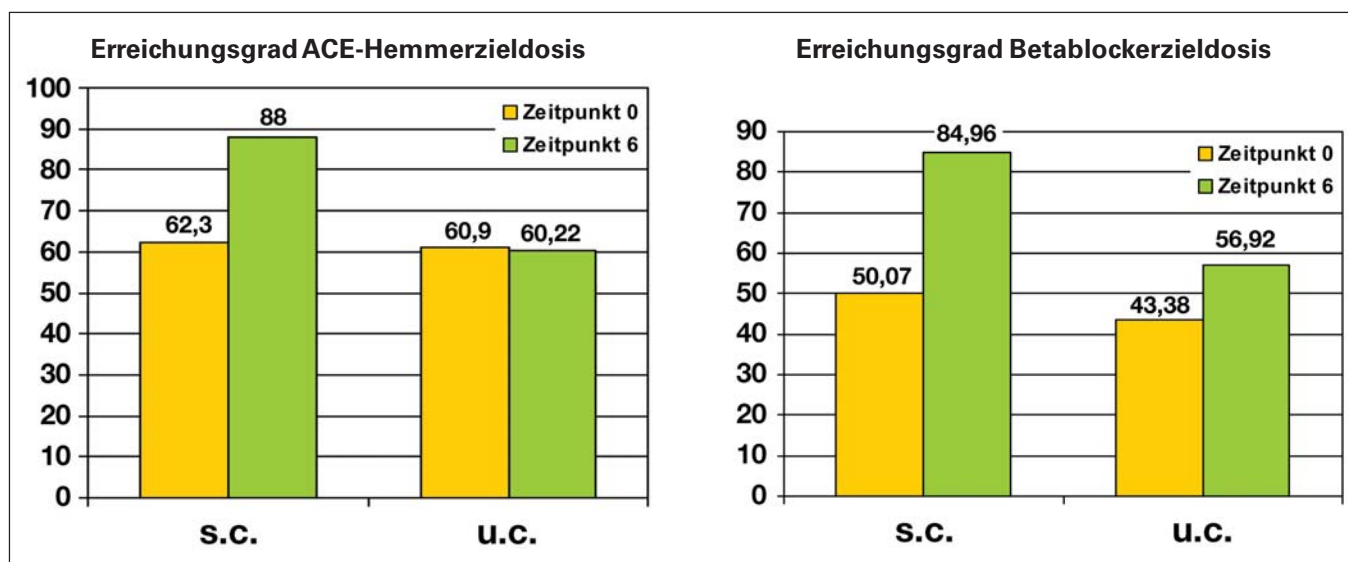


Abbildung 2: Durchschnittlicher Erreichungsgrad der Zieldosis prognoserelevanter Medikamente (ACE-Hemmer und Betablocker) vor Beginn (0) und nach Beendigung (6) der Betreuungszeit in der Interventionsgruppe (s.c.) im Vergleich zur Kontrollgruppe (u.c.).

wunsch, Fahrstrecke etc.), in der Kontrollgruppe gab es bei der Endkontrolle keine.

Medikamentöse Versorgung

ACE-Hemmer konnten in der Interventionsgruppe in einem weit höheren Ausmaß in die Zieldosis (Tab. 3) aufdosiert werden als bei der Kontrollgruppe (Tab. 4). In der Interventionsgruppe erreichten mehr als 3/4 der Patienten die Zieldosen, in der Kontrollgruppe kam es in der Beobachtungsphase zu keiner signifikanten Änderung der Medikation (ACE-Hemmer-Zieldosis erreicht in Interventionsgruppe zu Betreuungsbeginn 48 %, zu Betreuungsende 85 %, in der Kontrollgruppe von 50 % auf 44 %). Der durchschnittliche Erreichungsgrad der Zieldosen an ACE-Hemmern ist in Abbildung 2 dargestellt.

Auch die Betablocker konnten in der Interventionsgruppe in einem höheren Ausmaß aufdosiert werden als das bei der Kontrollgruppe der Fall war. In der Interventionsgruppe erreichten etwa 3/4 der Patienten die Zieldosen, in der Kontrollgruppe kam es in der Beobachtungsphase nur zu einer viel geringeren Änderung der Medikation (Betablocker-Zieldosis erreicht in Interventionsgruppe zu Betreuungsbeginn 20 %, zu Betreuungsende 69 %, in der Kontrollgruppe von 11 % auf 24 %). Der durchschnittliche Erreichungsgrad der Zieldosen an Betablockern ist in Abbildung 2 dargestellt.

Häufigste Gründe für das Nichterreichen der Zieldosis der prognosebessernden Medikamente waren Hypotonie (28 % der Nebenwirkungen), Hyperkaliämie (13 %) und Bradykardie (23 %).

In der Interventionsgruppe kam es im Verlauf ebenfalls zu einer Steigerung der Patienten mit ebenfalls prognosebessernden AT-II-Antagonisten, bei den Kontrollgruppenpatienten hingegen nicht (Anzahl der Patienten mit AT-II-Antagonisten zu Behandlungsbeginn in der Interventionsgruppe 16 %, zu Behandlungsende 23 %, in der Kontrollgruppe Anzahl stagnierend), selbiger Trend zeigte sich auch bei den Aldosteronantagonisten (Anzahl der Patienten mit Aldosteronantagonis-

ten zu Behandlungsbeginn in der Interventionsgruppe 25 %, zu Behandlungsende 29 %, in der Kontrollgruppe Reduktion von 30 % auf 23 %).

Bei den (nicht prognosebessernden) Digitalis-Präparaten gab es keine Trendunterschiede zwischen beiden Gruppen (Anzahl der Patienten mit Digitalis-Präparaten zu Behandlungsbeginn in der Interventionsgruppe 24 %, zu Behandlungsende 18 %, in der Kontrollgruppe von 28 % auf 22 %).

Diuretika nahmen in der Interventionsgruppe zu Behandlungsbeginn 81 % ein, in der Kontrollgruppe 78 %, zu Behandlungsende waren es 70 % in der Interventionsgruppe und 63 % in der Kontrollgruppe.

NYHA-Stadium

Beim NYHA-Stadium kam es bei der Interventionsgruppe zu einer Verbesserung im Zeitverlauf, die Kontrollgruppen zeigte eine Verschlechterung (Abb. 3). Bemerkenswert ist, dass sich in der Interventionsgruppe zu Behandlungsende 60 % der Patienten im NYHA-Stadium I befanden (in der Kontrollgruppe nur 16 %).

Das subjektive Befinden der Patienten wurde nach Schulnoten erfragt. Hierbei kam es bei der Interventionsgruppe im Beobachtungszeitraum zu einer Verbesserung (mittleres subjektives Befinden zu Betreuungsbeginn 2,8; zu Betreuungsende 1,8), bei der Kontrollgruppe zu einer Verschlechterung (mittleres subj. Befinden zu Betreuungsbeginn 2,5, zu Betreuungsende 3,1).

Auswurfraction

Die echokardiographisch gemessene linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) der Interventionsgruppe zeigt eine größere Verbesserung im Zeitverlauf als die der Kontrollgruppe (Abb. 3).

Am Betreuungsende zeigten immerhin 51 % der Interventionsgruppenpatienten eine EF > 35 %, aber nur 40 % der Kontrollgruppenpatienten (Tab. 5).

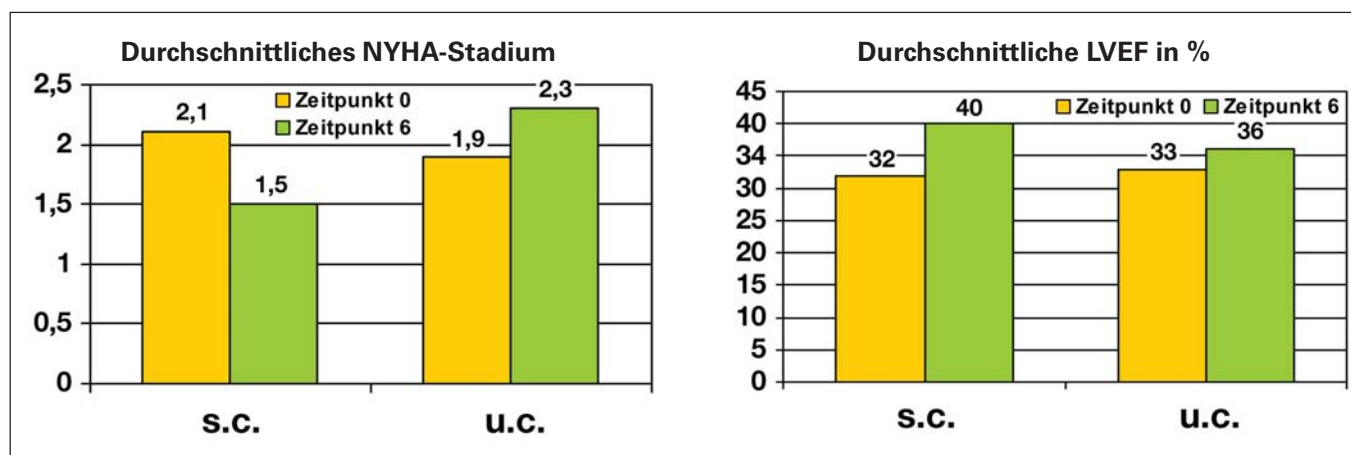


Abbildung 3: Entwicklung des durchschnittlichen NYHA-Stadiums sowie Verlauf der durchschnittlichen LVEF (in %) vor Beginn (Zeitpunkt 0) und nach Beendigung (Zeitpunkt 6) der Betreuungszeit in der Interventionsgruppe (s.c.) im Vergleich zur Kontrollgruppe (u.c.).

Tabelle 5: Prozentsatz der Patienten mit LVEF ≤ 35 % zu Betreuungsbeginn (Zeitpunkt 0) und Betreuungsende (Zeitpunkt 6)

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Zeitpunkt 0	70 %	64 %
Zeitpunkt 6	49 %	60 %

BNP

Auch bei den pBNP-Werten (NT-pro-BNP, Normalwert bis 125 pg/ml) ergab sich eine Verbesserung bei der Interventionsgruppe, wo nach Betreuungsende rund die Hälfte der Patienten ein pBNP < 1000 auswies, während sich bei der Kontrollgruppe die Anzahl der Patienten mit einem pBNP < 1000 nur geringfügig abnahm (zu Betreuungsbeginn 18 % der Interventionsgruppenpatienten und 12 % der Kontrollgruppenpatienten pBNP < 1000 ; zu Betreuungsende 39 % vs. 13 %) und es auch insgesamt eine geringere Änderung bei den pBNP-Werten gab.

Nachhaltigkeit

Es wurde auch die Nachhaltigkeit der durchgeführten Patientenbetreuung 6 Monate nach Betreuungsende evaluiert. Sechs Monate nach Ausscheiden aus der intensivierten Betreuung blieb in der Interventionsgruppe das NYHA-Stadium praktisch unverändert (durchschnittliches NYHA-Stadium 1,8 zu Betreuungsende vs. 1,5 6 Monate nach Betreuungsende), die durchschnittliche LVEF betrug in der Interventionsgruppe zu Behandlungsende 40 %, 6 Monate danach 38 %.

Kostenanalyse

Auf quantitativer Ebene (Kostenebene) wurde mittels eines eigens für das Reformpoolprojekt Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Firma Roland Berger sowie dem NÖGUS, den Sozialversicherungsträgern und dem LK Krems entworfenen Rechenmodells (Reformpoolmanager) evaluiert. Einbezogen wurden dabei die durch die in der Studie evaluierte Betreuung entstehenden Kosten. Dies betraf Kosten für das ärztliche und pflegerische Personal, weiters Untersuchungskosten, Kosten durch eventuelle Zunahme der Kontrollen beim Hausarzt (was dann aber nicht eintrat).

Nicht berücksichtigt wurden zusätzliche Kosten für Medikamente, da in einer eingangs durchgeführten Evaluierung (zugrunde lagen Daten der Sozialversicherung) festgestellt wurde, dass es durch das Projekt zu keinen relevanten zusätzlichen Medikamentenkosten kommen würde. Auch eventuell entstehende Mehrkosten durch vermehrt implantierte Devices wurden nicht berücksichtigt (während des Projektes wurden in beiden Gruppen ähnlich viele Devices implantiert: bei 5 % der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 6,6 % in der Kontrollgruppe; nicht berücksichtigt sind dabei jene Devices, die vor oder nach der Evaluierungsphase implantiert wurden).

Den Mehrkosten durch Etablierung des Projektes wurden die entstehenden Einsparungspotenziale (Reduktion von stationären Aufnahmen, Verkürzung der Verweildauer bei nicht vermeidbaren Aufnahmen) entgegengestellt. Die zugrundeliegenden Daten entstammen den Vergleichsanalysen der NÖGUS, der Access-Datenbank im LK Krems, den Personalabrechnungskosten der NÖ Landeskliniken-Holding sowie extramuralen Kostenabrechnungen (Sozialversicherung).

Insgesamt wurden die Interventionsgruppenpatienten während der Betreuungsphase durchschnittlich 0,5-mal wieder aufgenommen, die Kontrollgruppenpatienten 1,45-mal. Dadurch entstand eine Einsparung über die gesamte Projektlaufzeit von € 373.750,-.

Bei den nicht vermeidbaren Wiederaufnahmen zeigte sich eine erhebliche Aufenthaltsdauerreduktion von 2 ganzen Tagen bei den Interventionsgruppenpatienten, verglichen mit den Kontrollgruppenpatienten (durchschnittliche Verweildauer pro stationärem Aufenthalt von 5,7 Tagen in der Interventionsgruppe vs. 7,7 Tagen in der Kontrollgruppe). Es ergab sich dadurch laut Rechenmodell eine Einsparung von insgesamt € 18.863,-.

An Personalkosten ergaben sich für Arztkosten (20 Wochenstunden) monatlich € 4653,30 sowie an Pflegepersonal-kosten für die Tele-Nurse (40 Wochenstunden) von monatlich € 5534,12 – insgesamt also für das Personal Kosten von € 10.187,42 monatlich.

Laut Rechenmodell ergab sich somit für die gesamte Studiendauer (für die jeweils über 6 Monate betreuten evaluierten 140 Patienten) insgesamt ein Kostenvorteil von € 193.574,- durch die in der Studie evaluierte Patientenbetreuung, was einer potenziellen Nettoeinsparung von € 1382,- pro betreutem Patient (in der 6-monatigen Betreuungszeit) entspricht.

Ergänzend haben wir in diesem Zusammenhang ein mögliches Sparpotenzial durch die intensive Betreuung bezüglich zu implantierender Devices evaluiert.

Evaluiert wurde, bei wie vielen Patienten, bei denen zu Betreuungsbeginn guidelinekonform eine ICD- bzw. CRT-Indikation bestanden hat, sich durch die 6-monatige Betreuung in einer Herzinsuffizienzambulanz der Zustand so bessert, dass danach keine ICD- oder CRT-Implantation mehr indiziert ist.

Nach den dzt. revidierten Richtlinien ist eine CRT-Implantation ab NYHA II und bei einer LVEF von $\leq 35\%$ sowie bei Vorhandensein einer entsprechenden QRS-Verbreiterung (im NYHA-Stadium II ≥ 150 msec, bzw. im Stadium III und IV mit einer QRS-Verbreiterung ≥ 120 msec) indiziert. Die alleinige Anwendung der LVEF als Kriterium ist für die ICD-Gabe im Sinne einer Primärprävention im NYHA-Stadium II und III indiziert.

In der Interventionsgruppe erfüllten 48 Patienten zu Beginn die Kriterien zur Device-Implantation (Kriterien: EF $\leq 35\%$, noch keine Implantation erfolgt, keine Drop-out, NYHA-Stadium mindestens II (54 % hatten NYHA II, 46 % NYHA III). Davon hatten 27 Patienten (56 %) eine entsprechende QRS-Verbreiterung.

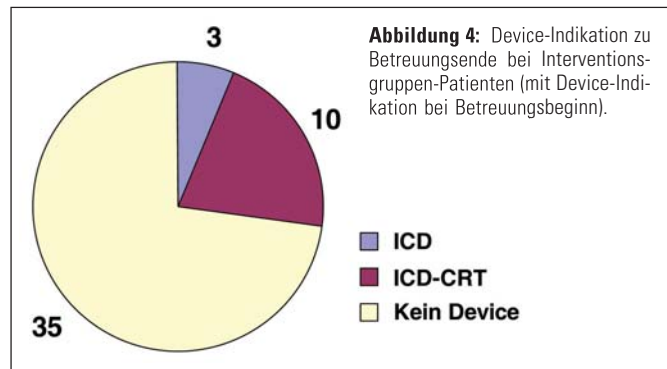
Davon besserten sich bis zum Betreuungsende nach 6 Monaten 26 Patienten (54 %) so, dass die LVEF größer war als 35 % und weitere 8 Patienten (17 %) so, dass die EF $< 35\%$ lag, sie aber im NYHA-Stadium I waren.

Nur 14 Patienten (29 %) hatten zu Betreuungsende eine EF $\leq 35\%$ und gleichzeitig eine NYHA-Stadium von mind. II (davon hatten 3 Patienten einen schlanken QRS-Komplex und 10 Patienten eine QRS-Verbreiterung). Ein Patient war im NYHA-Stadium IV, hatte aber einen schlanken QRS-Komplex, bei jenem wäre also weder ICD noch CRT indiziert.

Zusammenfassend hätte zu Betreuungsbeginn bei 48 Patienten eine ICD-Indikation bestanden, bei 27 (56 %) davon zusätzlich eine CRT-Indikation. Nach Ende der intensiven Betreuung in der Interventionsgruppe hatten von diesen 48 Patienten nur mehr 13 Patienten (27 %) eine ICD-Indikation, bei 10 Patienten (21 %) bestand auch eine CRT-Indikation. Bei den restlichen 35 Patienten (73 %) hatte sich die Situation so geändert, dass (vonseiten EF und NYHA-Kriterium) keine ICD- oder CRT-Empfehlung mehr indiziert war (Abb. 4).

■ Diskussion

Im Rahmen dieses Reformpoolprojektes wurde das Konzept des Telemonitorings bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erprobt und umgesetzt.



Die ökonomische Zielvorgabe konnte dabei sogar übertroffen werden. Durch das Projekt konnten sowohl die Anzahl der stationären Aufnahmen der Herzinsuffizienzpatienten (um etwa 2/3) als auch die Aufenthaltsdauer der nicht vermeidbaren stationären Aufenthalte (um mehrere Tage) deutlich mehr als erwartet reduziert werden. Auch die Anzahl der Kontrollen bei den Hausärzten konnte durch das Projekt geringfügig gesenkt werden. Insgesamt ergab sich dann in der Evaluierung nach Abzug der Kosten ein positives Ergebnis, das heißt, eine derartige Betreuung rechnet sich (auch) kostenmäßig. Dies deckt sich auch mit anderen bereits publizierten Kostenanalysen, beispielsweise aus Großbritannien [11]. Laut dem Ergebnis des obigen Rechenmodells ergäbe sich bei der gewählten Betreuungsform nach Abzug der (Personal-etc.) Kosten ein positives ökonomisches Ergebnis ab einer Betreuung von (zumindest) 45 Patienten pro Jahr.

In diesem Zusammenhang sei auch auf das (noch gar nicht in obige Kostenrechnung einfließende) möglicherweise bestehende deutliche Sparpotenzial durch die Reduktion der Anzahl der indizierten Device-Implantationen in Folge einer optimierten konservativen Herzinsuffizienztherapie hingewiesen, in unserer Evaluierung hat sich die Anzahl der Patienten, die (anhand des EF-Kriteriums) ein Device benötigen, nach der intensiven Betreuungsphase um mehr als 2/3 reduziert!

In unserem Klinikum wird daher seit Jahren, wenn irgendwie möglich, vor einer geplanten Device- (ICD-, CRT-) Implantation eine 6-monatige Beobachtungs- und Betreuungsphase mit Patientenschulung und Aufdosierung der Herzinsuffizienzmedikation über unsere Herzinsuffizienzambulanz durchgeführt. Dies auch, da in den 6 Monaten der Betreuung nicht nur die medikamentöse Therapie aufdosiert, sondern auch im Verlauf die Symptomatik des Patienten (NYHA) und die Auswurfraction (EF) am besten beurteilt werden kann. Dadurch können auch diejenigen Patienten optimal identifiziert werden, die trotz optimaler konservativer Therapie ein Device benötigen und eventuelle unnötige Implantationen vermieden werden.

Ein wichtiges Ziel des Projektes war die Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Herzinsuffizienzpatienten. In der Interventionsgruppe kam es sowohl hinsichtlich des NYHA-Stadiums als auch des subjektiven Befindens der Patienten zu einer Verbesserung im Zeitverlauf.

Die echokardiographisch ermittelte systolische Auswurfraction der Interventionsgruppe zeigt eine Verbesserung im

Zeitverlauf, ebenso die pBNP-Werte. Insgesamt zeigte sich damit eine durch sämtliche Parameter untermauerte massive Verbesserung der Lebensqualität in der Betreuungsgruppe. Ebenso konnten die prognosebessernden Medikamente in der Interventionsgruppe in einem wesentlich höheren Ausmaß aufdosiert werden als bei der Kontrollgruppe.

Insgesamt besteht auch eine große Patientenzufriedenheit mit dem Projekt. Die Patienten haben sich bereits zu Beginn gut informiert gefühlt, die Anruhfrequenz der Tele-Nurse war ausreichend, die Patienten haben sich gut betreut gefühlt. Die Drop-out-Rate war bei insgesamt guter Compliance gering.

Die schriftliche Befragung der betroffenen niedergelassenen Ärzte ergab insgesamt eine positive Einstellung zur erprobten Patientenbetreuung. Weiters gab der Großteil der niedergelassenen Ärzte an, dass sich die Ordinationsfrequenz durch die gewählte Betreuungsform nicht geändert hatte, ihr subjektives Befinden wird also durch das Projekt nicht gestört, obwohl diese Befürchtung anfangs bestanden hatte.

Die Betreuung der Patienten mittels Tele-Nurse erwies sich als äußerst wichtiger Standpfeiler in der Erreichung oben genannter Ziele. Bestätigt wird dies auch durch den Patientenfragebogen, wo dokumentiert werden konnte, dass die Anrufe den Patienten ein Gefühl der Sicherheit gegeben haben, und im Bedarfsfall medizinische Hilfe gegeben werden konnte.

Zur Überprüfung der Langzeiteffekte nach Beendigung der im Projekt durchgeführten Maßnahmen wurden sämtliche Interventionsgruppenpatienten 6 Monate nach dem Ende ihrer Betreuung neuerlich kontrolliert. Dabei konnten stabile Werte hinsichtlich aller evaluierten Parameter wie EF, BNP-Werte, NYHA-Stadium und subjektivem Befinden festgestellt werden, was auf eine Nachhaltigkeit der Betreuungsmaßnahme und der gewählten Betreuungsform hinweist.

Neben dem Patientennutzen ist durch die gewählte Betreuungsform also auch von einer langfristigen Reduktion der stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz sowie von einer Reduktion der Dauer der stationären Aufenthalte auszugehen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend betrachtet konnten sämtliche Projektziele, sowohl die ökonomischen als auch die medizinischen, erreicht werden.

Das erprobte 6-monatige Betreuungsschema („Kremser Modell“) hat sich als äußerst praktikabel und effektiv erwiesen, auch dass die Tele-Nurse in ein erweitertes Konzept mit Einbettung in eine Herzinsuffizienzambulanz (wie im Projekt erprobt) eingebunden wird, die ärztlichen Kontrollen finden dabei in der 6-monatigen Betreuungsphase ebenfalls im Krankenhaus statt. Am Betreuungsende werden die Patienten

ausführlich über die weiteren medizinischen Maßnahmen bzw. notwendigen Kontrollen (beim Hausarzt und niedergelassenen Internisten) informiert.

Voraussetzung ist der Einsatz einer geschulten Pflegekraft. Die vom Gesetz definierten rechtlichen Rahmenbedingungen sehen ein eigenverantwortliches Arbeiten (wie etwa bei den Telefonaten der Tele-Nurse) von diplomiertem Pflegepersonal vor. Therapieänderungen – beispielsweise die Dosissteigerung von Medikamenten – erfordern jedoch die schriftliche Anweisung durch den Arzt. Wichtig in diesem Zusammenhang sind die ausreichende Dokumentation sowie die zweifelsfreie Festlegung der Zuständigkeits- und damit auch der Haftungsbereiche.

Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie zeigen, dass ein Modell zur Betreuung von Patienten nach stationärem Aufenthalt aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz in Niederösterreich gut durchführbar und kosteneffektiv ist. Daraus ergab sich, dass mit Beschluss der „Gesundheitsplattform Niederösterreich“ Ende 2008 das Reformpoolprojekt in eine neue Form der Regelfinanzierung übergeführt werden konnte.

Diese Patientenbetreuungsform wird seither im LK Krems im Regelbetrieb (Regelfinanzierung) weitergeführt und hat sich zu einem Fixpunkt in der Betreuung von Herzinsuffizienzpatienten entwickelt. Basierend auf den Erfahrungen aus dieser Pilotstudie ist die Etablierung eines derartigen Versorgungsmodells von Patienten mit Herzinsuffizienz für das gesamte Bundesland Niederösterreich in Planung.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Velazquez EJ, Packer MJ, McKelvie LJ, et al. Long term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: 2057–62.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208–25.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics -2008 update: a report from the American Heart Association Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
4. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361–71.
5. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 607–16.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril of survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
7. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary Strategies for the management of heart failure patients at high risk for readmission: a systematic review of randomised trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810–9.
8. Pözl G, Metzler B, Köhler A, et al. Machbarkeit und Effizienz einer extramuralen Nachsorge von Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz – das Tiroler Modell. *J Kardiologie* 2007; 14: 13–7.
9. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 423–8.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–89.
11. Cline CM, Israelson BY, Willenheimer RB, Broms K et al. A cost effective management programme for heart failure reduces hospitalization. *Heart* 1998; 90: 442–6.

1x täglich

EINFACH EFFICIENT

Bei ACS-PCI



Starker Schutz für Ihre ACS-PCI Patienten

Nachhaltige Wirkung: schnell, stark, zuverlässig!^{1,2}

Überlegener Schutz vor CV-Ereignissen vs. Clopidogrel^{3*}

Klar definiertes Patientenprofil³

 **Efient**[®]
prasugrel

**Erstattung:
hellgelbe Box
(RE2). OPIL.**

Efient® Hotline: +43 (1) 206-091-034

1. Brandt JT et al. Am Heart J 2007;153:66.e9-66.e16.

2. Payne CD et al. J Cardiovasc Pharmacol 2007;50:555-562

3. Wiviott SD et al. N Eng J Med 2007;357:2001-2015

* Bei erwartungsgemäß signifikant erhöhtem Blutungsrisiko
im Gesamtkollektiv der TRITON-TIMI-38-Studie.

Fachkurzinformation siehe Seite 319



Deutliche Unterbehandlung von älteren Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) – Daten aus dem Salzburger Pharmakovigilanzzentrum (PVZ)

T. Michalski¹, H. Weixlbaumer¹, J. Schuler¹, C. Hofer-Dückelmann², E. Prinz¹, W. Beindl², M. Pichler¹

Kurzfassung: Diagnosebezogene Standards bei der medikamentösen Dauertherapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) erfahren zwar wissenschaftlichen Einklang, doch die Realität der Arzneimittelverordnungen zeigt oft ein anderes Bild. Erhebliche Abweichungen von etablierten Behandlungsstrategien, wie z. B. das Fehlen von Thrombozytenaggregationshemmern oder Statinen, lassen sich nicht nur einfach durch das Vorliegen bedingter Kontraindikationen erklären. Dabei sind Vorenthaltungen essenzieller koronarspezifischer Arzneimittelbehandlungen glei-

chermaßen bei der Aufnahme- und Entlassungsmedikation häufig.

Schlüsselwörter: Unterbehandlung, diagnosebezogene Standards, KHK, älterer Patient

Abstract: Under-Prescription in Elderly Patients with Coronary Heart Disease – Data from the Salzburger Pharmakovigilanzzentrum (PVZ). Diagnosis-related standards for the duration of drug therapy of coronary heart disease conform to scientific evidence but the real-

ity of drug regulations often shows a different picture. Significant deviations from established treatment strategies, such as missing antiplatelet agents or statins cannot be simply explained by contraindications that are present. Thereby essential cardiac specific drug treatments are omitted from discharge and admission medication orders. **J Kardiologie 2011; 18: 308–11.**

Key words: under-prescription, diagnosis-related standards, coronary heart disease, elderly patient

■ Standards: Arzneimittelverordnung bei KHK

Nach den Leitlinien der ESC [1] sind folgende Behandlungsvarianten bei der stabilen KHK indiziert:

- Klasse-I-Medikamente entsprechen Behandlungsempfehlungen, die sich auf eine übereinstimmende Meinung des ESC stützen.
- Für Klasse-IIa-Empfehlungen gibt keine übereinstimmende Meinung. Es wird dem Behandler überlassen, den Medikamenteneinsatz abwägend von dem jeweilig zu erwartenden Nutzen durchzuführen.
- Der Evidenzlevel A ergibt sich aus einer großen Anzahl von randomisierten Studien oder aus Meta-Analysen und B aus einzelnen randomisierten oder großen, nicht-randomisierten Studien. Natürlich muss dabei nach Behandlungsformen mit oder ohne Kontraindikationen unterschieden werden.

Evidenzlevel A – Klasse-I-Empfehlung

- **ASS 75–150 mg** und **Statine** bei allen Patienten
- **ACE-Hemmer** bei Hochdruck, Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion, Zustand nach Myokardinfarkt, Diabetes
- **Betablocker** bei Zustand nach Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz.

Evidenzlevel B – Klasse-IIa-Empfehlung

- **ACE-Hemmer** bei klinischer Angina pectoris und nachgewiesener KHK
- **Clopidogrel** als Alternative bei ASS-Unverträglichkeit und **Hochdosis-Statintherapie**

Ergänzend sollte man festhalten, dass die oben nicht-genannten Nitrate den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch Reduktion der Vor- und Nachlast senken. Sie verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz der Angina pectoris, nicht Mortalität und Morbidität. Sie werden trotzdem zur Symptomkontrolle empfohlen.

Die Kalziumantagonisten senken in erster Linie die Nachlast und Kontraktilität. Die Datenlage zur Mortalität und Morbidität ist nicht eindeutig.

Eine ideale individuelle Einstellung müssen unter Umständen Arzt und Patient erarbeiten. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei denen häufig eine Polypharmazie mit den denkbaren Drug/Drug- und Drug/Disease-Interaktionen [2] vorliegt. Dennoch sollten bei diesen Patienten die gegebenen Standards bei der medikamentösen KHK-Therapie eingehalten werden.

■ Methodik

Wir unternahmen eine retrospektive Studie, um die Abdeckung älterer KHK-Patienten mit den Standard-KHK-Mitteln zu untersuchen. Die Versorgung der Patienten erfolgte ausschließlich auf den medizinischen Abteilungen der Universitätsklinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin sowie Gastroenterologie und Nephrologie Salzburg. Der Abteilung für Kardiologie ist die Internistische Notaufnahme, das Herzkatheterlabor und die Internistische Intensivstation zugeordnet. In einem Studienzeitraum von 3 Monaten wurden 233 Patienten mit koronarer Herzerkrankung stationär aufgenommen. Nach dem konsekutiven Screening aller Neuaufnahmen wurde anhand der Krankengeschichte die Arzneimittelverordnung bei Patienten mit bekannter KHK hinsichtlich folgender medikamentöser Behandlungen bei Aufnahme und Entlassung untersucht: Antikoagulation (Kumarine, ASS, Clopidogrel), Betablockerbehandlung und Statin-Verordnung. Durch das Vorliegen der Krankenakten und der Erfassungsbögen konnten unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen evaluiert werden. Eine diesbe-

Eingelangt am 12. November 2010; angenommen nach Revision am 25. Mai 2011
Aus der ¹Universitätsklinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin und der ²Landesapothek der Landeskliniken Salzburg, Salzburger Landeskliniken

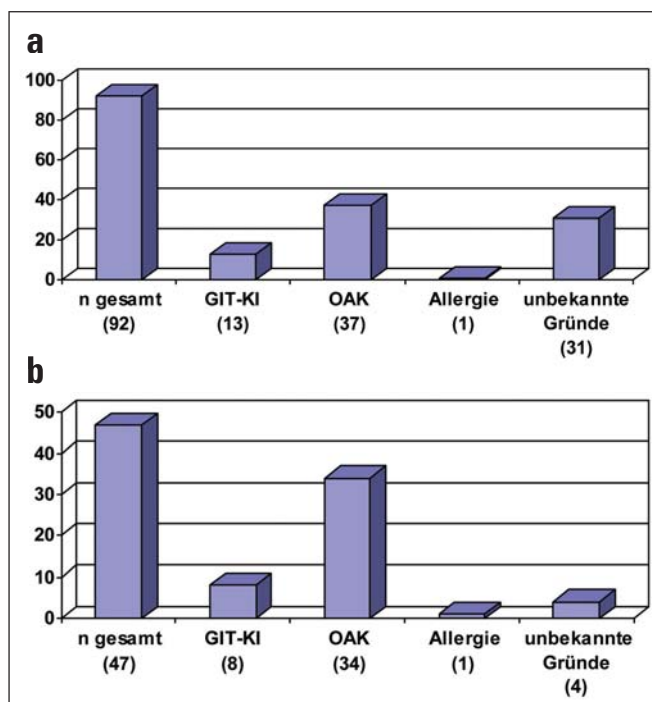
Korrespondenzadresse: Ltd. OA Dr. Thomas Michalski, Internistische Notaufnahme, Universitätsklinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Salzburger Landeskliniken, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg; E-Mail: t.michalski@salk.at

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Gesamt-Pat. mit E-Diagnose KHK	233
m/f	114/119 (51 %)
Alter MW	81,4 ± (75–100)
Alter Median	81
Alter min/max	75–100
Akutaufnahmen	178 (76,4 %)
Krea-Clearance (m)	59,5 ± 8,5
Krea-Clearance (f)	44,0 ± 1,7
Liegedauer (MW)	9,9 ± 0,4
Liegedauer Median (Tage)	7
Liegedauer min/max (Tage)	0–69
Verstorben	13 (5,5 %)
Anzahl Entlassungsdiagnosen	7,3 ± 2,5
Anzahl Aufnahmemedikation	7,9 ± 3,7
Anzahl Entlassungsmedikation	8,7 ± 2,9
Komorbiditäten	
Herzinsuffizienz	95 (40,8 %)
Diabetes	77 (33 %)
Hyperurikämie	24 (10 %)
HLP	89 (38,2 %)
Hypertonie	164 (70,4 %)
Vorhofflimmern	78 (33,5 %)
Niereninsuffizienz	68 (29,2 %)
COPD	32 (13,7 %)
CVD	68 (29 %)
PAVK	41 (17,6 %)
Demenz	21 (9 %)
Depression	18 (7,7 %)
Neoplasie	44 (18,8 %)
Chronische Schmerztherapie	55 (23,3 %)
Ulkus/chronische Gastritis	26 (11,1 %)
Anämie	26 (11,1 %)

Tabelle 2: Behandlung bei Krankenhausentlassung mit Betablockern oder Statinen bei Patienten ohne erkennbare Kontraindikationen.

	+BB	–BB	+Statin	–Statin
N	164	69	143	90
W (%)	73	41	57,8	58
Alter	80,8 ± 0,37	82,2 ± 0,8	79,9 ± 0,34	82,92 ± 0,58
N Diagnosen	7,33 ± 0,23	7,32 ± 0,3	7,24 ± 0,22	7,43 ± 0,25
N Medikamente	8,91 ± 0,23	8,21 ± 0,38	8,84 ± 0,29	8,48 ± 0,29

**Abbildung 1:** Patienten ohne Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel). (a): bei Aufnahme; (b): bei Entlassung. GIT-KI: gastrointestinale Kontraindikationen; OAK: orale Antikoagulation mit Kumارين

zügliche Zuordnung bei eingeschränkter Nierenfunktion, Bradykardien, Blutungsrisiken, Polypharmakotherapien bzw. anderen Interaktionen war dadurch gegeben.

■ Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 233 Patienten > 75 Jahre mit einer koronaren Herzerkrankung identifiziert. Das mediane Alter betrug 81 Jahre, 51 % waren Frauen. Die mittlere Anzahl der Diagnosen betrug $7,3 \pm 2,5$. Die übrigen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die mittlere Anzahl der Medikamente bei Aufnahme betrug $7,9 \pm 3,7$. Nach der Entlassung ist die Zahl der Medikation im Mittel von 7,9 auf 8,7 angestiegen.

Die Patienten zeigten bei Aufnahme eine deutliche Unterversorgung mit Thrombozytenfunktionshemmern (60,5 %), Betablocker (46,4 %) und Statinen (41,2 % ohne). Während der stationären Behandlung wurde die koronarspezifische Arzneimittelverordnung deutlich verbessert (79,9 % mit Thrombozytenfunktionshemmer, 70,4 % mit Betablocker, 61,4 % mit Statin).

Mögliche Gründe für eine Nichtverordnung der 3 genannten Arzneimittel zeigt Abbildung 1. Bei Entlassung hatten nur

noch wenige Patienten ohne erkennbare Kontraindikationen keinen Thrombozytenfunktionshemmer (1,7 %). Dagegen fanden sich immer noch 69 Patienten ohne Betablocker (BB) (11,6 %) und 90 ohne Statin (66,6 %), obwohl bei diesen keine Kontraindikation ersichtlich war. Patienten, denen trotz fehlender Kontraindikation ein Betablocker oder ein Statin vorenthalten wurde, waren in der Tendenz älter und häufiger weiblichen Geschlechts (Tab. 2). Die Anzahl der Diagnosen und Gesamtanzahl der verordneten Medikamente scheinen keine Begründung hierfür zu sein.

Mögliche Gründe für eine Nichtverordnung bei Aufnahme und Entlassung zeigen die Abbildungen 1–3.

■ Diskussion

Eine realistische Betrachtung des Ordnungsverhalten zeigt eine mäßige Adhärenz an die Behandlungsleitlinien der KHK sowohl bei der Aufnahme- als auch bei der Entlassungsmedikation.

Ältere KHK-Patienten haben viele Nebenerkrankungen, häufig nehmen sie auch Nicht-KHK-Medikamente ein. Dies kann

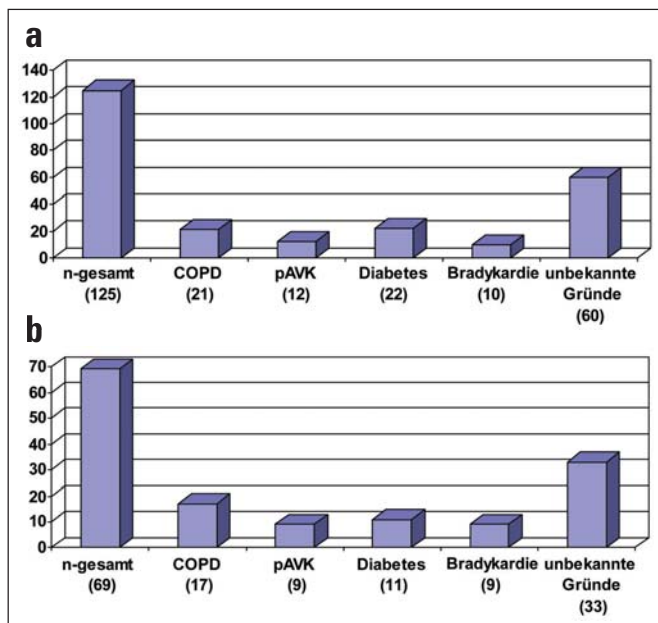


Abbildung 2: Patienten ohne Behandlung mit einem Betablocker. (a): bei Aufnahme; (b): bei Entlassung.

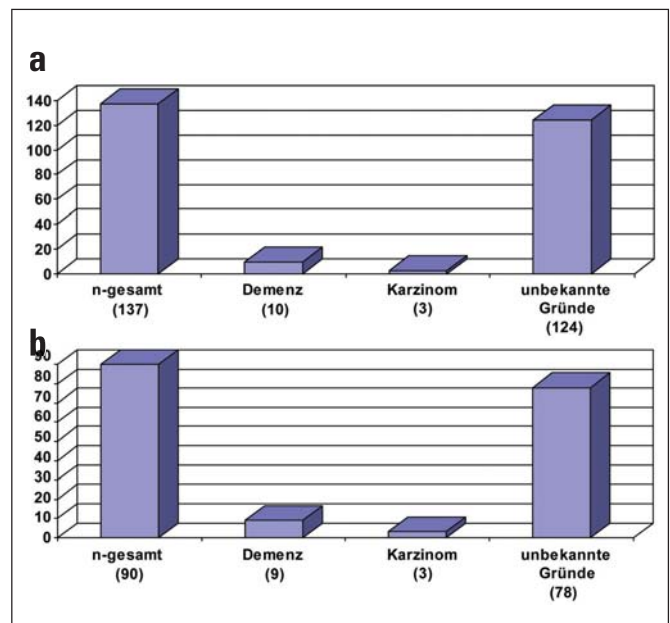


Abbildung 3: Patienten ohne Behandlung mit einem Statin. (a): bei Aufnahme; (b): bei Entlassung.

die Behandler in ein Dilemma stürzen, sie müssen Therapien priorisieren. Wenn ein älterer Mensch 7 Diagnosen bestätigt bekommt, wovon vielleicht 2–3 mit hohem Leidensdruck (Rheuma, Inkontinenz, Depression o. ä.) verbunden sind, wird man als Behandler ungern auf die Therapie dieser „spürbaren Erkrankungen“ verzichten, weil an die Kontrolle der Symptome Lebensqualität geknüpft ist (Palliation) [2, 4]. Dies ist insbesondere im höheren Alter wichtig. KHK-Medikamente dienen der Prophylaxe. Wenn ein älterer multimorbider Patient mit 7–10 Verordnungen vorstellig wird, ist man geneigt, das am wenigsten wichtige Medikament wegzulassen. Dies könnte im Verständnis beispielsweise das Statin oder der Betablocker sein. Viele Ärzte halten die Statingabe im höheren Lebensalter für gänzlich unsinnig. Dem liegt möglicherweise ein Missverständnis zugrunde. Das Statin dient der Stabilisierung der KHK und damit der Verhinderung von bedeutsamen kardiovaskulären Ereignissen und nicht primär einer optimalen Cholesterin-Stoffwechseleinstellung. Am häufigsten finden sich keine rationalen Gründe für das Nichtverordnen bei Statinen, gefolgt von BB und ASS.

In der Abteilung für Kardiologie eines Krankenhauses findet die größte therapeutische Änderung bei der Thrombozytenaggregationshemmung statt. Die Versorgung mit ASS und Betablockern ist durch den stationären Aufenthalt deutlich besser geworden, die mit Statinen ist weiterhin erheblich verbesserungsfähig.

Bei BB besteht noch zu ca. 30 % und bei Statinen zu ca. 60 % der Bedarf einer Behandlungsanpassung! Interessanterweise wird auch hier die Statinbehandlung nicht ausreichend optimiert. Woran liegt das? Ein Großteil der Vorenthaltung von Medikamenten ist unklar oder nach der Einsicht in die Krankenakte nicht plausibel. Gerade bei Patienten im fortgeschritten Lebensabschnitt, die eine Vielzahl von chronischen Erkrankungen aufweisen, ist eine auf ein Optimum eingestellte Medikation entscheidend. Hierdurch

werden Krankenhausaufnahmen und unsinnige medikamentöse Mehrfachbehandlungen vermieden. Ein Großteil der Akutufnahmen von älteren Patienten resultiert aus der Fehl-, Über- und Unterdosierung von Medikamenten [2]. Ob klinische Pfade, die den Ablauf und Behandlungsstrategien genau vorgeben, oder spezielle Pharmakovigilanzprojekte die Interaktionen und Doppelverordnungen vermeiden sollen, eine bessere Transparenz in das Verordnungssystem bringen, wird die Zukunft zeigen. Natürlich sind durch die mannigfaltige Erfassung von Haupt- bzw. Nebendiagnosen und Behandlungsvorschlägen bei der Spitalsentlassung unseren Ergebnissen variable Grenzen gesetzt, eines wird jedoch durch unsere Untersuchung aufgezeigt: Die Versorgungsrealität und Behandlungsstandards liegen noch weit voneinander entfernt! Die Ursachen liegen wahrscheinlich in der Unkenntnis aktueller Behandlungsformen und der fachärztlichen Vielfalt, die ein klar strukturiertes Gesamtkonzept für einen Patienten nicht zulassen.

■ Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Lebensabschnitt ist weit komplexer, als es Therapiestandards vorgeben und erfordert eine individuelle Titration. Trotzdem sollte man nicht außer Acht lassen, dass eine auf ein vernünftiges numerisches Quantum beschränkte medikamentöse Therapie aus dem Triumvirat von (1.) Betablockern oder ACE-Hemmern, (2.) Lipidsenkern und (3.) Thrombozytenaggregationshemmern gerade dazu führen kann, stationäre Aufnahmen zu vermeiden und eine optimale Patientenversorgung zu garantieren. Der hausärztlichen Langzeitversorgung kommt hierbei ein großer Stellenwert zu. Dabei ist die Behandlungsvarianz, wie unsere Untersuchung zeigt, noch völlig offen und keiner klinischen Reglementierung unterzogen. Allein der Kostendruck im Gesundheitswesen führt zur Straffung und Vorenthaltung von Therapien. Die klinische Auseinandersetzung mit dieser Thematik der Behandlungsvarianz steht erst am Anfang.

■ Interessenkonflikt

Der Erstautor, Dr. Thomas Michalski, sowie die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt und keine firmenbezogene bzw. finanzielle Bindung an ein industrielles/pharmakologisches Unternehmen bestehen.

Literatur:

1. Skolidis E, Vardas P. Guidelines of the management of the stable angina pectoris Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.

2. Schuler J, Hofer-Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wiener Klin Wschr 2008; 23/24: 733–41.

3. Michalski T, Prinz E, Hofer-Dückelmann C, Beindl W, Pichler M, Schuler J. Abweichungen von Therapieleitlinien bei älteren Patienten am Beispiel der KHK. Wiener Klin Wschr 2010; 17/18: A27.

4. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in elderly. J Clin Pharm Ther 2007; 32: 113–21.

Weitere Literatur beim Verfasser

■ Fragen zum Text

- 1) Welche Medikamente zur Behandlung der stabilen koronaren Herzerkrankung gehören zu den Evidenzlevel-A-Klasse I-Empfehlungen?
- 2) Welche Medikamente zur Behandlung der stabilen KHK erfahren die geringste Behandlungsdisziplin?
- 3) Welche Gründe führen zur Unterbehandlung der stabilen KHK bei älteren Patienten?

Lösung siehe Seite 328

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite sowie zum Inserat auf der Umschlagklappe

Brilique 90 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin ATC-Code: B01AC24. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor. **Sonstige Bestandteile:** Kern Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypolose (E463) **Überzug** Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Macrogol 400, Hypromellose (E464). **Anwendungsgebiete:** Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung. Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte. Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann. **Inhaber der Zulassung** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Schweden. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand:** Dezember 2010 **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**

1) Fachinformation

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® PLUS
Bisoprolol+HCTZ

Fachkurzinformation siehe Seite 324

Merck Serono

MERCK

Genetischer Hintergrund des (Nicht-)Ansprechens auf eine Clopidogrel-Therapie

A. Mündlein, S. Geller-Rhomberg, N. Stark, H. Drexel

Kurzfassung: Clopidogrel (Plavix®) gilt als Standardmedikation in der Antiplättchentherapie. Das Medikament stellt nur eine Vorstufe eines eigentlichen aktiven Metaboliten dar, welcher im Zuge der Metabolisierung durch das Zytochrom-P450-System in der Leber formiert wird. In Bezug auf das Therapieansprechen unterliegt Clopidogrel im Vergleich zu neueren Wirkstoffen in der Antiplättchentherapie wie Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®) einer starken interindividuellen Variabilität, welche zum Teil genetisch bedingt ist.

Stärkste Determinanten für ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel stellen „Loss-of-function“-Allele des *CYP2C19*-Gens dar. Hierbei macht bei Europäern das *CYP2C19**2-Allel rund 95 % aller mit einer eingeschränkten Enzymaktivität assoziierten *CYP2C19*-Allele aus. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass das *CYP2C19**2-Allel eine einem Gen-Dosis-Effekt unterliegende Auswirkung auf eine verminderte Thrombozytenhemmung aufweist. Des Weiteren zeigen *CYP2C19**2-Allel-Träger ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse und Stentthrombosen: Patienten, welche einer PCI unterzogen wurden, sind bei heterozygoter Trägerschaft einem um 55 % erhöhtem Risiko bzw. bei homozygoter Trägerschaft einem fast 80 % erhöhtem Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse ausgesetzt. Das Risiko für Stentthrombosen ist bei Trägern eines *CYP2C19* „Loss-of-function“-Allels um das 2,7-Fache bzw. von 2 Allelen um das 4-Fache erhöht.

Zahlreiche weitere DNA-Variationen in am Clopidogrel-Wirkungsmechanismus beteiligten Genen sind mit einem verminderten Ansprechen

assoziiert worden. Hierzu zählt ein DNA-Polymorphismus im *ABCB1*-Gen (c.3425 C > T; rs1045642), welches das an der Clopidogrel-Resorption beteiligte p-Glykoprotein kodiert. Ebenso wurde kürzlich ein Haplotyp des *P2RY12*-Gens, welches das Zielmolekül des aktiven Clopidogrel-Metaboliten kodiert, mit einer Clopidogrel-Resistenz in Verbindung gebracht. Kaum einen Einfluss auf das Ansprechen von Clopidogrel weisen DNA-Polymorphismen der an der Clopidogrel-Aktivierung beteiligten Zytochrome *CYP3A4*, *CYP3A5* und *CYP2C9* auf.

Genests werden meist nur für das *CYP2C19**2-Allel angeboten. Der klinische Nutzen einer generellen genetischen *CYP2C19**2-Allel Austestung ist jedoch nicht geklärt.

Schlüsselwörter: Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, *CYP2C19*, DNA-Polymorphismen, genetisches Testen

Abstract: Genetic Background of Clopidogrel (Non-)Response. Clopidogrel (Plavix®) is a widely used antiplatelet agent. The drug is an inactive pro-drug and requires biotransformation by hepatic cytochrome P450 system to generate an active metabolite. Compared to other antiplatelet drugs such as prasugrel (Efient®) or ticagrelor (Brilique®), a high interindividual variability of the response to clopidogrel can be observed, which shows a strong genetic background.

Strongest discriminators for reduced response to clopidogrel represent loss-of-function variants of the *CYP2C19* gene. Here, *CYP2C19**2 allele

accounts for 95% of the non-functional alleles in the European population. Several studies have shown, that *CYP2C19**2 allele exhibits a gene-dosage effect on inhibition of platelet aggregation. Further, carriers of the *CYP2C19**2 allele are at increased risk for major adverse cardiovascular events and stent thromboses: Patients, who underwent PCI, who are carrying 1 or 2 *CYP2C19* loss-of-function alleles, demonstrate a 55% and 80% increased risk, respectively, for major adverse cardiovascular events. Risk for stent thrombosis is 2.7-fold higher in heterozygote and 4-fold higher in homozygote carriers of a *CYP2C19* loss-of-function allele.

Several further DNA-polymorphisms of genes involved in the biologic mechanism of clopidogrel have been associated with poor drug response. One of these candidate genetic variants is a DNA-polymorphism of the *ABCB1* (c.3425 C > T; rs1045642) gene, encoding the intestinal efflux transporter p-glycoprotein. Recently, a haplotype of the *P2RY12* gene, encoding the target molecule of the active metabolite of clopidogrel, has been linked with clopidogrel resistance. Results on the influence of DNA-polymorphisms of cytochrome genes *CYP3A4*, *CYP3A5* and *CYP2C9*, all participating in the activation of clopidogrel, are conflicting.

Genetic tests are provided for loss-of-function variants of the *CYP2C19* gene, particularly *CYP2C19**2. However, the clinical benefit of *CYP2C19**2 genotyping remains unclear. **J Kardiologie 2011; 18: 312–9.**

Key words: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, *CYP2C19*, DNA-polymorphisms, genetic testing

■ Einleitung

Thrombozyten-Aktivierung und -Aggregation spielen eine Schlüsselrolle in der Thrombusbildung, welche nach einer atherosklerotischen Plaqueruptur bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder in einem Stent nach perkutaner Koronarintervention (PCI) auftreten kann [1–3]. Moderne Wirkstoffe in der Antiplättchentherapie, wie Thienopyridin-Derivate oder Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine, inhibieren die Adenosindiphosphat- (ADP-) abhängigen Mechanismen der Thrombozyten-Aktivierung durch Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors an der Thrombozytenoberfläche [4, 5]. Verabreichung eines solchen P2Y₁₂-Antagonisten, allein oder in Kombination mit Aspirin, stellt deswegen eine Standardtherapie zur Vermeidung ischämischer Ereignisse bei Risikopatienten dar.

Clopidogrel (Plavix®) ist ein Thienopyridin-Derivat der zweiten Generation. Clopidogrel ist eines der bestuntersuchten Medikamente in der Antiplättchentherapie und zählt zu den weltweit am meist verkauften Medikamenten [6]. Der klinische Nutzen von Clopidogrel hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse wurde in mehreren Studien bewiesen [7, 8]. Hierbei konnte allerdings auch eine hohe interindividuelle Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel beobachtet werden, sodass nicht alle Patienten von Clopidogrel profitieren. Diese interindividuelle Variabilität ist zum Teil genetisch bedingt. So gab kürzlich die U.S. „Food and Drug Administration“ (FDA) eine Warnung aus, bei der auf die verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel bei homozygoten Trägern einer „Loss-of-function“-Variante des *CYP2C19*-Gens hingewiesen wird [9].

Neuere orale P2Y₁₂-Antagonisten wie Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®) zeichnen sich durch eine geringere interindividuelle Variabilität aus, welche kaum durch das Auftreten von DNA-Variationen beeinflusst zu werden scheint. Ziel dieses Übersichtartikels ist es, den genetischen Hintergrund des klinischen (Nicht-)Ansprechens auf diese

Eingelangt am 25. Juli 2011; angenommen nach Revision am 16. August 2011.
Aus dem Vorarlberger Institut für vaskuläre Forschung (VIVIT)

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Drexel, Vorarlberger Institut für vaskuläre Forschung (VIVIT), A-6807 Feldkirch, Carinagasse 47;
E-Mail: vivit@lkhf.at

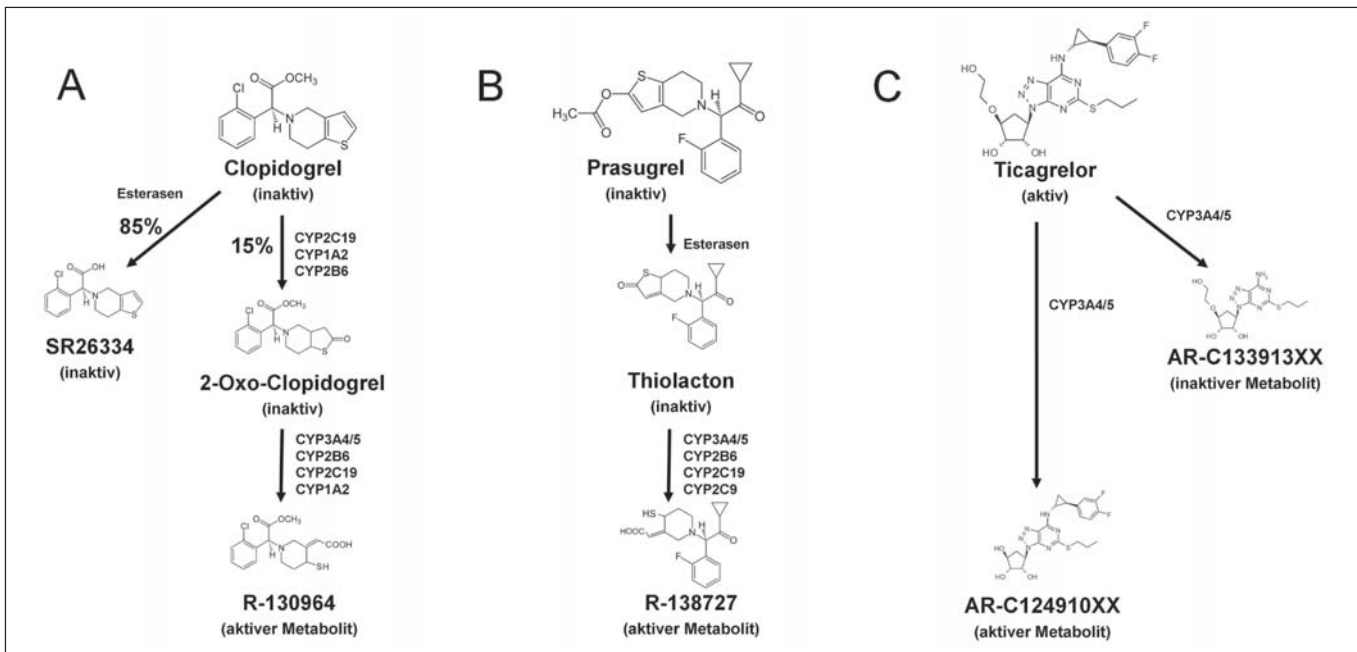


Abbildung 1: Metabolismus von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Clopidogrel (**A**) und Prasugrel (**B**) werden über Esterasen bzw. das Zytochrom-P450-System durch mehrere Schritte zu deren aktiven Metaboliten umgewandelt. Ticagrelor (**C**) ist ohne Metabolisierung wirksam und wird durch die Zytochrome CYP3A4 und CYP3A5 zu einem weiterhin aktiven bzw. inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. (Erstellt basierend auf Strukturformeln aus Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation).

Antiplättchentherapien, insbesondere von Clopidogrel, zu beschreiben.

■ Interindividuelle Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel

Die Wirksamkeit von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregation unterliegt einer hohen interindividuellen Variabilität. Manche mit Clopidogrel behandelten Patienten zeigen ähnliche Testwerte wie unbehandelte Patienten und werden deswegen als Clopidogrel-resistent bzw. als „schlechte Ansprecher“ oder „Nicht-Ansprecher“ („poor responder“, „non-responder“) bezeichnet. Tatsächlich unterliegt das Ansprechen auf Clopidogrel einer hohen Bandbreite, welche von weniger als 10 % ADP-induzierter Thrombozytenaggregationshemmung bis zu einer fast vollständigen Hemmung der Thrombozytenaggregation reicht. Eine rein dichotome Trennung zwischen Clopidogrel-Nicht-Ansprechern und -Ansprechern ist deswegen kaum möglich [10].

Die Prävalenz eines stark eingeschränkten Clopidogrel-Response liegt abhängig vom durchgeführten funktionellen Nachweisverfahren („light transmittance aggregometry“, Durchflusszytometrie), Bestimmungszeitpunkt (< 1 Tag bis > 7 Tage nach Clopidogrel-Gabe), verabreichter Dosis und Komedikation mit Aspirin zwischen 12 % und 29 % bzw. beträgt im Durchschnitt 21 % [11]. Ein Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel und eine somit verbleibende Thrombozytenreaktivität ist von hoher klinischer Relevanz und führt zu einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Ereignisse, was in mehreren prospektiven Studien gezeigt werden konnte [12, 13]. So berichtet eine rezente Meta-Analyse, welche 15 Studien mit insgesamt 3960 Patienten einschloss, dass Clopidogrel-Non-Responder ein 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko ($p < 0,0001$) für das Auftreten ischämischer Ereignisse aufweisen [12].

Die Wirkungsweise von Clopidogrel wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen Medikamenteninteraktionen wie mit Protonenpumpeninhibitoren [14–16], Kalziumantagonisten [17] und anderen Arzneimitteln [18], demographische Variablen wie fortgeschrittenes Alter oder ein erhöhter Body-mass-Index, sowie Komorbiditäten wie Typ-2-Diabetes mellitus und Dyslipidämie [19, 20]. Ebenso ist das akute Koronarsyndrom *per se* mit erhöhter Thrombozytenaktivierung und somit verminderter Wirksamkeit einer antithrombozytären Therapie assoziiert. Des Weiteren unterliegt der Thrombozytenresponse auf Clopidogrel einem starken genetischen Einfluss, insbesondere einer DNA-Variante im CYP2C19-Gen, dem Allel *2 [19–21].

■ Wirkungsweg von Clopidogrel

Clopidogrel stellt eine sogenannte Prodrug dar, welche in der Leber durch das Zytochrom-P450-System in einen aktiven Metaboliten konvertiert wird. Erst durch diese Aktivierung tritt der Antiaggregationseffekt ein. Nach oraler Aufnahme und Magenpassage wird Clopidogrel hauptsächlich im Duodenum resorbiert und gelangt über die portale Zirkulation in die Leber. Clopidogrel kann durch den auf der luminalen Oberfläche der Enterozyten positionierten Effluxtransporter p-Glykoprotein (MDR1) aktiv in das Duodenum zurückgepumpt werden, wodurch die Bioverfügbarkeit von Clopidogrel verringert wird [22]. Clopidogrel wird in der Leber vorwiegend (80–90 %) durch Esterasen zu dem inaktiven Carboxyl-Säure-Derivat SR26334 hydrolysiert. Der verbleibende Anteil an Clopidogrel wird in einem zweistufigen Oxidationsprozess durch Zytochrome zu seiner pharmakologisch aktiven Form, dem Thiolderivat R-130964, umgewandelt (Abb. 1). In diesem Aktivierungsprozess sind verschiedene Zytochrome involviert: Mehrere klinische Studien identifizierten CYP3A4 als eines der am Clopidogrel-Metabolisierungsprozess beteiligten Zytochrome [23–25].

Eine rezente In-vitro-Studie zeigte, dass vor allem *CYP2C19* und *CYP1A2* am ersten Oxidationsschritt (von Clopidogrel zu 2-Oxo-Clopidogrel) und *CYP3A4*, *CYP2B6* sowie *CYP2C19* am zweiten Oxidationsschritt (von 2-Oxo-Clopidogrel zu dem aktiven Metaboliten R-130964) beteiligt sind [26]. *CYP2C19* spielt demnach in beiden Oxidationsprozessen eine wichtige Rolle. *CYP3A4* trug in der letzteren Studie am stärksten zum zweiten Oxidationsprozess bei. Ausgehend von der Leber, gelangt der aktive Metabolit R-130964 in die Blutzirkulation. Hier bindet R-130964 irreversibel an den ADP-Rezeptor, dem Protein P2Y₁₂, der Thrombozytenoberfläche, wodurch die Aktivierung des Glykoprotein IIb/IIIa-Komplexes inhibiert, die Bildung von Thrombozyten-Aggregaten verhindert und die Blutungszeit verlängert wird.

Somit sind unterschiedliche Proteine an Transport, Metabolisierung und Wirkungsweise von Clopidogrel beteiligt. Die für diese Proteine kodierenden Gene können kausale Sequenz-Variationen aufweisen, welche auch die Wirksamkeit von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregationshemmung beeinflussen können. Von diesen Kandidatengenen wurde das Zytocrom *CYP2C19* am intensivsten untersucht.

■ Genetischer Einfluss auf das Ansprechen auf Clopidogrel

CYP2C19

Das Zytocrom *CYP2C19* ist an der Wirkstoffmetabolisierung zahlreicher Medikamente beteiligt. Hierzu zählen neben Clopidogrel Protonen-Pumpen-Inhibitoren (wie Omeprazol), verschiedene Antidepressiva, Barbiturate, Diazepam und der Antimalaria-Wirkstoff Proguanil [27]. Das *CYP2C19*-Gen weist zahlreiche DNA-Variationen und daraus resultierende Haplotypen auf, welche die Enzymaktivität signifikant beeinflussen können [28]. Das am häufigsten vorkommende *CYP2C19*-Allel, welches einen Funktionsverlust („Loss-of-function“) bzw. eine reduzierte Funktion („Reduced-function“) des *CYP2C19*-Enzyms bedingt, ist das Allel *2, welches in der europäischen Bevölkerung rund 95 % aller mit einer eingeschränkten Enzymaktivität assoziierten *CYP2C19*-Allele ausmacht [29]. Das *CYP2C19**2-Allel ist durch einen funktionellen DNA-Polymorphismus (rs4244285) definiert, welcher einen Basenaustausch von Guanin auf Adenin an Position 19154 im Exon 5 des *CYP2C19*-Gens verursacht. Dadurch wird eine aberrierende Splice-Stelle geschaffen, welche zu der Einführung eines vorzeitigen Stopp-Kodons und in Folge zur Entstehung eines verkürzten, funktionslosen Proteins führt [30]. Die Prävalenz des *CYP2C19**2-Allels liegt bei Europäern bei 26 % für den heterozygoten und bei 2 % für den homozygoten Genotyp [31].

Mehrere an gesunden Probanden durchgeführte pharmakogenetische Studien zeigten, dass *CYP2C19**2-Allel-Träger einen sowohl verminderten pharmakokinetischen als auch verminderten pharmakodynamischen Response im Vergleich zu Nichtträgern aufwiesen [21, 29, 32–34]. In einer Studie von Mega et al. [29] wiesen Probanden mit Trägerschaft eines *CYP2C19*-„reduced-function“-Allels eine relativ um ca. 32 % reduzierte Plasmaexposition des aktiven Clopidogrel-Metaboliten bzw. eine um 9 % durch Clopidogrel weniger erreichte

absolute Reduktion der maximalen Thrombozytenaggregation im Vergleich zu Individuen ohne *CYP2C19*-„reduced-function“-Allele auf. Dieser pharmakologische Reponse unterliegt einem Gendosis-Effekt; so zeigte die Pharmacogenomics of Antiplatelet Intervention- (PAPI-) Studie eine um 41 %, 47 % und 65 % reduzierte ADP-induzierte Thrombozytenaggregation bei Trägern von 0, 1 bzw. 2 *CYP2C19**2-Allelen [21].

Folglich lässt sich ein Teil der interindividuellen Variabilität des Ansprechens von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregation auf das Auftreten des *CYP2C19**2-Allels zurückführen. In diesem Zusammenhang berichtet die PAPI-Studie, dass lediglich 12 % des interindividuellen Ansprechens auf Clopidogrel durch das Auftreten des *CYP2C19**2-Allels bedingt ist [21]. Eine weitere an 760 kardiovaskulären Patienten durchgeführte Studie schließt sogar nur 5,2 % des interindividuellen Clopidogrel-Response auf das *CYP2C19**2-Allel zurück [20]. Dennoch wertet diese Studie die Trägerschaft des *CYP2C19**2-Allels als besten Diskriminator (gefolgt von Typ-2-Diabetes mellitus) zwischen einem ausreichenden und einem nicht-ausreichenden Ansprechen auf Clopidogrel in Bezug auf die Thrombozytenaggregation.

Die durch das Auftreten des *CYP2C19**2-Allels bedingte Einschränkung der Wirksamkeit von Clopidogrel kann das Eintreten klinischer Ereignisse potenziell verursachen. Tatsächlich zeigten klinische Studien über das Ausmaß der Einflussnahme des *CYP2C19**2-Allels auf das klinische Outcome zunächst inkonsistente Ergebnisse mit meist niedriger statistischer Signifikanz. Die in der Literatur vorliegenden Daten wurden in mehreren Meta-Analysen zusammengefasst [31, 33, 35]. Die bislang größte Meta-Analyse [33] mit mehr als 11.000 Patienten in 23 Studien zeigt bei Trägern des *CYP2C19**2-Allels eine ca. 30%ige Erhöhung des Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse (MACE; kardiovaskulärer Tod/nicht-tödlicher Myokardinfarkt/nicht-tödlicher Schlaganfall) im Vergleich zu Nichtträgern (9,7 % vs. 7,8 %; Odds Ratio (OR) = 1,29; 95 %-CI: 1,12–1,49; $p < 0,001$). Des Weiteren konnte ein signifikanter Anstieg der Mortalität (1,8 % vs. 1 %; OR = 1,79 [1,10–2,91]; $p < 0,001$) und von Stentthrombosen (2,9 % vs. 0,9 %; OR = 3,45 [2,14–5,57]; $p < 0,001$) bei *CYP2C19**2-Allelträgern beobachtet werden.

Eine nachfolgende Meta-Analyse (9685 Patienten; davon 91,3 %, welche einer PCI unterzogen wurden) von Mega et al. [31] untersuchte das klinische Outcome in Bezug auf die Prävalenz von 1 bzw. 2 *CYP2C19**2 (und weiteren „reduced-function“) Allelen. Ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse war sowohl bei Trägern eines (Hazard Ratio [HR] = 1,55; [1,11–2,17]; $p = 0,01$) als auch zweier (HR = 1,76; [1,24–2,50]; $p = 0,002$) „reduced-function“ *CYP2C19*-Allele im Vergleich zu Nicht-Trägern evident. Ebenso konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Stentthrombosen sowohl bei Trägern eines (HR = 2,67; [1,69–4,22]; $p < 0,001$) als auch bei Trägern von zwei (HR = 3,97; [1,75–9,02]; $p = 0,001$) „reduced-function“ *CYP2C19*-Allelen gezeigt werden. Diese Meta-Analyse konnte somit klar zeigen, dass die Auswirkung des *CYP2C19**2-Allels auch auf das klinische Outcome einem Gendosis-Effekt unterliegt, da homozygote Allel*2-Träger ein höheres Risiko als

heterozygote Allel*2-Träger und diese wiederum ein höheres Risiko als Nicht-Träger aufwiesen.

Weitere DNA-Variationen im *CYP2C19*-Gen können dessen Enzymfunktionalität beeinflussen. In der ostasiatischen Bevölkerung ist neben dem *CYP2C19**2-Allel eine weitere „Loss-of-function“-Variante häufig anzutreffen, das *CYP2C19**3-Allel. Dieses ist durch einen DNA-Polymorphismus in Exon 4 definiert (rs4986893), wodurch ein vorzeitiges Stopp-Kodon in die Sequenz eingeführt wird [36]. Das Auftreten des *CYP2C19**3-Allels bedingt eine verminderte Wirkungsweise von Clopidogrel auf die Thrombozytenaktivierung, welche mit der des *CYP2C19**2-Allels vergleichbar ist [37]. Aufgrund der geringen Prävalenz von lediglich 0,3 % in der mitteleuropäischen Bevölkerung [38] besitzt in dieser Population das *CYP2C19**3-Allel nur eine untergeordnete Rolle in der Entstehung einer Clopidogrel-Resistenz.

Im Gegensatz zu den „reduced-function“ *CYP2C19*-Allelen bedingt ein häufiger DNA-Polymorphismus im Promoterbereich des *CYP2C19*-Gens, rs12248560, welcher das Allel *CYP2C19**17 definiert, eine erhöhte Enzymaktivität [39]. Dieses Allel konnte in einer Studie mit über 1500 Patienten, welche einer PCI unterzogen wurden, im Vergleich zum *CYP2C19*-Wildtyp (*1/*1) mit einem verbesserten Ansprechen auf Clopidogrel, aber auch dem gehäuften Auftreten von Blutungen assoziiert werden [40]. Eine weitere rezente Studie derselben Arbeitsgruppe zeigte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich zu *CYP2C19**17-Nicht-Trägern einen protektiven Effekt des *CYP2C19**17-Allels auf die Revaskularisierung des Zielgefäßes (14 % vs. 22 %; $p = 0,002$) und das Eintreten schwerwiegender kardialer Ereignisse (22 % vs. 28 %; $p = 0,04$) [41]. Individuen mit einem *2 Allel und einem *17 Allel (*2/*17) weisen eine höhere Thrombozytenaggregation auf, im Vergleich zu Personen mit dem Wildtyp-Genotyp (*1/*1). Das schnelle Metabolisierungsallel *17 kann also ein funktionsloses Allel (wie *2) nicht kompensieren [42].

CYP3A4 und CYP3A5

Wie in Abbildung 1 dargestellt, sind neben *CYP2C19* weitere Zytochrome an der Metabolisierung und Aktivierung von Clopidogrel beteiligt. Hierbei spielen vor allem Zytochrome der *CYP3A*-Familie eine wichtige Rolle. DNA-Polymorphismen besitzen allerdings auf die Enzymfunktionalität dieser Zytochrome nur einen geringen Einfluss. So konnte eine Meta-Analyse keine signifikanten Assoziationen zwischen häufigen genetischen Variationen der *CYP3A4*- und *CYP3A5*-Gene und pharmakokinetischen Parameter nach einer Midazolam-Administration, einem *CYP3A4/5*-Substrat, erkennen [43]. Übereinstimmend konnten auch keine klaren Zusammenhänge zwischen häufigen DNA-Variationen der Gene *CYP3A4* und *CYP3A5* auf den Clopidogrel-Response erkannt werden. Eine kleinere Studie konnte zwar einen Einfluss des *CYP3A4* *IVS10+12A*-Polymorphismus auf das Ansprechen auf Clopidogrel in Bezug auf die Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplexes, nicht aber auf die Thrombozytenaggregation nachweisen [44]. Ein Einfluss dieses Polymorphismus auf den Clopidogrel-Response in Bezug auf Thrombozytenaggregation und auf residualer Thrombozytenreaktivität konnte in einer umfassenden Studie von 1419

Patienten mit akutem Koronarsyndrom nicht festgestellt werden [45].

DNA-Polymorphismen im *CYP3A5*-Gen, wie das *3 Allel (definiert durch rs776746) [46], welche mit einer herabgesetzten Funktionalität assoziiert sind, scheinen kaum einen Einfluss auf den Clopidogrel-Response zu besitzen. So zeigte eine Studie an 28 gesunden Probanden keinen durch das *CYP3A5**3-Allel veränderten Einfluss auf die Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel [47]. Ebenso wurde kein Zusammenhang zwischen *CYP3A5*-Genvariationen und dem Eintreten klinischer Ereignisse bei 1477 Probanden der TRITON-TIMI-Studie beobachtet [29].

CYP2C9

Das Zytochrom *CYP2C9* besitzt mehrere Varianten, welche mit herabgesetzter Funktionalität assoziiert sind. Hierbei gelten die Allele *CYP2C9**2 und *CYP2C9**3 mit einer Prävalenz von 12,5 % bzw. 8,5 % als die häufigsten Varianten in der europäischen Bevölkerung [48]. Insbesondere das Allel *CYP2C9**3 konnte in 2 Studien mit einem herabgesetzten Clopidogrel-Response in Zusammenhang gebracht werden [32, 38]. Eine weitere Studie zeigte jedoch weder einen Zusammenhang von *CYP2C9*-Allelen mit dem pharmakokinetischen noch mit dem pharmakodynamischen Response auf Clopidogrel [24]. Ebenso konnte in der TRITON-TIMI-Studie eine signifikante Assoziation zwischen zukünftigen klinischen Ereignissen und *CYP2C9*-Polymorphismen nicht nachgewiesen werden [29].

ABCB1

Das an der Clopidogrel-Resorption als intestinaler Effluxtransporter beteiligte p-Glykoprotein (MDR1) wird vom *ABCB1*-Gen kodiert. Der *ABCB1* *c.3425 C > T* Polymorphismus (rs1045642) ist mit einer unterschiedlichen Substratspezifität assoziiert [49]. Taubert et al. zeigten erstmalig, dass die homozygote Trägerschaft des *ABCB1*-*c.3425-T*-Allels die Clopidogrel-Resorption und somit die Ausbildung dessen aktiven Metaboliten beeinflussen kann [22]. Eine nachfolgende, große pharmakogenetische Studie, welche an über 2200 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Clopidogrel-Therapie durchgeführt wurde, zeigte in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr einen signifikanten Einfluss des *c.3425 TT*-Genotyps auf das Eintreten ischämischer Ereignisse [50]. In der TRITON-TIMI-Studie zeigten Träger des homozygoten T-Allels ein um 72 % erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse [51]. Zwei weitere Studien konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der *ABCB1* *c.3425-C>T*-Variante und dem Clopidogrel-Response [38] bzw. dem klinischen Outcome bei mit Clopidogrel behandelten Patienten [41] feststellen.

P2RY12

Der P2Y₁₂-Rezeptor an der Membran der Thrombozyten stellt das Zielmolekül des aktiven Clopidogrel-Metaboliten dar und wird vom Gen *P2RY12* kodiert. In einer ersten genetischen Analyse des *P2RY12*-Gens konnten 5 häufige DNA-Polymorphismen identifiziert werden, wobei 4 dieser SNPs in vollständigem „linkage disequilibrium“ vorlagen und die Haplotypen H1 bzw. H2 bildeten [52]. Diese Haplotypen werden durch die „haplotype tagging“ (ht) Variante *i-744 C>T* (rs2046934) definiert. Der Haplotyp H2 des *P2RY12*-Gens konnte in dieser

Studie mit einer verstärkten ADP-induzierten Thrombozytenaggregation bei gesunden Probanden assoziiert werden und kann damit potenziell das Ansprechen auf Clopidogrel modifizieren. Mehrere nachfolgende kleinere Studien zeigten jedoch keinen Einfluss dieses Haplotypen bzw. des *i-744 C>T*-Polymorphismus auf den Clopidogrel-Response [53–55]. Die untersuchten Haplotypen H1 und H2 decken allerdings nur den 3'-Bereich des *P2RY12*-Gens ab, sodass regulatorisch wirkende Bereiche wie die Promoterregion bzw. kodierende Bereiche nicht berücksichtigt wurden. In einer über 1000 Probanden umfassende Studie wurde der Einfluss weiterer Haplotypen, welche den Großteil der genetischen Variabilität des *P2RY12*-Lokus umfassen, auf den Clopidogrel-Response untersucht [56]. Hierbei zeigte der *ht-SNP rs6787801*, der im „linkage disequilibrium“ Block liegt, welcher den Promoterbereich des *P2RY12*-Gens einschließt, einen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenreaktivität. Der Einfluss dieser Genvariante auf das klinische Outcome bei Patienten unter Clopidogrel-Therapie wurde noch nicht untersucht.

■ Pharmakologie von Prasugrel

Prasugrel stellt ein neues Thienopyridinderivat der dritten Generation dar und weist gegenüber Clopidogrel einen stärkeren thrombozytenhemmenden Effekt auf [57].

Prasugrel unterliegt einer weit geringeren interindividuellen Variabilität als Clopidogrel, wobei der Wirkmechanismus der gleiche ist. Prasugrel stellt wie Clopidogrel nur eine Vorstufe eines aktiven Metaboliten (R-139727) dar, welcher irreversibel den P2Y₁₂-Rezeptor blockiert und dadurch den Hauptsignalweg für die Thrombozytenaggregation inhibiert. Die aktiven Metaboliten von Prasugrel und Clopidogrel besitzen hierbei *in vitro* eine vergleichbare thrombozytenhemmende Effizienz [58]. Der verbesserte Antiplättcheneffekt von Prasugrel ist auf eine effizientere Metabolisierung von Prasugrel in den aktiven Metaboliten R-139727 zurückzuführen. Prasugrel wird in der Leber durch Esterasen rasch zu Thiolacton hydrolysiert, welches in einem weiteren Schritt durch verschiedene Zytochrome, vor allem durch *CYP3A4/5* und *CYP2B6*, sowie zu einem geringeren Ausmaß durch *CYP2C19* und *CYP2C9* in den aktiven Metaboliten R-139727 metabolisiert wird (Abb. 1B) [59].

Genetische Variationen in den beteiligten *CYP450*-Genen scheinen bei der Aktivierung von Prasugrel keine Rolle zu spielen: So konnten Brandt et al. keinen signifikanten Einfluss verschiedener „Loss-of-function“-Allele der Zytochrome *CYP2C19* und *CYP2C9* auf den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Response von Prasugrel nachweisen [32]. Ebenso konnte bei einer Kohorte der TRITON-TIMI-38 Studie, welche mit Prasugrel behandelt wurde, kein Einfluss von Genvariationen, assoziiert mit einer reduzierten Enzymfunktion der Zytochrome *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2B6*, *CYP3A5* und *CYP1A2*, auf schwerwiegende kardiale Ereignisse festgestellt werden [60]. Ebenso scheint der *ABCB1 c.3425 C>T*-Polymorphismus keine Rolle beim klinischen bzw. pharmakologischen Outcome von Prasugrel-behandelten Probanden zu spielen [51]. Der Einfluss von *P2RY12*-Polymorphismen auf das Ansprechen einer Prasugreltherapie wurde bislang noch nicht untersucht.

■ Pharmakologie von Ticagrelor

Ticagrelor ist der erste Antiplättchenwirkstoff der neuen Substanzklasse der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine (CPTP). Im Gegensatz zu den Thienopyridinen Clopidogrel und Prasugrel stellt er einen reversiblen Antagonisten des P2Y₁₂-Rezeptors dar und bedarf keiner Bioaktivierung durch das Zytochrom-P450-System.

Ticagrelor wird in der Leber vor allem durch die Zytochrome *CYP3A4* und *CYP3A5* zu dem weiterhin aktiven Hauptmetaboliten AR-C124910XX, sowie dem inaktiven Metaboliten AR-C133913XX verstoffwechselt (Abb. 1C) [61]. Der Einfluss von DNA-Polymorphismen in diesen Zytochromen auf das Ansprechen einer Ticagrelortherapie wurde bislang nicht untersucht. Da allerdings Ticagrelor auch ohne Transformation wirksam ist und *CYP3A4* und *CYP3A5* kaum funktionelle DNA-Polymorphismen aufweisen [43], ist von einer signifikanten Einflussnahme genetischer Variationen in diesen Genen auf die Ticagrelorwirksamkeit nicht auszugehen. Ticagrelor wird zu einem geringen Teil durch *CYP2C19* metabolisiert [61]. In einer Substudie der PLATO-Studie wurde weder ein Effekt von funktionellen Allelen des *CYP2C19*-Gens noch des *ABCB1 c.3425 C>T*-Polymorphismus auf das Eintreten des primären Endpunkts festgestellt [62]. Eine weitere pharmakogenetische Studie [63] untersuchte den Effekt von 74 DNA-Polymorphismen in den an der Thrombozytenreaktivität beteiligten Genen *P2RY12*, *P2RY1* und *ITGB3* auf die Wirkung von Ticagrelor auf die Thrombozytenaggregation, konnte jedoch keinen genetischen Einfluss nachweisen.

■ Genetisches Testen

Allgemeine Empfehlungen

CYP2C19-, „Loss-of-function“-Allele wie das *CYP2C19* *2-Allel zählen, wie oben gezeigt, zu den wichtigsten Parametern, welche das pharmakologische wie auch das klinische Ansprechen auf Clopidogrel beeinflussen. Der Einfluss von DNA-Variationen anderer am Wirkmechanismus von Clopidogrel beteiligter Gene erscheint häufig noch unklar bzw. klinisch irrelevant. Die Frage, ob eine *CYP2C19*-Genotypisierung den Kliniker bei der Therapiewahl unterstützen kann, wird allerdings heftig diskutiert. Kürzlich gab die FDA eine Warnung heraus, bei der auf die verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel bei homozygoten Trägern einer „Loss-of-function“-Variante von *CYP2C19* und auf die Verfügbarkeit entsprechender genetischer Tests hingewiesen wird [9]. Die FDA empfiehlt, bei diesen Patienten alternative Therapiestrategien in Betracht zu ziehen. In Folge wurde ein Report der „American College of Cardiology Foundation/American Heart Association“ veröffentlicht, welcher eine Routine-*CYP2C19*-Genotypisierung kritisch hinterfragte [64]. Der Report bemängelt unter anderem, dass zurzeit keine Daten vorliegen, ob eine genetische Routineaustestung das klinische Outcome bei Patienten-Subgruppen verbessern kann. Die Autoren empfehlen, eine genetische *CYP2C19*-Testung in Patientenkohorten mit mittlerem oder hohem Risiko für ein schlechtes Outcome (wie bei Patienten, welche einer elektiven PCI unterzogen werden sollen) vor Start einer Clopidogrel-Therapie durchzuführen und dadurch identifizierte genetische Non-Responder (homozygote „Loss-of-function“-

Allelträger) einer Alternativtherapie zu unterziehen. Andere Autoren raten aufgrund der eingeschränkten Datenlage gänzlich von einer *CYP2C19*-Genotypisierung als Routinevorangangsweise ab [65, 66].

Alternative Therapien bei *CYP2C19* „Loss-of-function“ bedingten Clopidogrel-Non-Respondern

Als Behandlungsoption bei Clopidogrel-Non-Respondern mag sich potenziell eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis als wirksam erweisen. So zeigte eine Studie von Trenk et al. [67] bei einer Verdopplung der täglichen Erhaltungsdosis (von 75 mg auf 150 mg) eine signifikante Reduzierung der verbleibende Plättchenaggregation. Dieser Effekt weist jedoch keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf auf: So trat in der GRAVITAS-Studie keine signifikante Reduzierung zukünftiger Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Stentthrombosen) bei Clopidogrel-Non-Respondern unter erhöhter Clopidogrel-Dosis im Vergleich zur Standarddosis ein [68]. Eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis stellt somit keine Behandlungsalternative bei vorliegender Clopidogrel-Resistenz dar.

Als alternative Antiplättchentherapie bei Clopidogrel-Resistenz kann Prasugrel verabreicht werden, welches trotz einer vorliegenden *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Variante ausreichend in den aktiven Metaboliten metabolisiert wird. Klinische Studien wie die TRITON-TIMI-38 Studie zeigten bei ACS-Patienten mit geplanter PCI unter Prasugreltherapie signifikant weniger ischämische Ereignisse im Vergleich zu Clopidogrel [69]. Der Wirkstoff kann allerdings bei ca. 2 % der Patienten zu schwerwiegenden Blutungen führen und ist bei Patienten mit Insult oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese kontraindiziert.

Eine Therapie mit Ticagrelor stellt eine weitere Alternative bei vorliegender Clopidogrel-Resistenz dar. Ticagrelor bedarf keiner Bioaktivierung und unterliegt einer geringen interindividuellen Variabilität. Die PLATO-Studie zeigte, dass bei ACS-Patienten im Vergleich zu Clopidogrel die Endpunkte kardiovaskulärer Tod und Herzinfarkt, nicht aber Schlaganfall, unter einer Therapie mit Ticagrelor signifikant weniger häufig eintraten [70]. Nicht-eingriffsbedingte schwerwiegende sowie intrakranielle Blutungen traten unter Ticagrelor geringfügig häufiger auf als unter Clopidogrel. Ticagrelor ist deswegen unter anderem kontraindiziert in Patienten mit intrakraniellen Blutungen in der Vorgeschichte.

Zurzeit liegen allerdings noch keine Daten von prospektiven Studien vor, welche den Benefit einer alternativen medikamentösen Therapie wie Prasugrel oder Ticagrelor bei vorliegender *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allel Trägerschaft zeigen.

*CYP2C19**2-Analyse in Österreich

Die Durchführung einer *CYP2C19**2- (bzw. teilweise auch *3-) Allelanalyse wird von mehreren Labors in Österreich angeboten; diese sind unter anderem im Genanalyseregister des Bundesministeriums für Gesundheit (<http://bmg.gv.at>) ersichtlich. Die Kosten für eine *CYP2C19*-Genotypisierung variieren und liegen zwischen € 74,- und knapp € 300,-. Diese Kosten werden in der Regel nicht durch die Krankenkassen

erstattet. Eine *CYP2C19*-Genanalyse wird von den anbietenden Labors meist nicht täglich, sondern nur alle 1–2 Wochen durchgeführt. Dadurch ist in vielen Fällen aufgrund des eigentlichen „turn arounds“ (Probenversand, Analyse, Befunderstellung und -weitergabe) von Wartezeiten bis zum Befunderhalt von 1–3 Wochen auszugehen (obwohl die eigentliche PCR-basierte *CYP2C19*-Analyse nur wenige Stunden in Anspruch nimmt). Die *CYP2C19**2- (bzw. *3-) Allelabklärung unterliegt wie alle anderen genetischen Keimbahnanalysen dem österreichischen Gentechnikgesetz, wodurch eine vorhergehende Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Durchführung der Analyse erforderlich ist. Der zuweisende Arzt ist verpflichtet, den Patienten über das Ergebnis zu informieren und entsprechend zu beraten.

■ Schlussfolgerung

Im Gegensatz zu neueren Wirkstoffen in der Antiplättchentherapie wie Prasugrel und Ticagrelor unterliegt das Ansprechen auf Clopidogrel einer hohen interindividuellen Variabilität, welche neben äußeren Faktoren (wie Typ-2-Diabetes) durch einen starken genetischen Hintergrund gekennzeichnet ist. Hierbei gilt als stärkster Diskriminator für das Nicht-Ansprechen auf Clopidogrel eine Loss-of-function-DNA-Variation im *CYP2C19*-Gen, das *CYP2C19**2-Allel. Dessen Trägerschaft kann infolge der verminderten Wirkung von Clopidogrel zu klinischen Komplikationen führen. Ein Einfluss von DNA-Polymorphismen weiterer Gene auf das klinische Ansprechen auf Clopidogrel ist widersprüchlich, sodass deren Bestimmung zurzeit klinisch irrelevant ist.

Auch gilt es, den klinischen Nutzen einer *CYP2C19**2-Genotypisierung zu hinterfragen: Die Ursache einer Clopidogrel-Resistenz bleibt meist unklar. *CYP2C19*-Polymorphismen tragen lediglich zu 12 % zu einem Clopidogrel-Nicht-Ansprechen bei [21]. Somit ist fraglich, ob ein einzelner Polymorphismus den prädiktiven Stellenwert hat, um das klinische Outcome vorherzusagen. Ebenso unklar bleibt, ob eine Therapieänderung bei einer Clopidogrelresistenz sich als klinisch relevant erweisen würde. Eine Dosiserhöhung von Clopidogrel bei vorliegender Clopidogrel-Resistenz zeigte keine klinische Relevanz [68]. Daten prospektiver Studien, welche basierend auf einer *CYP2C19*-Genotypisierung die Wirksamkeit von Clopidogrel mit alternativen medikamentösen Therapien (Prasugrel, Ticagrelor) vergleichen, liegen zurzeit nicht vor. Für stabile Patienten unter Clopidogrel-Therapie kann deswegen eine *CYP2C19*-Genotypisierung nicht empfohlen werden. Instabile Patienten benötigen ohnehin eine verbesserte Antiplättchentherapie (Prasugrel, Ticagrelor), deren Wirksamkeit von einem vorliegenden *CYP2C19*-„Loss-of-function“-Allel nicht beeinflusst wird – eine entsprechende Testung erübrigt sich also.

Eine Routineaustestung des *CYP2C19**2-Allels erscheint deswegen von nur geringer klinischer Relevanz. Für die Wahl der für den individuellen Patienten am besten geeigneten Antiplättchentherapie ist die Einbeziehung demographischer, klinischer und genetischer Faktoren essentiell. Die Ermittlung deren Einflussnahme auf die Wirksamkeit von Antiplättchentherapien und dem damit verbundenen Eintreten kli-

nischer Ereignisse ist Gegenstand laufender Studien bzw. stellt die Basis für zukünftige Forschungsleistungen dar.

■ Interessenkonflikt

Keiner der Autoren besitzt einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Adams PC, Badimon JJ, Badimon L, Chesebro JH, Fuster V. Role of platelets in atherogenesis: relevance to coronary arterial restenosis after angioplasty. *Cardiovasc Clin* 1987; 18: 49–71.
- Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1643–51.
- Steinhuil SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 399–408.
- Savi P, Nurden P, Nurden AT, Levy-Toledano S, Herbert JM. Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets* 1998; 9: 251–5.
- Herbert JM, Savi P. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 113–22.
- Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P, Desmeules J. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 667–7.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhuil SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
- FDA Drug Safety Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm>.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–913.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221–31.
- Combescore C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, Gris JC, Laporte S, Fabbro-Peray P, Reny JL. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 923–33.
- Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010; 103: 841–8.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148–55.
- Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624–41.
- Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Brozovic I, Smetana P, Geppert A, Wojta J, Siller-Matula J, Huber K. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1211–8.
- Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557–63.
- Tentzeris I, Siller-Matula J, Farhan S, Jarai R, Wojta J, Huber K. Platelet function variability and non-genetic causes. *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S60–S66.
- Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, Mancini J, De Labriolle A, Bonello C, Levy N, Maillard L, Barragan P, Dignat-George F, Camoin-Jau L, Bonello L. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1511–5.
- Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2427–34.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson C, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849–57.
- Taubert D, von Beckerath N, Grimmberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486–501.
- Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735–41.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–7.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166–71.
- Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92–9.
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine 2007. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>
- CYP2C19 Allel Nomenklatur: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–62.
- de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419–22.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–30.
- Brandt JT, Close SL, Iturría SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429–36.
- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, Cayla G, Beygui F, Montalescot G. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 134–43.
- Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1439–41.
- Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19(*2) polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 199–206.
- de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594–8.
- Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS, Koh JS, Kang MK, Park Y, Kwak CH, Hwang JY. The cytochrome 2C19*2 and *3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2011; 127: 23–8.
- Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, Ruven HJ, Breet NJ, Ten Berg JM, Hackeng CM, Tjoeng MM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VH. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 18–25.
- Sim SC, Rinsinger C, Dahl ML, Aklilu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 103–13.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121: 512–8.
- Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, Roosen-Runge T, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J* 2010; 160: 506–12.
- Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, von Beckerath N, Mehilli J, Schomig A, Schuster T, Kastrati A. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1685–93.
- Miao J, Jin Y, Marunde RL, Kim S, Quinney S, Radovich M, Li L, Hall SD. Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 319–26.
- Angiolillo DL, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabate M, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895–900.
- Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Panizza R, Valente S, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y₁₂ T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 1057–64.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383–91.
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and antiplatelet effect of clopidogrel in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 589–97.
- Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 429–39.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, Gottesman MM. A „silent“ polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525–8.
- Simon T, Verstuyt C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Beckaumont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363–75.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312–9.
- Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence

variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108: 989–95.

53. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2005; 116: 491–7.

54. Smith SM, Judge HM, Peters G, Armstrong M, Fontana P, Gaussem P, Daly ME, Storey RF. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets* 2006; 17: 250–8.

55. von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, Eichinger M, Schomig A, Kastrati A. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 199–204.

56. Rudez G, Bouman HJ, van Werkum JW, Leebeek FW, Kruit A, Ruven HJ, Ten Berg JM, de Maat MP, Hackeng CM. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 515–21.

57. Payne CD, Li YG, Small DS, Ernest CS, Farid NA, Jakubowski JA, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 555–62.

58. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski JA, Hashimoto M, Niitsu Y, Asai F. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1545–51.

59. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, Wrighton SA, Ring BJ. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 600–7.

60. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553–60.

61. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and

differential kinetics. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 703–10.

62. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Morrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320–8.

63. Storey RF, Melissa TS, Lawrence R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, Cannon CP, Heptinstall S, Armstrong M. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets* 2009; 20: 341–8.

64. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 537–57.

65. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 2974–6.

66. Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373: 276–78.

67. Trenk D, Hochholzer W, Muller B, Stratz C, Valina CM, Schmiebusch P, Buttner HJ, Neumann FJ. Antiplatelet response to the 150-mg maintenance dose of clopidogrel in patients with insufficient platelet inhibition after clopidogrel loading for elective coronary stent placement. *EuroIntervention* 2008; 4: 214–21.

68. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–105.

69. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.

70. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Morrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.

Fragen zum Text

- 1) Wieso spielen Zytochrome bei der Wirkungsweise von Clopidogrel eine wesentliche Rolle?
- 2) Was gilt als stärkster (genetischer) Faktor für das Nicht-Ansprechen einer Clopidogreltherapie?
- 3) Welche nicht-genetischen Faktoren können das individuelle Ansprechen auf Clopidogrel beeinflussen?
- 4) Können DNA-Polymorphismen im *CYP2C19*-Gen einen abschwächenden oder verstärkenden Effekt auf die Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel aufweisen?
- 5) Wieso weisen *CYP2C19*-, „Loss-of-function“-Allele keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Prasugrel und Ticagrelor auf?

Lösung siehe Seite 328

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 298

Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 32 mg/25 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 76,9 mg Lactose-Monohydrat. Eine Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 68,8 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/12,5 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 150,2 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/25 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 137,7 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol, Eisenoxid gelb (E172, bei 32 mg/12,5 mg-Tablette), Eisenoxid rot (E172, bei 16 mg/12,5 mg und 32 mg/25 mg-Tablette). **Anwendungsgebiete:** Blopress Plus ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidabgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidabgeleiteter Wirkstoff. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code C09DA06. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 28 Stück. **Stand der Information:** September 2010. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 307

Effient 5 (10) mg Filmtabletten. 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil:** Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Effient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **4.3. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC22. **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat **Filmüberzug 05 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Talkum **Filmüberzug 10 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Talkum. **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand der Kurzfachinformation:** April 2011

Kongressbericht: Top Cardiologists' Meeting „Vorhofflimmern – Neue therapeutische Aspekte“ Wien, 11.05.2011

Ch. H. Saely

■ Einleitung

Rahmenthema des diesjährigen **Top Cardiologists' Meetings** der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (Organisation Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber) waren neue therapeutische Aspekte bei Vorhofflimmern. Mit **Prof. Dr. Harald Darius** aus Berlin und **Prof. Dr. Martin Borggrefe** aus Mannheim konnten zwei international herausragende Experten als Referenten gewonnen werden. Professor Darius fokussierte auf die antithrombotische Therapie, Professor Borggrefe auf die antiarrhythmische Therapie bei Vorhofflimmern.

■ Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern: Wohin geht die Reise? (H. Darius)

Vorhofflimmern ist eine Hauptindikation zur antithrombotischen Therapie. Dieses Thema ist aktuell besonders interessant, weil neue Substanzen, direkte Inhibitoren des Thrombins und Faktor-Xa-Antagonisten, kurz vor der europäischen Zulassung zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern stehen.

Weshalb ist die Antikoagulation bei Vorhofflimmern so wichtig? Vorhofflimmern führt zu Vorhofflähmung: Innerhalb von 72 Stunden stellen die Vorhöfe bei Vorhofflimmern ihre aktive Kontraktion ein [1]. Dadurch kommt es zu einer Stase des Blutes im Vorhofbereich. Es kann damit zu einer Thrombenbildung und in der Folge zur Thrombembolie kommen, deren Hauptkomplikationen wiederum ischämische Insulte sind.

Der Vitamin-K-Antagonist Warfarin hemmt die Vitamin-K-abhängige Synthese mehrerer Gerinnungsfaktoren und kann das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern markant reduzieren. Studien zeigen klar die signifikante Überlegenheit einer therapeutischen Antikoagulation mit Warfarin (INR 2–3) im Vergleich zu Placebo, im Vergleich zu einer subtherapeutischen Warfarin-Dosis und im Vergleich zu Aspirin [2]. Entscheidend ist dabei die Zeitspanne, über welche die Patienten in einen therapeutischen INR-Bereich eingestellt sind. In der Tat senkt Warfarin erst dann die Schlaganfallrate signifikant, wenn die behandelten Patienten über 50 % der Zeit im therapeutischen Bereich antikoaguliert sind [3].

Die klassischen Vitamin-K-Antagonisten haben rezent starke Konkurrenz bekommen. Die Gerinnungskaskade kann mit neueren Medikamenten an zwei Stellen selektiv gehemmt werden: Dabigatran ist ein direkter Inhibitor des Faktors 2A (des Thrombins also) und Rivaroxaban und Apixaban sind Hemmer des Faktors Xa [4]. Prof. Darius merkte an, dass diese neuen Substanzen möglicherweise ein Anlass waren, die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft der eigentlich schon

Tabelle 1: CHADS₂- und CHA₂DS₂VASC-Score. Nach [5].

	CHADS ₂ Punkte	CHA ₂ DS ₂ VASC Punkte
Congestive heart failure (Herzinsuffizienz/LV-Dysfunktion*)	1	1
Hypertension (arterielle Hypertonie)	1	1
Age (Alter ≥ 75)	1	2
Diabetes	1	1
Stroke (Schlaganfall/TIA/Thrombembolie*)	2	2
Vascular disease (MI/PAVK/Aortenplaque)	0	1
Age (Alter 65–74)	0	1
Sex category (weibliches Geschlecht)	0	1
Maximaler Score	6	9

*explizit im CHA₂DS₂VASC-Score angeführt

zuvor vorhandenen Evidenz aus klinischen Studien anzupassen und die Empfehlungen zur Antikoagulation zu verschärfen.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat 2010 neue Leitlinien zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern herausgegeben, welche die Zahl der zu antikoagulierenden Patienten wesentlich erweitern [5]. Wie bisher entscheidet das absolute Schlaganfallrisiko über die Indikation zur Antikoagulation. Dieses Risiko kann mit Scores abgeschätzt werden. In den neuen Leitlinien wird nun der klassische CHADS₂-Score, bei dem die klinischen Parameter Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre und Diabetes jeweils mit 1 Punkt und ein Zustand nach Schlaganfall oder TIA mit 2 Punkten bewertet wurden, durch den CHA₂DS₂VASC-Score erweitert (Tab. 1). In diesem werden Herzinsuffizienz oder eine LVEF ≤ 40 %, arterielle Hypertonie, Diabetes, vaskuläre Erkrankungen, ein Alter von 65–74 Jahren und das weibliche Geschlecht mit jeweils 1 Punkt gewertet, ein Alter von ≥ 75 Jahren sowie ein Zustand nach Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie mit 2 Punkten. Bei einem CHA₂DS₂VASC-Score ≥ 2 wird eine therapeutische Antikoagulation klar empfohlen, bei einem CHA₂DS₂VASC-Score von 1 wird eine therapeutische Antikoagulation als für die meisten Patienten vorzuziehende Option genannt.

Dieser neue Score diskriminiert das Schlaganfallrisiko gerade im niedrigen Risikobereich besser als der CHADS₂-Score. Eine 68-jährige Frau mit Zustand nach akutem Koronarsyndrom vor 6 Wochen und paroxysmalem Vorhofflimmern hat entsprechend dem neuen CHA₂DS₂VASC-Score 3 Risikopunkte und liegt damit im Bereich der klar empfohlenen Anti-

koagulation. Diese Patientin hätte nach dem CHADS₂-Score (kein Punkt!) nicht die Kriterien für eine Antikoagulation erfüllt. Die Änderung der Leitlinien hat also einen wesentlichen Einfluss auf die tägliche klinische Praxis.

Sowohl für Dabigatran als auch für Rivaroxaban und Apixaban gibt es gute Daten zur Effizienz und Sicherheit bei Vorhofflimmern. In der RELY-Studie [6] wurden Patienten mit Vorhofflimmern und zumindest einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfälle in einen von drei Studienarmen randomisiert: Dabigatran-Etexilat 110 mg zweimal täglich, Dabigatran-Etexilat 150 mg zweimal täglich und Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,0–3,0. In Bezug auf den primären Endpunkt von Schlaganfällen/systemischen Embolien war die niedrigere Dabigatran-Dosis dem Warfarin zumindest nicht unterlegen, die höhere Dabigatran-Dosis war dem Warfarin sogar signifikant überlegen. Lebensbedrohliche Blutungen traten bei beiden Dabigatran-Dosierungen signifikant seltener auf als unter Warfarin. Dies galt auch und im Besonderen für die besonders gefährlichen intrazerebralen Blutungen, welche mit der niedrigeren Dosis um 69 % und mit der höheren Dabigatran-Dosis um 74 % im Vergleich zu Warfarin hochsignifikant reduziert werden konnten. Darüber hinaus führte die Dabigatran-Therapie (bei Dosierung 2 × 150 mg) im Vergleich zur Warfarin-Therapie zu einer reduzierten vaskulären Mortalität. Ein Problem von Dabigatran war eine nicht optimale gastrointestinale Verträglichkeit: Dyspepsien waren mit etwa 11,5 % in beiden Dabigatran-Armen etwa doppelt so häufig wie unter Warfarin-Therapie.

Subgruppenanalysen bestätigten, dass Dabigatran in beiden Dosierungen den kombinierten Endpunkt von Schlaganfällen/systemischen Embolien auch bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall oder TIA, also in der Sekundärprävention, reduzieren konnte; diese Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant. Statistisch signifikant wurde mit Dabigatran in beiden Dosierungen jedoch das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall oder TIA reduziert. Weitere Subgruppenanalysen belegten eine ähnlich starke Wirksamkeit von Dabigatran bei Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem CHADS₂-Score in Bezug auf die Verhinderung von Schlaganfällen/systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin und eine ebenfalls vom CHADS₂-Score unabhängige Reduktion des Risikos für intrakranielle Blutungen durch Dabigatran.

Wie bereits erwähnt ist für die Wirksamkeit der Warfarin-Therapie die im therapeutischen Bereich verbrachte Zeit entscheidend. Subgruppenanalysen in Bezug auf die Qualität der Warfarin-Einstellung zeigen, dass die Überlegenheit von Dabigatran hinsichtlich des primären Studien-Endpunktes (Inzidenz von Schlaganfällen oder systemischen Embolien) nur im Vergleich zu jenen Patienten gegeben war, die unter Warfarin weniger als 65 % der Zeit im therapeutischen Bereich antikoaguliert waren. Anders formuliert hatten unter Warfarin gut eingestellte Patienten keinen Vorteil in Bezug auf den primären Endpunkt. Hinsichtlich des ganz wesentlichen Endpunktes der intrakraniellen Blutungen war Dabigatran jedoch auch bei unter Warfarin gut eingestellten Patienten klar überlegen. Dabigatran wird deshalb in den aktuellen

Leitlinien der European Society of Cardiology [5] und der American Heart Association als Option zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern empfohlen.

Für den Einsatz der Substanz Rivaroxaban bei Vorhofflimmern ist die ROCKET-AF-Studie, die am Jahreskongress der American Heart Association 2010 präsentiert wurde, entscheidend. In dieser Studie wurden etwa 14.000 Patienten zur Gabe von 20 mg/d Rivaroxaban oder zu einer Warfarin-Therapie mit einer Ziel-INR von 2,5 (2,0–3,0) randomisiert. Der primäre Endpunkt der ROCKET-AF-Studie war das Auftreten von Schlaganfällen oder nicht zentralnervösen systemischen Embolien. Das in ROCKET-AF untersuchte Patientengut war im Vergleich zur dem der RELY-Studie kränker; es wurden mindestens zwei Risikofaktoren für Schlaganfall zusätzlich zum Vorhofflimmern gefordert. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung auf Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban versus Warfarin. In einem zweiten Schritt wurden Analysen zur Überlegenheit der Substanz in dem Subset jener Patienten durchgeführt, welche die Medikation auch tatsächlich einnahmen, und erst in einem dritten Schritt wurde eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt.

Wenn jene Patienten analysiert wurden, welche die vorgeschriebene Medikation tatsächlich einnahmen („on-treatment“-Population), so konnte ein Nachweis der Überlegenheit von Rivaroxaban mit statistischer Signifikanz gezeigt werden; es traten darüber hinaus unter Rivaroxaban 21 % weniger Schlaganfälle bzw. Embolien auf. Dies darf jedoch nicht als primäres Ergebnis der Studie gewertet werden, da die Analyse primär auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin ausgerichtet war. Hämorrhagische Schlaganfälle traten signifikant seltener unter Rivaroxaban auf. In der Intention-to-treat-Analyse (der üblichen statistischen Vorgangsweise) zeigte sich ebenfalls ein Trend zu einer besseren Wirksamkeit von Rivaroxaban, welcher hier allerdings keine statistische Signifikanz erreichte. Signifikant jedoch auch auf Basis der Intention-to-treat-Analyse waren unter Rivaroxaban hämorrhagische Schlaganfälle reduziert, passend dazu wurde die Gesamtheit kritischer Organblutungen und blutungsbedingter Todesfälle unter Rivaroxaban signifikant seltener als unter Warfarin beobachtet.

Die Substanz Apixaban ist ebenfalls ein Faktor-Xa-Inhibitor. In die AVERROES-Studie [7] wurden 5600 Patienten mit Vorhofflimmern und zumindest einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall, die nachweislich oder erwartungsgemäß nicht für eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten infrage kamen, aufgenommen. Diese Patienten wurden doppelblind zur Gabe von Apixaban 2,5 mg zweimal täglich oder zur Gabe von Aspirin 81–324 mg/d randomisiert. Der primäre Endpunkt von Schlaganfällen/Embolien konnte durch Apixaban im Vergleich zu Aspirin um 54 % hochsignifikant reduziert werden. Die Studie wurde deshalb vorzeitig abgebrochen. In Bezug auf die Gesamtmortalität zeigte sich eine 21%ige nicht signifikante Reduktion unter Apixaban. Die Rate von Patienten, welche die Medikation permanent abbrachen, war unter Apixaban niedriger, was auf die bessere Verträglichkeit der Substanz im Vergleich zu Aspirin hinweist. Schwere Blutungen traten unter Apixaban nicht häufiger auf als unter Aspirin.

Apixaban zeigte also eine sehr gute Reduktion des Schlaganfallrisikos im Vergleich zu Aspirin um 54 %. Zum Vergleich: Eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten reduziert das Schlaganfallrisiko versus Aspirin um 38 % [8] und die Kombination von Clopidogrel und Aspirin versus Aspirin um 28 % [9]. Während jedoch Vitamin-K-Antagonisten und die Kombination von Clopidogrel und Aspirin jeweils zu einer deutlichen Zunahme des Risikos für intrakranielle Blutungen führten (um 128 % bzw. um 87 %), bewirkte Apixaban in AVERROES keine signifikante Zunahme des Blutungsrisikos im Vergleich zu Aspirin.

Die Ergebnisse einer weiteren wichtigen Apixaban-Studie, ARISTOTLE, werden mit großer Spannung noch in diesem Jahr erwartet. In dieser Studie wurden über 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern und zumindest einem weiteren Schlaganfallrisikofaktor randomisiert zur Gabe von Apixaban 5 mg zweimal täglich plus Warfarin Placebo oder zu Apixaban Placebo zweimal täglich plus Warfarin eingeteilt; der Zielbereich für die mit Warfarin therapierten Patienten lag jeweils bei einer INR von 2–3. Primärer Endpunkt der Studie ist wieder ein Kompositum aus Schlaganfall und systemischen Embolien.

Wohin geht nun die Reise der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern?

Die demographische Entwicklung und nicht zuletzt die neuen ESC-Leitlinien werden zu einer größeren Population von Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation führen. Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist ist problematisch (häufiges Monitoring, schwierige Einstellung der Patienten im Zielbereich, Interaktionspotential von Vitamin-K-Antagonisten mit anderen Medikamenten). Faktor-Xa-Antagonisten und Thrombinantagonisten sind in naher Zukunft verfügbare Alternativen. Dabigatran 150 mg zweimal täglich ist Warfarin hinsichtlich der Reduktion ischämischer Schlaganfälle überlegen und bedingt im Vergleich zu Warfarin eine niedrigere kardiovaskuläre Mortalität sowie ein niedrigeres Blutungsrisiko. Rivaroxaban 20 mg/d ist Warfarin hinsichtlich der Insultprophylaxe zumindest nicht unterlegen und bedingt eine signifikante Reduktion von intrazerebralen Blutungen. Apixaban ist Aspirin bei identischen Blutungsraten wie Aspirin überlegen. Kostengründe werden wohl den flächendeckenden Einsatz der neuen Substanzen in den nächsten Jahren noch einschränken. Aus medizinischer und ethischer Sicht aber erscheint die Fortführung einer Warfarin-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern sehr bedenklich, wenn – wie das nun der Fall ist – nachgewiesenermaßen überlegene Substanzen zur Verfügung stehen.

■ Update antiarrhythmische Therapie bei Vorhofflimmern (M. Borggrefe)

Vorhofflimmern ist grundsätzlich eine systemische Erkrankung. Es interagiert mit Komponenten des gesamten kardiovaskulären Kontinuums [5]: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes prädisponieren zu Vorhofflimmern und umgekehrt erhöht Vorhofflimmern das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Herzinsuffizienz wiederum ist eine häufige Ursache von Vorhofflimmern und umgekehrt kann Vorhofflimmern eine Herzinsuffizienz

verstärken. Schließlich ist die Sterblichkeit von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern unabhängig von Alter und Geschlecht erhöht.

In Anbetracht des systemischen Charakters von Vorhofflimmern erscheint eine supportive systemische Therapie zur Prophylaxe oder Behandlung des Vorhofflimmerns zumindest denkbar. Es gibt durchaus Daten, die in diese Richtung zu deuten zu scheinen. So zeigt eine *Post-hoc*-Analyse der SOLVD-Studie eine niedrigere Inzidenz von Vorhofflimmern unter Enalapril als unter Placebo [10] und observationelle Studien zeigen eine niedrigere Inzidenz von Vorhofflimmern bei Statin-behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die kein Statin erhalten [11]. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass das Vorhofflimmern jeweils nicht der primäre Endpunkt dieser Studien war. Auf Basis der bestehenden Datenlage können deshalb ACE-Hemmer und Statine nicht zur Prävention von Vorhofflimmern oder zur Vermeidung von Rezidiven bei bekanntem Vorhofflimmern empfohlen werden. Dasselbe gilt für andere Therapieansätze, die als supportive Therapie bei Vorhofflimmern potentiell infrage kommen, wie Fischöl, Magnesium oder entzündungshemmende Substanzen.

Zwei grundsätzliche Strategien im Management des Vorhofflimmerns sind Rhythmuskontrolle und Herzfrequenzkontrolle. Diese Behandlungsprinzipien wurden in mehreren großen Studien verglichen (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF, HOT CAFE, AF-CHF). Insgesamt zeigen diese Studien, so Prof. Borggrefe, dass eine Strategie der Rhythmuskontrolle einer Frequenzkontrolle in Hinblick auf harte klinische Endpunkte, im Besonderen in Hinblick auf die Mortalität, nicht überlegen ist [5]. Die Wahl der jeweiligen Therapie hängt aber wesentlich vom im Einzelfall zugrunde liegenden Krankheitsbild und vor allem von den subjektiven Beschwerden des individuellen Patienten ab. Wichtig erscheint auch, dass Rhythmuskontrolle und Herzfrequenzkontrolle nicht Ziele sind, die sich gegenseitig ausschließen. Entscheidend bei Patienten mit Vorhofflimmern ist ein umfassendes Management, das sowohl die Frequenz als auch die Rhythmuskontrolle und, besonders wichtig und bereits im Vortrag von Professor Darius besprochen, die Prävention von Embolien einschließt.

In Bezug auf die Frequenzkontrolle ist natürlich die Frage entscheidend, was denn eine ideale Herzfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern ist. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Frequenz von 60–80 Schlägen/Minute in Ruhe und von 90–115 Schlägen/Minute bei milder Belastung [5]. Diese Werte wurden allerdings aus kurz dauernden hämodynamischen Studien abgeleitet. Vor allen bei Patienten mit Herzinsuffizienz dürfte auch eine weniger aggressive Frequenzkontrolle sinnvoll sein. So war die Inzidenz des kumulativen primären kardiovaskulären Endpunktes in der RACE-2-Studie unter vorsichtiger Frequenzkontrolle niedriger als unter strikter Kontrolle [12].

Prof. Borggrefe kritisierte die rezenten neuen Leitlinien zum Management des Vorhofflimmerns, vor allem die besondere Position, die das Antiarrhythmikum Dronedaron darin einnimmt. Dronedaron ist seinen Aussagen nach ein relativ schwach wirksames Medikament zur Erhaltung des Sinus-

rhythmus. Dennoch ist den Leitlinien zufolge ein mangelndes Ansprechen auf Dronedaron bereits Grund genug, den Patienten der Katheterablation zuzuweisen [5].

Dronedaron hat mehrere mit Amiodaron gemeinsame Eigenschaften [13]. Es ist ein Multikanalblocker: Natriumkanäle, Kalziumkanäle und Kaliumkanäle werden blockiert. Weiters bedingt Dronedaron wie Amiodaron eine sympathische Blockade und wirkt anti-ischämisch und anti-fibrillatorisch. Die Nebenwirkungen von Dronedaron sind allerdings geringer ausgeprägt als jene von Amiodaron. Im Besonderen hat es keine Effekte auf die Schilddrüsenfunktion, verursacht keine pulmonale Fibrose und hat nicht die ungewöhnlich lange Plasmahalbwertszeit von Amiodaron.

Die ATHENA-Studie [14], eine randomisierte, doppelblinde Studie, untersuchte die Effektivität einer zweimal täglichen Gabe von 400 mg/d Dronedaron zur Prävention des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Hospitalisierung bzw. Tod bei Patienten mit Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Insgesamt führte Dronedaron in ATHENA zu einer signifikanten ($p < 0,001$) 24%igen Reduktion des relativen Risikos für den primären Endpunkt. Weiters war die Dronedaron-Gabe mit einer 16%igen Reduktion des Sterberisikos assoziiert; dieser Effekt erreichte allerdings mit einem p -Wert von 0,18 nicht statistische Signifikanz. Kardiovaskuläre Todesfälle wurden signifikant um 29 % gesenkt ($p = 0,03$); auch Schlaganfälle wurden signifikant um 34 % reduziert. Dronedaron ist das einzige Antiarrhythmikum, für das eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität beschrieben ist. Nachteilig ist aber die im Vergleich etwa zu Amiodaron deutlich unterlegene Wirksamkeit der Substanz hinsichtlich der Erhaltung des Sinusrhythmus.

Insgesamt ist die medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern in Anbetracht des Nebenwirkungspotentials und der mäßigen Wirksamkeit problematisch. Alternativen erscheinen deshalb wünschenswert. Die Radiofrequenzablation, bei der kardiale Reentry-Kreisläufe im Bereich der Pulmonalvenen durchbrochen werden, hat sich hinsichtlich der Effizienz der Erhaltung des Sinusrhythmus der medikamentösen Therapie als klar überlegen gezeigt [15]. Die Zahl von Ablationen von Vorhofflimmern hat in den vergangenen 10 Jahren massiv zugenommen und auch die Erfolgsraten konnten gesteigert werden. Es muss aber berücksichtigt werden, dass, wenngleich die Ablation den medikamentösen Therapieoptionen überlegen ist, die Langzeit-Rezidivrate von Vorhofflimmern auch bei der Ablation hoch bleibt. Nicht vernachlässigt werden darf auch die Komplikationsrate der Katheterablation. Die in der Literatur angegebenen Zahlen unterschätzen dabei sicher die tatsächlichen Komplikationsraten, da es sich bei den publizierten Daten meistens um die jeweils freiwillig angegebenen Ergebnisse von Ablations-Zentren handelt, die nicht notwendig die klinische Realität widerspiegeln. So wird die periprozedurale Sterblichkeit in der Literatur mit 0,05 % angegeben [16], liegt jedoch nach Erfahrung des Referenten bei etwa 0,5 %, also rund 10-mal so hoch. Weitere wichtige Komplikationen sind Tamponaden, Schlaganfälle oder Pulmonalvenenstenosen, die sowohl akut als auch chronisch auftreten können.

Insgesamt ist die Datenlage für die klinischen Vorteile einer Rhythmuskontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht besonders überzeugend. Im Vergleich zur Frequenzkontrolle können etwa bei Patienten mit Herzinsuffizienz Todesfälle und Schlaganfälle nicht signifikant verringert und die Herzinsuffizienz nicht signifikant verbessert werden [17].

Ist die Rhythmuskontrolle deshalb wertlos? Nicht unbedingt; denn die Studienergebnisse widerspiegeln Beobachtungen aus einer großen Patientenzahl, nicht das individuelle Ansprechen des einzelnen Patienten. Es gibt sehr wohl Patienten, die auch von einer Rhythmuskontrolle wesentlich profitieren können. Ein klassisches Beispiel wäre ein herzinsuffizienter Patient, der sich klinisch mit Einsetzen des Vorhofflimmerns verschlechtert und der bei wiederhergestelltem Sinusrhythmus eine bessere kardiale Funktion zeigt. Nicht zu vernachlässigen ist auch der gesundheitsökonomische Aspekt der Erhaltung des Sinusrhythmus; Vorhofflimmerepisoden sind eine häufige Ursache für rezidivierende Hospitalisierungen.

Ein sehr interessanter Aspekt ist die Genetik des Vorhofflimmerns. Es wurde eine Reihe von genetischen Varianten beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert sind [18], und auch Familienstudien zeigen eine höhere Inzidenz von Vorhofflimmern bei Menschen, deren Eltern bereits an Vorhofflimmern gelitten hatten [19]. Bemerkenswert dabei ist, dass sich die genetische Veranlagung vor allem dann auswirkt, wenn auch andere Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus oder strukturelle Herzerkrankungen vorliegen. Die genetische Prädisposition allein scheint also in der Regel nicht hinreichend für das Auftreten von Vorhofflimmern zu sein.

In Bezug auf die klinische Betreuung von Patienten mit Vorhofflimmern formulierte Professor Borggrefe die Hypothese, dass ein umfassendes Management bei Vorhofflimmern, das früh im Krankheitsverlauf beginnt und auch mit Vorhofflimmern assoziierte Erkrankungen berücksichtigt, die Prognose der Patienten am nachhaltigsten beeinflusst. Diese Hypothese, so schloss er, sollte noch formal in einer randomisierten Studie getestet werden.

Literatur:

1. Schotten U, de Haan S, Neuberger HR, Eijssbouts S, Blaauw Y, Tieleman R, Allessie M. Loss of atrial contractility is primary cause of atrial dilatation during first days of atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2324–31.
2. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118: 321–33.
3. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of inr control. *Thromb Res* 2009; 124: 37–41.
4. Schirmer SH, Baumhake M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder IC, Lip GY, Böhm M. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2067–76.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Haldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S.

- Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806–17.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
9. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–78.
10. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926–31.
11. Lee YL, Blaha MJ, Jones SR. Statin therapy in the prevention and treatment of atrial fibrillation. J Clin Lipidol 2011; 5: 18–29.
12. Van Gelder IC, Groenewald HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010; 362: 1363–73.
13. Pamukcu B, Lip GY. Dronedronarone as a new treatment option for atrial fibrillation patients: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical practice. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 131–40.
14. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 668–78.
15. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 333–40.
16. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Lesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation 2005; 111: 1100–5.
17. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667–77.
18. Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW, Kaab S, Benjamin EJ, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: Implications for future research directions and personalized medicine. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3: 291–9.
19. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 2004; 291: 2851–5.

Korrespondenzadresse:

FA Doz. Dr. Christoph Saely
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch
und VIVIT Institut
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: christoph.saely@lkhf.at

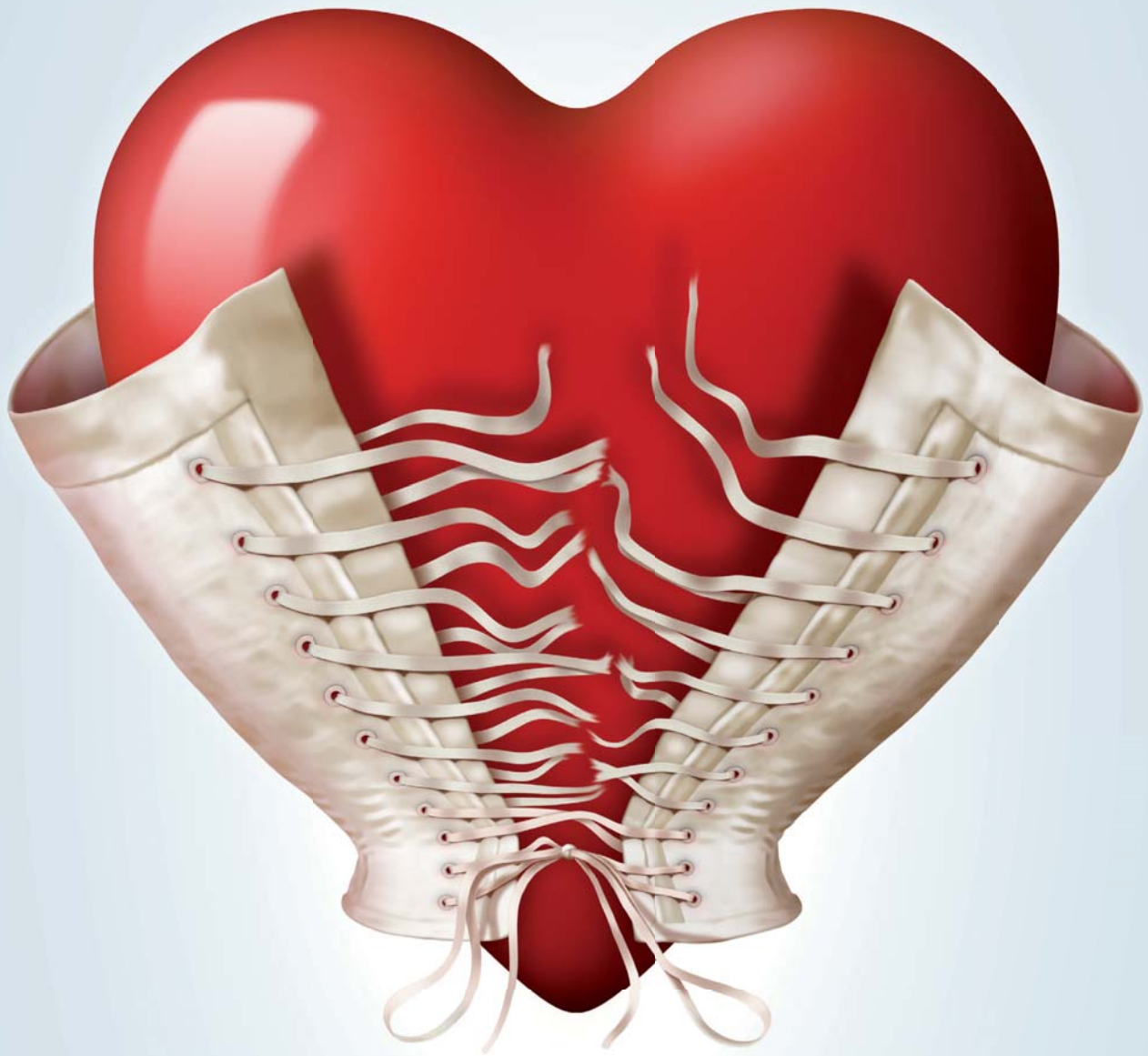
Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 311

Concor 5 mg-Filmtabletten/Concor 10 mg-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Concor 5 mg-Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol Hemifumarat. Concor 10 mg-Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol Hemifumarat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, Angina pectoris. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei: bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates; akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz; die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; kardiogenem Schock; AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); sinuatrialem Block; symptomatische Bradykardie; symptomatische Hypotonie; schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; unbehandeltem Phäochromocytom; metabolischer Azidose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor 5 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172). **Concor 10 mg:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172), Eisenoxidrot (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-1147 Wien, Zimbaggasse 5. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** Juni 2008

Concor Cor 1,25 mg-Filmtabletten/Concor Cor 2,5 mg-Filmtabletten/Concor Cor 3,75 mg-Filmtabletten/Concor Cor 5 mg-Filmtabletten/Concor Cor 7,5 mg-Filmtabletten/Concor Cor 10 mg-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Hemifumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzsuffizienten Patienten mit: akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; kardiogenem Schock; AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); sinuatrialem Block; Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen/min vor Behandlungsbeginn; Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg); schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; unbehandeltem Phäochromocytom; metabolischer Azidose; Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einem anderen Tablettenbestandteil. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor Cor 1,25 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 2,5 mg: Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 3,75 mg: Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 5 mg: Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 7,5 mg: Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 10 mg: Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-1147 Wien, Zimbaggasse 5. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** Juli 2010

Concor plus-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit β -Blockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates; akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; kardiogener Schock; AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); sinuatrialer Block; symptomatische Bradykardie; ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90 mmHg); schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung; Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); therapieresistenter Kaliummangel; schwere Hyponatriämie; Hyperkalzämie; schwere Nierenfunktionsstörung mit Oligurie und Anurie (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml und/oder Kreatininclearance unter 30 ml/min); akute Glomerulonephritis; schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum; metabolische Azidose; Gicht; Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC Code: C07BB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-Wien, Zimbaggasse 5. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** Mai 2009

Neue Freiheit.



Ranexa[®] durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

Fachkurzinformation siehe Seite 340



Shorter-than-normal QT interval and provokable right precordial ST segment elevation in three patients with suspicious arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

S. Peters¹, M. Trümmel², B. Koehler²

¹St. Antonius-Hospital Gronau GmbH, Gronau; ²Cardiology, Klinikum Dorothea Chr. Erleben gGmbH Quedlinburg, Quedlinburg, Germany

Abstract

According to an American Heart Association Scientific Statement of the contemporary definition and classification of cardiomyopathies, suspicious arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is demonstrated in 3 cases of typical Brugada syndrome with a shorter-than-normal QTc interval. The history and the findings of electrocardiology, echocardiography, right ventricular angiography and electrophysiology are described in detail.

Introduction

An American Heart Association Scientific Statement of contemporary definition and classification of cardiomyopathies describes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Brugada syndrome and short QT syndrome as classical genetic diseases [1]. Three cases of variants of Brugada syndrome with a shorter-than-normal QTc interval of < 360 ms in males and of < 370 ms in females [2] were associated with suspicious arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Case Reports

Case 1: A 36-year-old male presented as an out-patient because of non-exertional chest pain, no syncope, no history of sudden cardiac death in the family. In the 12-lead ECG (amplitude 10 mV, paper speed 50 mm/s) a prolonged QRS interval in right precordial leads of more than 110 ms and a saddle-back ST-segment elevation in lead V2 with a small epsilon potential was found. QTc interval measured in lead II and lead V5 according to Bazett formula was at mean 340 ms before ajmaline administration (Fig. 1). Echocardiography revealed normal left ventricular function, no valve abnormalities and a right ventricle with normal dimensions, normal global function and contraction abnormalities of the apex and dilation of the right ventricular outflow tract. Coronary artery disease could be excluded by coronary angiography; right ventricular angiography in 30°RAO and 60°LAO projection could confirm echocardiographic findings. Ajmaline challenge disclosed type 1 ST-segment elevation in V1 and V2 with the development of right bundle branch block and negative T

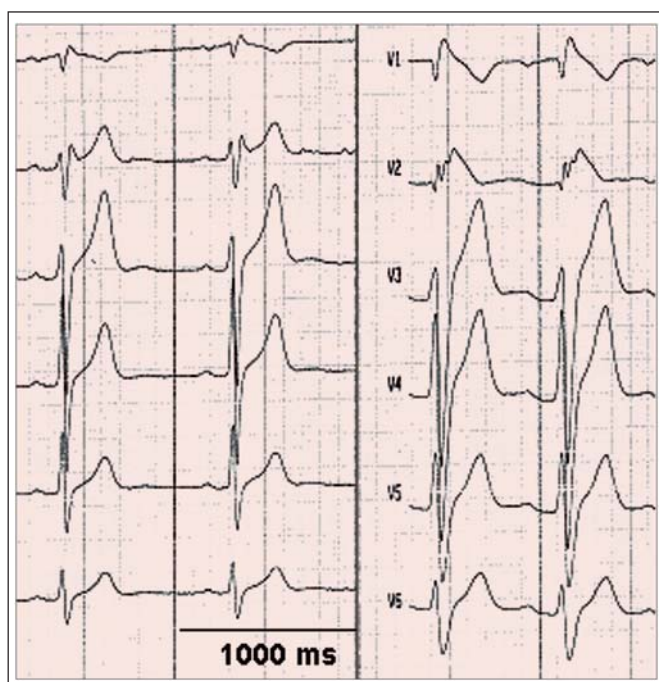


Figure 1: Left: Standard precordial ECG leads V1–V6 (10 mV amplitude, 50 mm/s paper speed) of case no. 1 with prolonged QRS duration in right precordial leads, small epsilon potential in V2 and saddle-back ST-segment elevation in V2. QTc interval 340 ms (NOTICE: horizontal line marking 1000 ms); right: precordial leads of case no. 1 after ajmaline administration with coved-type ST elevation in V1 and V2 and right bundle branch block configuration.

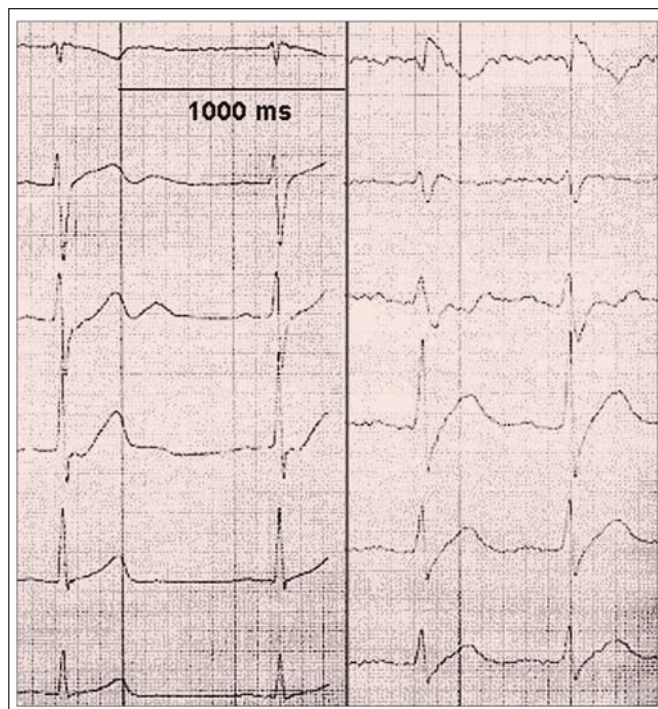


Figure 2: Left: Standard precordial ECG leads V1–V6 (amplitude 10 mV, paper speed 50 mm/s) of case no. 2 with prolonged QRS duration in right precordial leads, small epsilon potential in V1 and V2 and prominent U waves in V2 and V3. QTc 340 ms (NOTICE: horizontal line marking 1000 ms); right: precordial ECG leads of case no. 2 after ajmaline administration with coved-type ST elevation in V1 and right bundle branch block configuration.

waves in V1 (Fig. 1). The patient refused programmed ventricular stimulation and was free of symptoms in a 6 years' follow-up.

Case 2: A 29-year old male with an inborn brain damage and known epileptia in the childhood was admitted to the hospital because of syncope without any medication. There is no history of sudden cardiac death in the family. Standard 12-lead ECG showed a QTc interval measured in lead II and in lead V5 according to Bazett formula of at mean 340 ms before ajmaline administration, prominent U waves in V2 and V3 and right precordial QRS prolongation of 110 ms. Small epsilon potentials were present in V1 and V3 (Fig. 2). Echocardiography revealed a localised apical akinesia of the right ventricle with a prominent moderator band. During the electrophysiological study no sustained ventricular arrhythmias were inducible. Right ventricular angiography confirmed major apical dilatation and akinesia in 30°RAO and 60°LAO projection. Ajmaline challenge demonstrated significant type 1 ST-segment elevation in V1 with typical right bundle branch block and negative T waves in V1 (Fig. 2). Antiepileptic therapy was restarted; syncopes do not appear in a 5 years' follow-up.

Case 3: A 54-year-old female was admitted to hospital because of recurrent syncopes. No history of familial disease. In the 12-lead standard ECG right precordial QRS prolongation of 110 msec with T wave inversions in V1 and V2 and a QTc interval measured in lead II and lead V5 according to Bazett formula of at mean 360 ms before ajmaline administration was striking (Fig. 3). Coronary artery disease could be excluded by coronary angiography. Biplane right ventricular angiography could demonstrate major apical and inferior akinesia. Programmed ventricular stimulation could not induce sustained ventricular arrhythmias. Ajmaline challenge could provoke significant type 1 ST elevation in V1 and V2 with typical right bundle branch block and negative T waves in V1 and V2 (Fig. 3).

Because of recurrent syncopes and the result of the ajmaline challenge with negative T waves in V1 and V2 an ICD was implanted without documentation of ventricular arrhythmias in the holter of the ICD and recurrent holter monitorings despite recurrent syncopes in a 4 years' follow-up. After a lead fracture of the ICD and because a repeated electrophysiological study was again negative, the ICD was explanted.

■ Molecular Genetics

In patient no. 2 a mutation screening of the laboratory of Prof. C. Antzelevitch in Utica, USA, was conducted. A mutation of SCN5A gene (P2006A) was detected. Patient 1 lived in abroad and missed the screening. In patient no. 3 there are up to now no mutations found.

■ Discussion

These 3 cases reported present for the first time the possible coincidence of shorter-than-normal QTc interval and provokable right precordial ST-segment elevation by ajmaline challenge and right ventricular abnormalities suspicious of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [3].

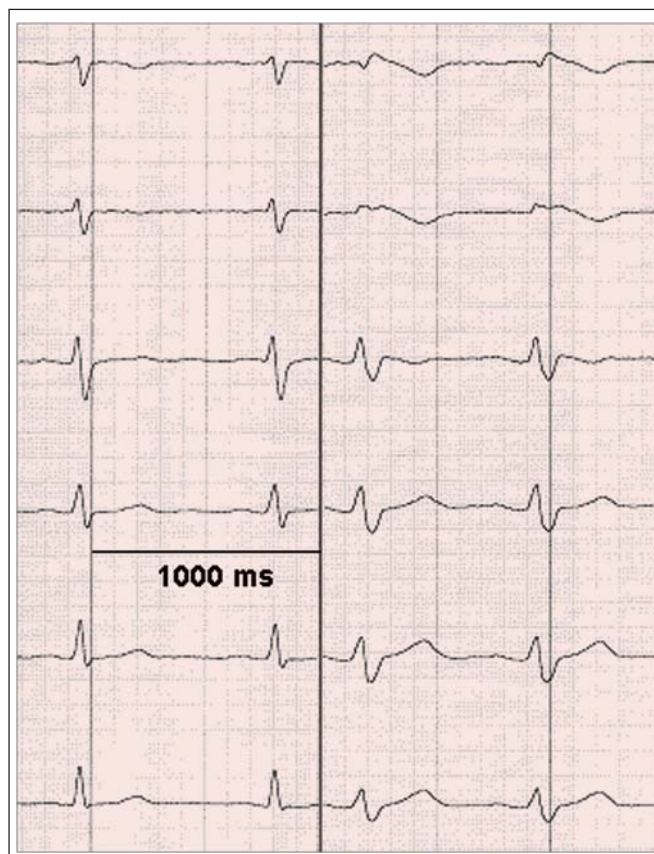


Figure 3: Left: Standard precordial ECG leads (10mV amplitude, paper speed 50 mm/s) of case no. 3 with prolonged QRS duration in right precordial leads and T wave inversions in V1 and V2. QTc interval 360 ms (NOTICE: horizontal line marking 1000 ms); right: precordial leads of case no. 3 after ajmaline administration with significant coved-type ST elevation in V1 and right bundle branch block.

With regard to ECG features the three patients revealed coved-type ST segment elevation after ajmaline administration in two patients in two right precordial leads [4] and in one patient in only one right precordial lead. A similar clinical and arrhythmic profile has been described in typical Brugada patients with type 1 ST-segment elevation in a single right precordial lead [5]. In all three reported cases ajmaline led to typical right bundle branch block. This special ECG feature can be found in a certain percentage of cases [6]. Nevertheless, ECG findings after ajmaline challenge are striking in all three cases with a mixture of depolarisation and repolarization abnormalities discussed in Brugada syndrome [7]. Case no. 3 demonstrated type 1 ST segment elevation and negative T waves in V1 and V2 which is a major risk factor for the development of ventricular fibrillation in typical Brugada patients [8].

Shorter-than-normal QTc interval seen in all three cases is very similar to what has been found in mutations of the alpha1- and beta 2b-subunit of the L-type calcium channel gene in patients with Brugada syndrome [2]. These mutations were tested in two patients and were negative. The difference was that typical ST-segment elevation was only provokable by ajmaline testing.

The finding of a mutation encoding the SCN5A (P2006A) gene in patient 2 is a very rare finding in a case of sudden infant death syndrome [9] and is expressed at the low rate in a general population of less than 0.4%. This polymorphism has

no diagnostic specificity [10]. Recently, P2006A was the only finding in a case of Brugada syndrome and recurrent ventricular fibrillation in case of acute tomb-stone like myocardial infarction (unpublished data Prof. Antzelevitch, Utica, USA).

Right ventricular abnormalities based on echocardiographic and angiographic examinations could be found in all three cases in the so-called “triangle of dysplasia” [11]. Whether these three cases really represent arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is difficult to decide as all patients only demonstrate with a maximum of one major and one minor diagnostic criteria according to modified Task Force criteria [12] and represent borderline ARVD/C patients. Endomyocardial biopsies were not taken and magnetic resonance imaging was not done. According to right ventricular angiography two patients had major diagnostic criteria with akinesia of the apex and in the other patient akinesia of the inferior and apical region of the modified Task Force criteria.

Two of 3 patients had a history of syncope leading to the question whether ICD implantation was absolutely necessary [13]. In case no. 2 syncope did not appear after initiation of antiepileptic therapy in a five year's follow-up. In case no. 3 ICD implantation was performed, but a lead fracture made a revision necessary. Multiple holter monitorings showed no ventricular tachycardia and no ventricular fibrillation despite recurrent syncope in a 4 years' follow-up. A tilt table testing after four years revealed a positive result and electrophysiological testing was again negative. In borderline cases of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy the value of ICD implantation in cases with syncope is still under debate [14]. In typical Brugada syndrome event rates in asymptomatic patients were low. Inducibility of ventricular tachyarrhythmias and family history of sudden cardiac death were not predictors of cardiac events [15].

The report of these three cases demonstrate a mixture of puzzling electrocardiographic and angio- and echocardiographic findings suggestive of ion channelopathies and cardiomyopathies supporting the attempt of the American Heart Association to define ion channelopathies as primary cardiomyopathies [1].

The dilemma is that all cases do not represent up to now a relevant phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, short QT syndrome and Brugada syndrome. The fact that in all these patients no arrhythmias appeared in a 4 to 6 years' follow-up is striking; a longer follow-up is needed.

References:

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.
2. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442–9.
3. Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006; 113: 4–11.
4. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak J, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–70.
5. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J* 2010; 31: 1357–64.
6. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak J, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005; 2: 429–40.
7. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J, de Groot IK, Wilde AA, Tan HL. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1272–7.
8. Atarashi H, Ogarawa S. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 8–10.
9. Wang DW, Desai RR, Crotti L, Arnestad M, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Rognum T, Schwartz PJ, George AL Jr. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115: 368–76.
10. Shinlapawittayatorn K, Du XX, Liu H, Ficker E, Kaufman ES, Deschenes I. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical defects of SCN5A mutations. *Heart Rhythm* 2011; 8: 455–62.
11. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosgeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384–98.
12. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 31: 806–14.
13. Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 696–708.
14. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Peccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NA 3rd, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010; 122: 1144–52.
15. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AAM. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635–43.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Stefan Peters
St. Antonius-Hospital Gronau GmbH
D-48599 Gronau
Möllenweg 22
e-mail: speters@st-antoniushospital-gronau.de

Lösung von Seite 311:

1. ASS, Statine, ACE-Hemmer, Betablocker // 2. Betablocker, Statine // 3. Eigentlich unklar! Wird durch die möglichen Kontraindikationen nicht erklärt.

Lösung von Seite 319:

1. Clopidogrel stellt eine Prodrug dar, welche erst in der Leber durch das Zytochrom-P450-System in einen aktiven Metaboliten konvertiert wird.
2. Das *CYP2C19**2-Allel
3. Medikamenteninteraktionen (wie mit Protonenpumpeninhibitoren, Kalzium-Antagonisten etc.), demographische Variablen (fortgeschrittenes Alter, erhöhter Body-mass-Index etc.), Komorbiditäten (Typ-2-Diabetes mellitus, Dyslipidämie).
4. Beides; während die *CYP2C19*-Allele *2 und *3 die Wirksamkeit von Clopidogrel abschwächen können, zeigt das *CYP2C19**17-Allel einen gesteigerten Effekt von Clopidogrel auf die Thrombozytenaggregationshemmung.
5. Prasugrel wird nur zu einem geringen Teil durch *CYP2C19* zu dessen aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Ticagrelor ist direkt wirksam und bedarf somit keiner Bioaktivierung durch *CYP2C19* oder anderer Zytochrome.

Fallbericht: Cor triatriatum als Zufallsbefund bei einem asymptomatischen 67-jährigen Patienten

J. Kammler, K. Sihorsch

Aus dem Echolabor, AKH Linz

A9176
Softlink

■ Fallbeschreibung

Ein 67-jähriger männlicher Patient wurde wegen suspekter Restenose bei bekannter koronarer Herzkrankheit an unsere Abteilung zugewiesen. In den vergangenen Wochen bestand geringe Belastungsdyspnoe sowie eine Angina pectoris im Stadium II.

Vor der invasiven Evaluierung wurde eine Echokardiographie durchgeführt.

In dieser zeigte sich neben einer völlig normalen Links- und Rechtsventrikeldimension und -funktion sowie einem alters-

entsprechenden unauffälligen Klappenbefund als wesentlicher Befund eine den linken Vorhof teilende Membran. Diese war sowohl von parasternal als auch von apikal gut darstellbar (Abb. 1–4).

Die Membran zeigte eine große lateralseitig gelegene Penetration, welche einen ungehinderten Bluteinstrom vom Pulmonalvenensystem in den „wahren“ linken Vorhof und von dort über die Mitralklappe in den linken Ventrikel ermöglichte (Abb. 5, 6).

Weiterführend wurde eine 3D-Analyse angeschlossen, in der ebenfalls die Membran mit ihrer Penetration dargestellt wer-

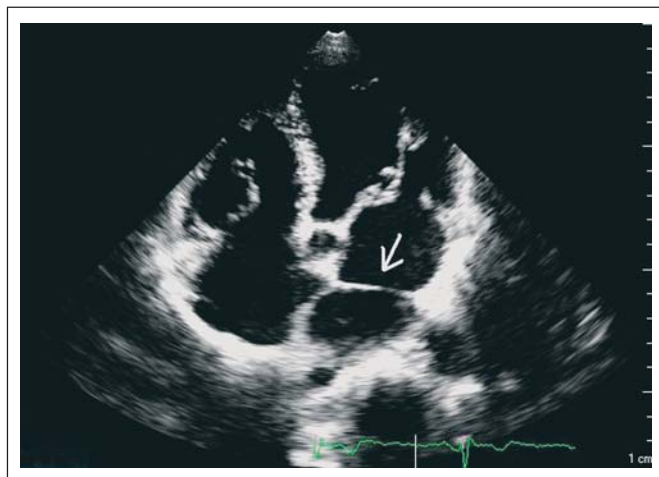


Abbildung 1: Apikaler Vierkammerblick. Pfeil in Richtung der Membran im linken Vorhof.

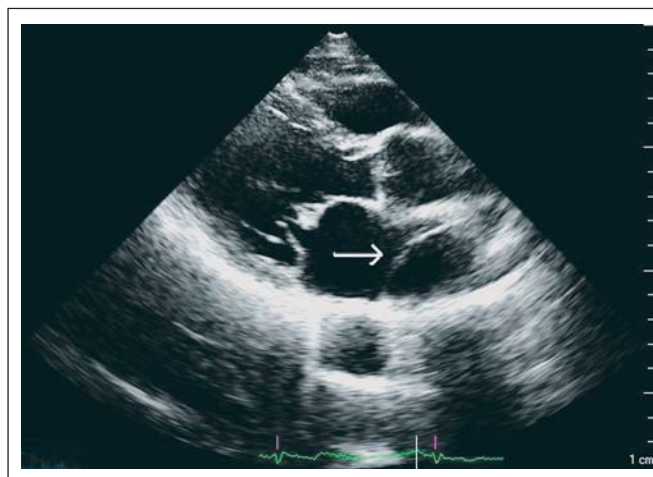


Abbildung 2: Parasternal lange Achse. Pfeil in Richtung der Membran im linken Vorhof.

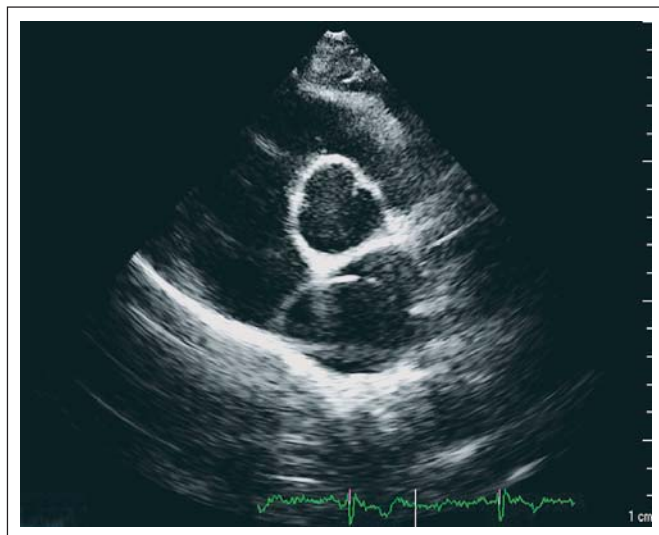


Abbildung 3: Parasternal kurze Achse auf Höhe der Herzbasis.

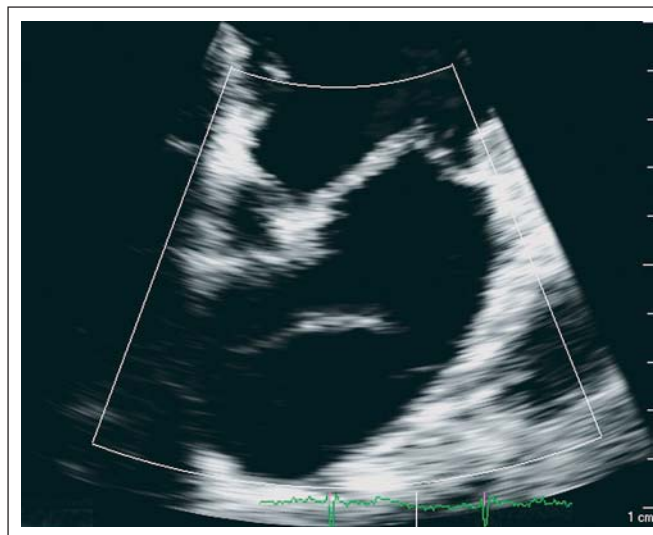


Abbildung 4: Zoom auf den linken Vorhof im Vierkammerblick.

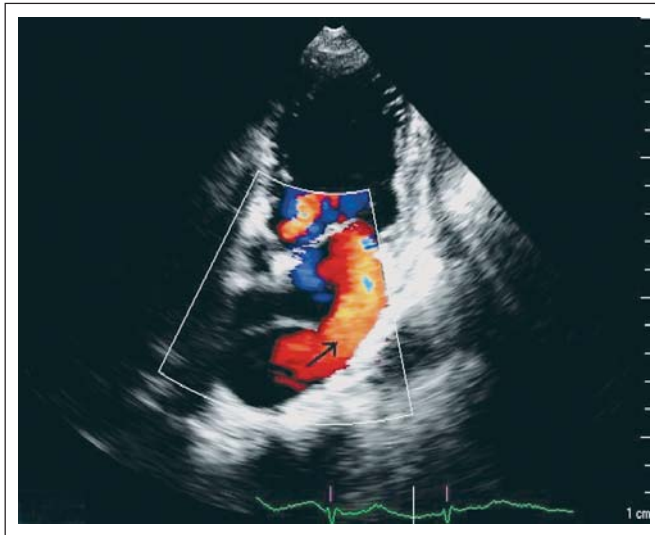


Abbildung 5: Farbdoppler im Vierkammerblick. Pfeil in Richtung der lateral gelegenen Penetration in der Membran im linken Vorhof.

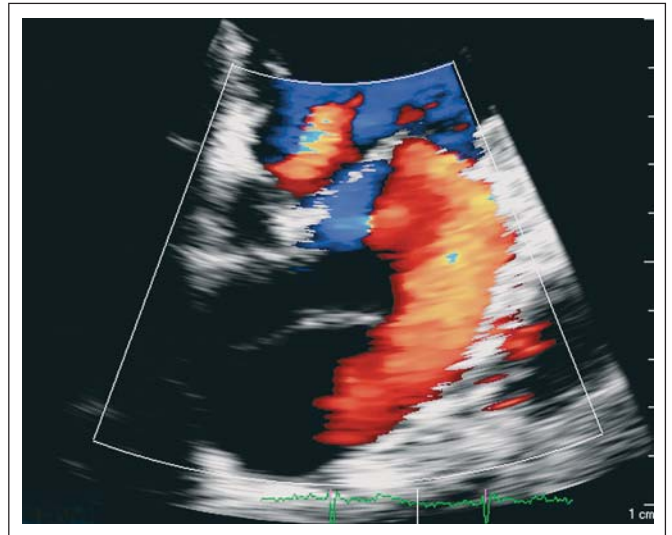


Abbildung 6: Zoom der Darstellung aus Abbildung 5 mit deutlich erkennbarer Penetration.

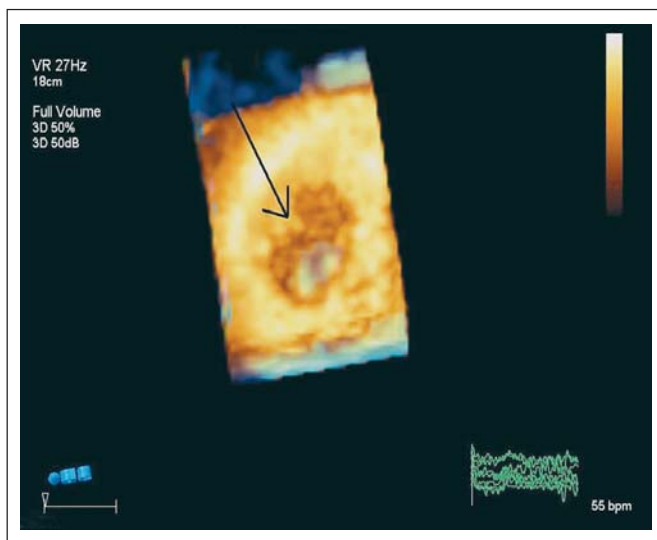


Abbildung 7: 3D-Analyse mit Darstellung der Membran. Blick vom Vorhofdach Richtung Membran/Mitralklappe. Pfeil in Richtung Penetration in der Membran im linken Vorhof.

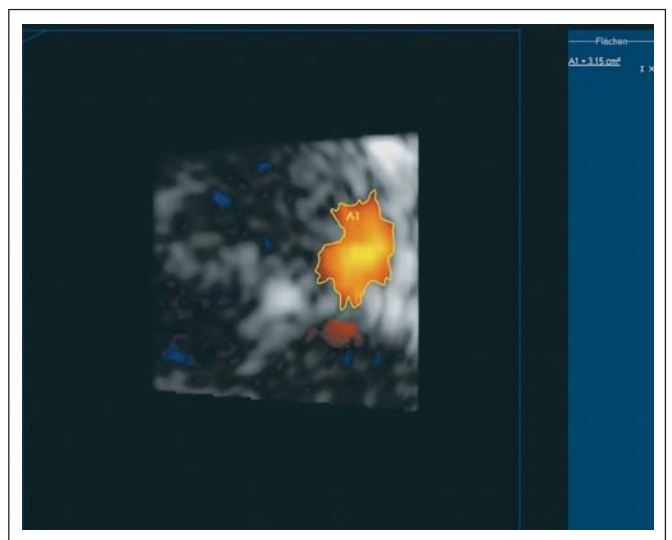


Abbildung 8: 3D-Quantifizierung der Öffnungsfläche der Penetration (3,15 cm²)

den konnte (Abb. 7, 8). Da auch im PW-Doppler kein Hinweis auf Obstruktion gefunden werden konnte, stellten wir die Diagnose eines asymptomatischen Cor triatrium.

Die Beschwerden unseres Patienten erklärten sich einerseits durch die koronare Herzkrankheit, welche sich ohne interventionsbedürftige Stenosen, jedoch mit deutlicher peripherer Sklerose zeigte, sowie einer in der Spiro nachgewiesenen mäßigen COPD.

■ Diskussion

Das Auftreten eines Cor triatrium ist angeboren, selten und teilweise mit anderen Anomalien wie einem Vorhofseptumdefekt oder fehlmündenden Lungenvenen vergesellschaftet [1, 2]. Da die Ansatzstelle der fibrösen oder fibromuskulären Membran definitionsgemäß oberhalb des linken Herzhohes ist, kann eine transösophageale Untersuchung hilfreich sein, ebenso wie bei der Darstellung der Einmündung der Lungenvenen.

Wie bereits vorbeschrieben [3–5], ist es auch in unserem Fall gelungen, mittels 3D-Echokardiographie die Anomalie gut darzustellen und bezüglich ihrer Größe und hämodynamischen Wirksamkeit zu evaluieren (Abb. 8, 9).

Differentialdiagnostisch ist immer an einen supralvalvulären Mitralklappenring zu denken, wobei bei dieser Pathologie das linke Herzohr durch einen distaleren Ansatz der Membran im proximalen Vorhofsanteil gelegen ist.

Wichtig bei der Evaluierung ist der Nachweis/Ausschluss der hämodynamischen Wirksamkeit im Sinne einer Obstruktion durch die Membran.

Im Gegensatz zu einer Mitralklappenstenose zeigt sich über der Membran ein kontinuierlicher Flow [6] sowohl systolisch als auch diastolisch (Abb. 9).

Kommt es durch die Obstruktion zu klinischen Problemen wie Dyspnoe, profitieren die Patienten durch eine operative

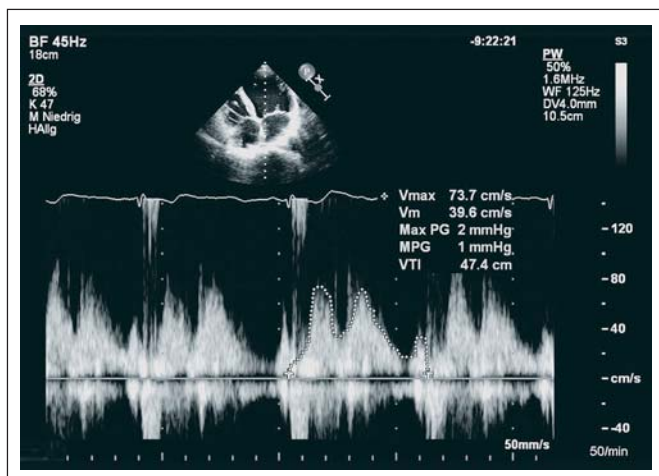


Abbildung 9: 3D-Quantifizierung der Öffnungsfläche der Penetration (3,15 cm²)

Sanierung beziehungsweise eine perkutane Ballondilatation [7, 8].

Literatur:

1. Niwayama G. Cor triatrium. Am Heart J 1960; 59: 291–317.

2. Godoy I, Tantibhedhyangkul W, Karp R, Lang R. Images in cardiovascular medicine. Cor triatrium. Circulation 1998; 98: 2781.
3. Patel V, Nanda NC, Arellano I, Yelamanchili P, Rajdev S, Baysan O. Cor triatrium sinister: assessment by live/real time three-dimensional transthoracic echocardiography. Echocardiography 2006; 23: 801–2.
4. Melzer C, Bartel T, Müller S, Kleber FX, Baumann G. Dynamic three-dimensional echocardiography in the assessment of cor triatrium. Clin Cardiol 1997; 20: 82–3.
5. Einav E, Perk G, Kronzon I. Three-dimensional transthoracic echocardiographic evaluation of cor triatrium. Eur J Echocardiogr 2008; 9: 110–2.
6. Ghalchi M, Rosenzweig BP, Colvin SB, Tunick PA, Kronzon I. Rare flow pattern in a patient with cor triatrium. Echocardiography 2005; 22: 705–6.
7. Kerkar P, Vora A, Kulkarni H, Narula D, Goyal V, Dalvi B. Percutaneous balloon dilatation of cor triatrium sinister. Am Heart J 1996; 132: 888–91.
8. Salomone G, Tiraboschi R, Bianchi T, Ferri F, Crippa M, Parenzan L. Cor triatrium. Clinical presentation and operative results. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 1088–92.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Jürgen Kammler

Echolabor; AKH Linz

I. Med. Abteilung mit Kardiologie

Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Leisch

A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: juergen.kammler@akh.linz.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A9176 oder mittels Eingabe von A9176 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Folder mit neuem Update
erhältlich*

RASCH UND WIRKSAM ...
... SINUSRHYTHMUS

CORVERT
IBUTILIDFUMARAT I.V.

Fachkurzinformation

CORVERT 87 µg/ml – Infusionslösung

Zusammensetzung: Ibutilidfumarat (INN) 0,1 mg/ml entsprechend Ibutilid 87 µg/ml. Hilfsstoffe: Natriumacetat (granuliertes Trihydrat), Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung 10%, Salzsäure-Lösung 10%, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: Akute Konversion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in einen Sinusrhythmus. Im Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften sind die Ansprechraten in den klinischen Prüfungen angegeben.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. CORVERT Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannter polymorpher ventrikulärer Tachykardie (z. B. Torsade de pointes), Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, Verlängerung der QT-Dauer (> 440 msek), AV-Block zweiten oder dritten Grades bei Patienten ohne Herzschrittmacher, Sick-Sinus-Syndrom, rezenter Myokardinfarkt (< 1 Monat), Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, gleichzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I oder III, schwerer Einschränkung der Leberfunktion.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, Klasse III. ATC Code: C01B D05.

Name des pharmazeutischen Unternehmers: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien.

Stand der Information: Dezember 2006.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig.

Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen.



EKG-Beispiel: VT aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt

F. Rauscha

Aus der Abteilung Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

■ EKG-Interpretation (Abb. 1)

Breitkomplextachykardie mit Kammerfrequenz um 170/min, Linksschenkelblock, Übergang in Sinusrhythmus 75/min, Steiltyp, diskret erhöhter ST-Streckenabgang V3–V6.

Es handelt sich hier um das EKG einer 60-jährigen Patientin, bei der es seit einigen Wochen zum Auftreten von heftigen Schwindelattacken und präsynkopalen Zuständen kommt. Ein Langzeit-EKG ergab rezidivierende Breitkomplextachykardien mit einer Dauer bis zu 40 Sekunden.

Aufgrund der rezidivierenden monomorphen und hämodynamisch stabilen Breitkomplextachykardien wurde eine elektro-

physiologische Untersuchung durchgeführt. Im intrakardialen EKG zeigten sich eindeutige VES aus dem RVOT (rechtsventrikulärer Ausflusstrakt). Es wurde in weiterer Folge eine ausgedehnte HF-Ablation im mittseptalen RVOT vorgenommen, dies erbrachte ein völliges Sistieren der VES und der ventrikulären Tachykardien.

Korrespondenzadresse:

Ass.-Prof. Dr. med. Friedrich Rauscha
OA der Abteilung Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: friedrich.rauscha@meduniwien.ac.at

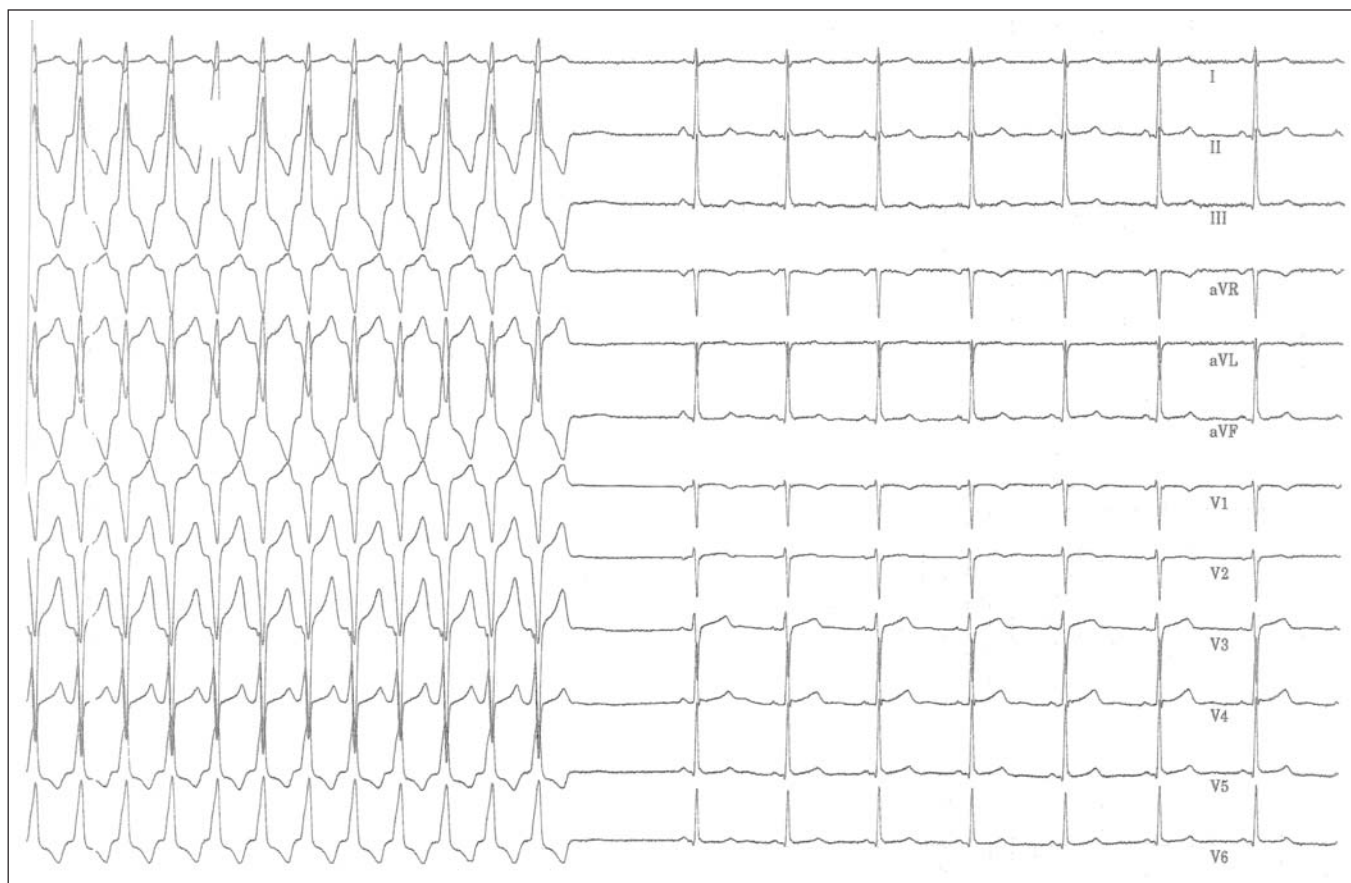


Abbildung 1: Breitkomplextachykardie $f = 170/\text{min}$, spontaner Übergang in Sinusrhythmus $75/\text{min}$.

Sedacoron®

Leben im Rhythmus

das am besten dokumentierte
Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern¹

das am meisten verwendete
Antiarrhythmikum^{2,3}

die effektivste Substanz
bei Vorhofflimmern⁴

bei allen Stadien der Herzinsuffizienz⁵

Fachkurzinformation siehe Seite 348

SIGNATIS® *pharma*
office@signatispharma.com www.signatispharma.com

1 PubMed-Recherche auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> am 8.3.2010

2 IMS DPMÖ und DPMÖK 2009 Quartal 4;

3 Al-Khatib et al. Outpatient prescribing of antiarrhythmic drugs from 1995 to 2000. Am J Cardiol 2003;91:91-4

4 Goldschlager et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. Heart Rhythm 2007;4:1250-9

5 Deedwania et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). Circulation 1998;98:2574-9.

Echokardiographie aktuell: Linksventrikulärer Thrombus nach Myokardinfarkt

W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz West

A9986
Softlink

■ Anamnese

Ein 29-jähriger Patient wird zu einer Verlaufskontrolle nach Myokardinfarkt in der kardiologischen Ambulanz vorgestellt. Sechs Wochen zuvor hatte der Patient einen akuten Vorderwandinfarkt erlitten (Abb. 1). Nach einer erfolgreichen Primär-PCI war der weitere Verlauf komplikationslos gewesen. Zum Zeitpunkt der ambulanten Kontrolle ist der Patient kardialerseits beschwerdefrei.

Bei der ambulanten Untersuchung zeigt sich der Patient in gutem Allgemeinzustand, das Cor ist rhythmisch, normokard



Abbildung 1: EKG während der Akutphase (6 Wochen vor der ambulanten Verlaufskontrolle). Es zeigt sich ein akuter Vorderwandinfarkt. Auffallend ist, dass trotz des kurzen Delays von < 3 h seit Schmerzbeginn bereits Q-Zacken in den BWA vorhanden sind.

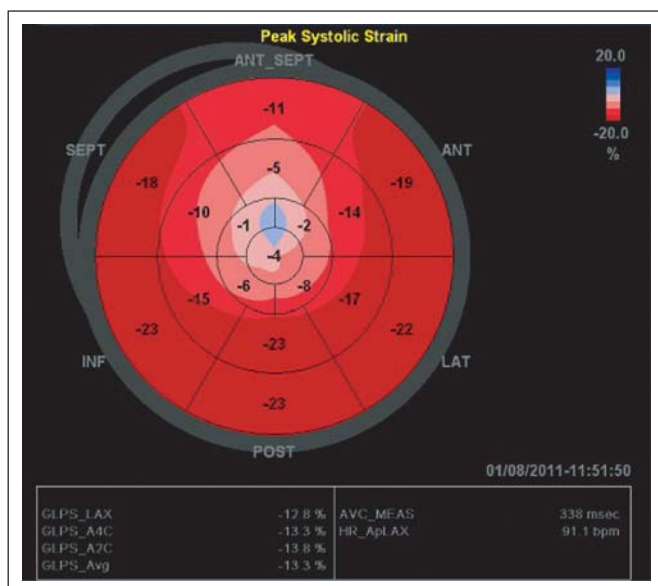


Abbildung 2: Darstellung des Speckle Trackings im „Bull's Eye“-View. Signifikant verminderter maximaler Strain in allen apikalen und mittleren anteroseptalen Segmenten. Der globale (longitudinale) Strain ist mäßig reduziert.

ohne pathologische Herzgeräusche. Die Lunge weist beidseits eine reines Vesikulätraten auf, der Abdomenstatus ist unauffällig, es liegen keine peripheren Ödeme vor. Die medikamentöse Therapie besteht in einer Dualtherapie (Prasugrel + ASS), ACE-Hemmer, Betablocker und einem Statin.

Im EKG finden sich ein Sinusrhythmus 82/min, LT, QS-Komplexe mit (persistierender) ST-Hebung in den Ableitungen V1–V3.

■ Echokardiographie

Bei der echokardiographischen Standarduntersuchung zeigt sich ein noch normal großer linker Ventrikel (LVEDVI 70 ml/m² KOF) mit einer geringgradig reduzierten globalen Pumpfunktion. Die EF beträgt bei der biplanen Messung 52 %. Die regionale Beurteilung ergibt eine A- bis Dyskinesie sämtlicher apikaler Segmente sowie eine Akinesie des mittleren anteroseptalen Segmentes. Die restlichen Abschnitte des linken Ven-

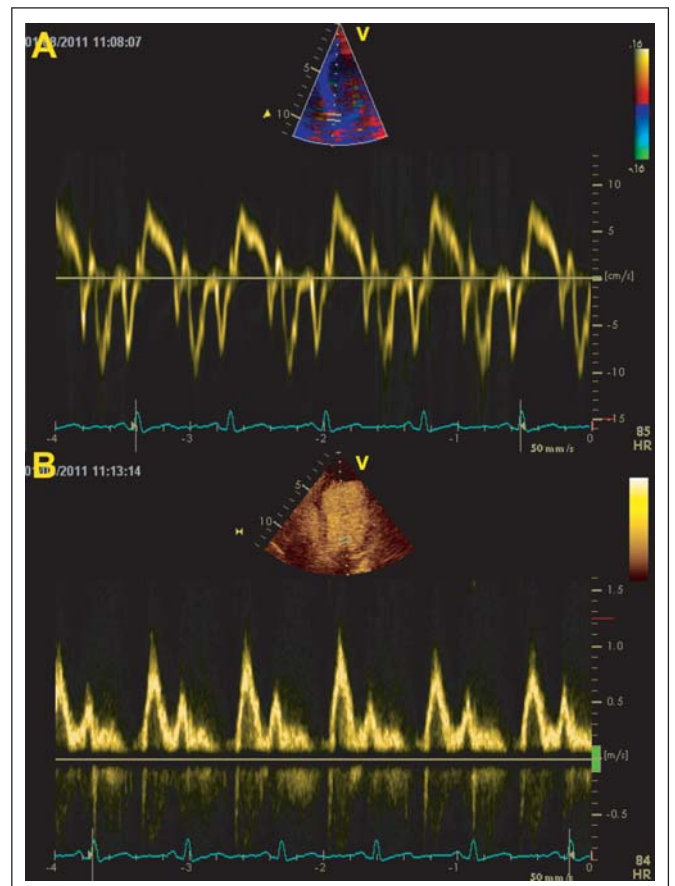


Abbildung 3: Die Geschwindigkeiten des Tissue-Dopplers (TDI), abgeleitet vom septalen Mitralanulus (a) und der transmitralen Fluss (b) ergeben keinen Hinweis auf erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke.

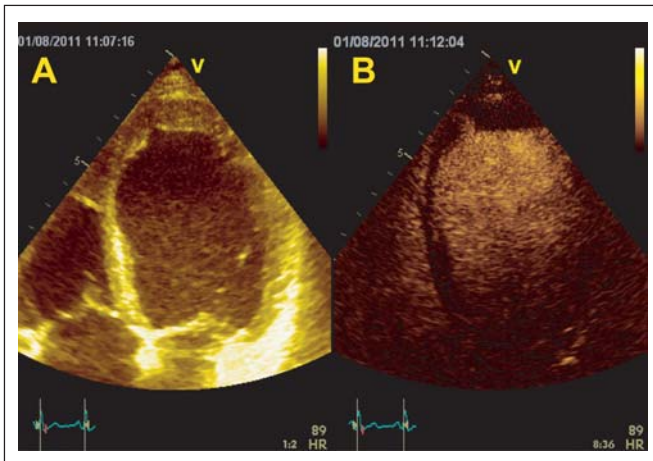


Abbildung 4: Apikaler Vierkammerblick ohne (a) und mit (b) Kontrastmittel. Darstellung eines apikalen wandständigen Thrombus. Es liegt eine A- bis Dyskinesie der apikalen Segmente und eine Akinesie des mittleren anteroseptalen Segmentes vor.

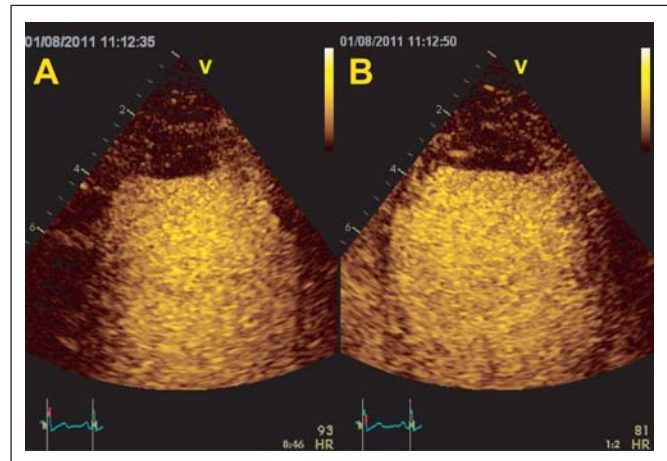


Abbildung 5: Zoom der apikalen Segmente im apikalen Längsschnitt (a) und Vierkammerblick (b) während der Kontraststudie. In beiden Ebenen stellt sich der apikale Thrombus dar.

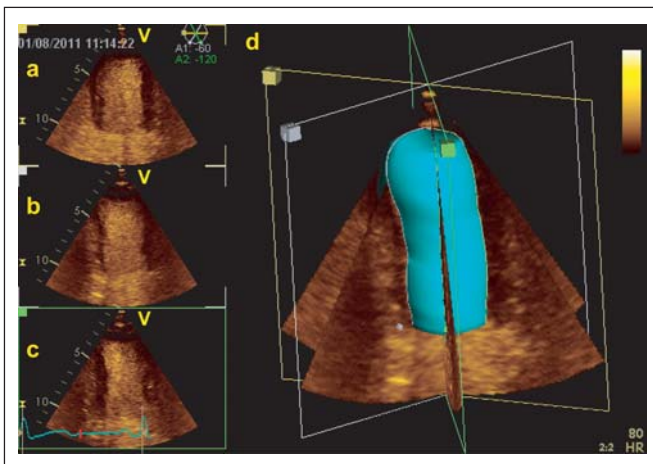


Abbildung 6: Die triplane Evaluierung des linken Ventrikels von apikal erlaubt die simultane Darstellung der „klassischen“ apikalen Schnitte mit dem Vierkammerblick (a), dem Zweikammerblick (b) und dem Längsschnitt (c). Daraus lässt sich das linksventrikuläre Volumen dreidimensional rekonstruieren (d). Die Ansicht kann beliebig variiert werden und entspricht im vorliegenden Bild dem Zweikammerblick.

trikels weisen eine normale Kontraktilität auf. Das Ausmaß der regionalen Kontraktilitätsstörung lässt sich mittels Speckle-Tracking in der „Bull’s Eye“-Darstellung gut demonstrieren (Abb. 2). Es finden sich keine Hinweise auf erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke (Abb. 3). Der Klappenapparat sowie die Abschnitte des rechten Herzens sind unauffällig.

In der Herzspitze kommt eine Raumforderung zur Darstellung, welche am ehesten einem wandständigen Thrombus entsprechen dürfte. Zur Verifizierung wird eine Kontraststudie angeschlossen. Diese zeigt eine fehlende Kontrastanreicherung im Bereich der Raumforderung, was die Differenzierung des Thrombus vom Myokard oder einem Tumor zulässt (Abb. 4, 5). Die wichtigsten Kriterien für die Diagnose eines linksventrikulären Thrombus sind die eindeutige Abgrenzung vom Myokard, die Darstellung in mehreren Schnitten und das Vorliegen einer Wandbewegungsstörung an der Stelle des Thrombus. Alle Kriterien werden im vorliegenden Fall erfüllt. Die exakte Darstellung des apikalen Thrombus mittels eines lungengängigen Kontrastmittels (Sonosvue®) erlaubt nicht nur die Vermessung des Thrombus für etwaige Verlaufskontrollen, sondern auch eine optimale Endokarderkennung für

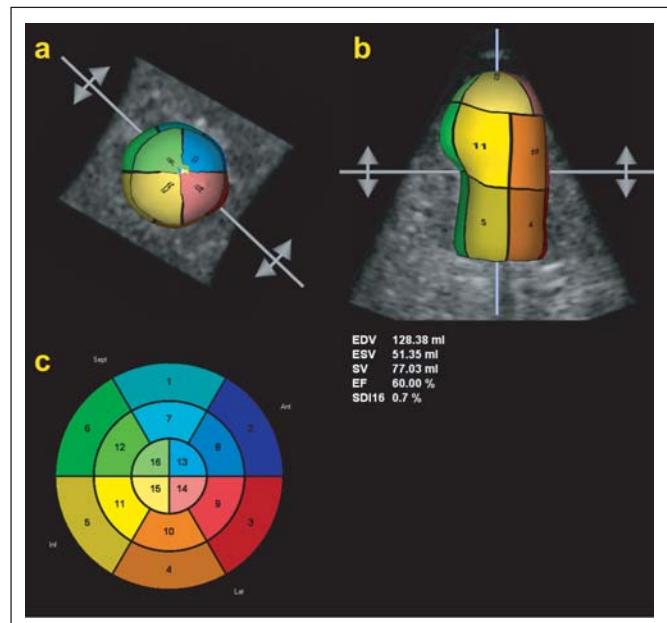


Abbildung 7: Offline-Analyse und Rekonstruktion der dreidimensionalen Aufnahme des linken Ventrikels. Zur besseren Orientierung sind die Segmente nach dem 16-Segmente-Modell nummeriert und farblich gekennzeichnet. Darstellung der antero-septalen Wandbewegungsstörung. Die Ansicht entspricht dem Vierkammerblick.

die Berechnung der linksventrikulären Volumina. Die exakte Abgrenzung regionaler Wandbewegungsstörungen kann, insbesondere wenn ein Aneurysma vorliegt, von entscheidender Bedeutung sein. Die multidimensionale und 3-dimensionale Echokardiographie ermöglichen eine übersichtliche Visualisierung der globalen und regionalen linksventrikulären Kontraktilität. Eine Möglichkeit besteht in der Rekonstruktion des linken Ventrikels aus den klassischen apikalen Schnitten (Vier-, Zweikammerblick und Längsschnitt) mittels der sogenannten triplanen Darstellung (Abb. 6). Dabei müssen die enddiastolischen und endsystolischen Konturen in allen 3 Schnitten manuell eingegeben werden. Eine weitere Methode steht in der Offline-Analyse der 3-dimensionalen Aufnahme des linken Ventrikels zur Verfügung (Abb. 7). Alle Methoden erfordern eine akzeptable transthorakale Schallqualität, die durch die Anwendung eines Kontrastmittels optimiert werden kann, sowie eine entsprechende Erfahrung der Untersucher.

■ Verlauf

Die bestehende medikamentöse Therapie (ASS, Prasugrel, Betablocker, ACE-Hemmer, Statin) wird aufgrund des linksventrikulären Thrombus modifiziert und eine Dreierkombination, bestehend aus einer oralen Antikoagulation + ASS + Clopidogrel (statt Prasugrel), gestartet. Die übrige Medikation bleibt unverändert. Es sind regelmäßige Verlaufskontrollen geplant.

■ Kommentar

Erstaunlicherweise liegen nur wenige echokardiographische Studien mit seriellen Untersuchungen nach akutem Myokardinfarkt vor. Internationale Empfehlungen (ESC, AHA, ACC) halten eine Verlaufskontrolle lediglich bei einer Änderung der klinischen Situation für gerechtfertigt. Aufgrund des vorlie-

genden Beispiels würden wir eine echokardiographische Untersuchung im Follow-up nach einem Myokardinfarkt zumindest dann nahelegen, wenn initial ausgedehnte regionale Wandbewegungsstörungen, eine reduzierte Linksventrikelfunktion oder Komplikationen vorhanden waren.

Bei suspekten linksventrikulären Thromben sollte eine Kontraststudie mit einem lungengängigen Kontrastmittel vorgenommen werden. Dadurch werden auch die Quantifizierung der Linksventrikelfunktion und etwaige multi- oder dreidimensionale Darstellungen erleichtert.

Korrespondenzadresse:

Dept. Dr. Wolfgang Weihs

Dept. f. Kardiologie u. Intensivmedizin – LKH Graz-West

A-8020 Graz, Göstingerstraße 22

E-Mail: wolfgang.weihs@lkh-grazwest.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A9986 oder mittels Eingabe von A9986 in ein Suchfeld auf www.kup.at

www.claraspital.ch

Das Claraspital ist ein modernes Privatspital mit qualifizierten Dienstleistungen im stationären und ambulanten Bereich. Das Claraspital erfüllt die Funktion eines Stadtsitals mit erweiterter Grundversorgung und bietet mit seinen Schwerpunkten Magen-Darmleiden, Onkologie und Stoffwechselerkrankungen sowie den Spezialitäten Pneumologie, Urologie, Kardiologie und Orthopädie/Traumatologie eine hochspezialisierte Versorgung für die ganze Region.

Für das bestehende Team unter Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Hornig suchen wir nach Vereinbarung eine/n

Oberärztin/Oberarzt 100% für den Fachbereich Kardiologie mit Entwicklungsmöglichkeit zur/zum Leitenden Ärztin /Leitenden Arzt (honorarberechtigt)

In Ihrer Funktion als Oberarzt Kardiologie verstärken Sie loyal und engagiert diesen Fachbereich und bauen die Marktpräsenz und Reputation bei unseren Zuweisern weiter aus. Darüberhinaus verfügen Sie über eine ausgeprägte Servicementalität mit Patienten- und Zuweiserfokussierter Denkweise, sehr gute kommunikative Fähigkeiten und sind bereit, regelhaft administrative Aufgaben zu übernehmen. Eine patientenzentrierte, ganzheitliche und vor allem menschliche Patientenbetreuung nach medizinischen und betriebswirtschaftlichen Kriterien ist Ihnen ein persönliches Anliegen.

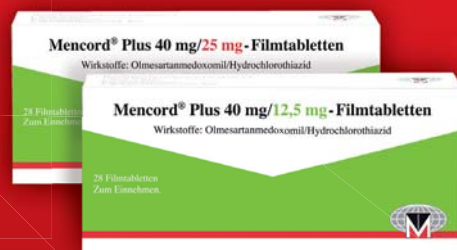
Für diese attraktive und anspruchsvolle Position suchen wir einen Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie, der alle modernen invasiven und nicht-invasiven Diagnose-, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der modernen Kardiologie inkl. Akut-PTCA beherrscht und über Erfahrung aus der Akut-Kardiologie in Kliniken mit Zentrumsfunktion verfügt. Sie sind promoviert und eventuell auch habilitiert. Ihr Arbeitsumfeld ist charakterisiert durch schlanke und flexible Arbeitsstrukturen, was direkte Kommunikationswege und eine zügige Weiterentwicklung zur/zum Leitenden Ärztin/Leitenden Arzt unterstützt. Idealerweise verfügen Sie über einen professionellen oder privaten Bezug zur Region Basel. Ihre Muttersprache ist Deutsch und Sie verfügen bestenfalls über Französisch-Kenntnisse. Sie arbeiten eigeninitiativ, denken unternehmerisch, gehen Konflikte konstruktiv an und sind an einer spannenden Herausforderung mit hohem Einfluss innerhalb eines wachsenden Fachbereichs mit viel Potential interessiert, dann senden Sie uns bitte Ihre vollständigen Unterlagen (Lebenslauf, Foto und Zeugniskopien) an:

MPB Executive Search AG z. Hd. Herrn Helmut Zimmerli-Menzi und Herrn Nicolas Zoubek,
Kirschgartenstrasse 14, CH-4010 Basel. Telefon: +41 61 226 99 44, E-Mail: nicolas.zoubek@mpb.bs
Absolute Diskretion ist selbstverständlich.

Schwerpunktspital für
Magen-Darmleiden, Onkologie
und Stoffwechsel



Mencord[®] plus
Olmesartan + HCTZ



Fachkurzinformation siehe Seite 340

Ich kombiniere!

Um Ihnen das Kombinieren künftig noch individueller zu ermöglichen, hat Mencord[®] seine Dosierungspalette erweitert:

Mit Mencord[®] Plus 40 mg/12,5 mg und Mencord[®] Plus 40 mg/25 mg stehen Ihnen jetzt 2 weitere starke antihypertensive Kombinationspartner zur Verfügung.

7 Dosierungen auf einen Streich zur maßgeschneiderten Therapie Ihrer Patienten!

Buchbesprechung

■ The EAE Textbook of Echocardiography

Leda Galiuto (Editor-in-Chief), Luigi Badano, Kevin Fox, Rosa Sicari, Jose Luis Zamorano (Co-Editors). Oxford University Press, Oxford, 2011. 488 Seiten, 588 Abbildungen. ISBN 978-0-19-959963-9. Gebunden: £ 115,- (inkludiert: 6 Monate der Online-Ausgabe und eine DVD mit 140 Videos), Online-Ausgabe: £ 45,- für 12 Monate

Mit Spannung erwartet liegt nun das offizielle Echokardiographie-Lehrbuch der „European Association of Echocardiography“ (EAE), einer Teilorganisation der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, vor.

Das Projekt war ehrgeizig, die Erwartungen dementsprechend hoch: 50 Experten aus ganz Europa bildeten das Autorenteam. Der Text nimmt für sich in Anspruch, die neuesten europäischen Guidelines wiederzugeben sowie eine Grundlage für die strukturierte Ausbildung in Übereinstimmung mit den Zielen der Europäischen Gesellschaft zu sein, und wendet sich vor allem auch an jene, die sich auf die Europäische Echokardiographie-Prüfung vorbereiten.

Das Buch ist entsprechend den modernen Standards sehr gut ausgestattet, zusätzlich wird durch die beiliegende DVD mit Beispielloops teilweise dem Umstand Rechnung getragen, dass die Echokardiographie von bewegten Bildern „lebt“. Online wird mittels im Text integrierten Link direkt auf das entsprechende Video zugegriffen, offline muss man etwas unkomfortabler das im Text erwähnte Video aus einer Liste wählen. Wünschenswert wäre, dass die DVD auch eine digitale Version des Buchtextes beinhaltet, die den Komfort der Online-Version böte.

Konsequent genützt werden die Möglichkeiten einer beigelegten DVD auch in wichtigeren Belangen nicht: 140 Loops sind zur Illustration der gesamten Echokardiographie zu wenig. Einige Kapitel werden dadurch wesentlich bereichert (beispielsweise Kapitel 20 „Tumors and Masses“). Bei einigen Kapiteln ist weder online noch auf der DVD Videomaterial bereitgestellt (Kapitel 4, 8, 9, 12, 13, 14a, 14b, 15, 17, 19, 22). Ärgerlich ist in diesen Kapiteln der Verweis im Buch auf online verfügbares Material, das aber nicht vorhanden ist.

Das Videomaterial wirkt teilweise äußerst „schlampig“ zusammengestellt und wurde offenbar keinerlei Qualitätskontrolle unterzogen: So sind beispielsweise in Kapitel 16 („Endocarditis“) von 16 Videos 15 vertauscht! In Kapitel 18 („Cardiac involvement in systemic diseases“) wiederum findet sich Videomaterial, das wenig bis keinen Bezug zum Kapitelthema hat.

Vonseiten des Textes werden die hohen Ansprüche inhaltlich großteils erfüllt. Auch hier war aber offenbar die Qualitätskontrolle oberflächlich: Das Versprechen, in Übereinstimmung mit den aktuellen Guidelines zu sein, ist erwartungsgemäß überwiegend erfüllt, aber leider nicht vollständig: Als

Negativbeispiel muss das Kapitel 14c („Tricuspid and pulmonary valves“) gelten: Die Parameter, die für die Quantifizierung der Trikuspidalinsuffizienz angegeben werden, sind keineswegs guidelinekonform, quantitative Parameter für die Pulmonalklappeninsuffizienz fehlen überhaupt. Die Referenzliste dieses Kapitels enthält nur 4 rezente Literaturstellen aus den Jahren 2009 und 2010, auf die im April 2010 erschienenen (hervorragenden) europäischen Empfehlungen zur Evaluierung von Klappeninsuffizienzen wird nicht eingegangen.

Weniger drastisch, jedoch ärgerlich, sind eine Reihe weiterer Flüchtigkeitsfehler: So findet sich im Kapitel 10 („Left atrial function“) im Gegensatz zu den anderen Kapiteln trotz umfangreicher Literaturliste am Kapitelende im Text kein einziger Literaturverweis. Manche Bildlegenden sind offenbar nicht korrektur gelesen: „the inferior vena cava (IVC) is long, and ejection delayed“ – gemeint ist „Isovolumetric Contraction Time“ – für den Erfahrenen amüsant, für den Anfänger verwirrend.

Schmerzlich ist, dass zwar die aktuellen echokardiographischen Methoden und Parameter besprochen werden, der Text für den Anfänger als Anleitung zur exakten Durchführung von Messungen nicht empfohlen werden kann, weil zu wenig Augenmerk auf technische Details gelegt wird: Als Beispiel sei die Kontinuitätsgleichung zur Evaluierung der Aortenstenose angeführt: Der Leser erfährt weder in Kapitel 5 („Non-invasive haemodynamic assessment“), noch in Kapitel 14a („Aortic valve disease“), wie eine exakte Messung des „time velocity integrals“ des linksventrikulären Ausflusstraktes durchzuführen ist: Wie groß das „sample volume“ des gepulsten Dopplers sein soll, oder wie eine exakt zu vermessende Dopplerkurve aussehen soll: Das entsprechende Bildbeispiel (Abb. 14a. 8) zeigt ein Dopplerprofil, das mit seiner unscharfen Begrenzung für eine Messung definitiv ungeeignet ist (vielmehr ein Beispiel dafür ist, wie man nicht messen soll). Leider findet man unter den Bildbeispielen viele solcher „nicht lehrbuchmäßigen“ Messungen.

Dass diese Kritik berechtigt ist, zeigt der Vergleich mit bereits etablierten Echokardiographie-Lehrbüchern: „The Echo Manual“ (Jae K. Oh, Lippincott Williams & Wilkins 2006), „Feigenbaums Echocardiography“ (William F. Armstrong, Lippincott Williams & Wilkins 2009), und das „Textbook of Clinical Echocardiography“ (Catherine M. Otto, W. B. Saunders 2009) sind jeweils hervorragende Texte, die diese Mängel nicht aufweisen.

Dennoch: Der Text ist klar gegliedert, spiegelt den aktuellen Stand der Echokardiographie wider und ist insgesamt flüssig und informativ zu lesen. Die Autoren sind führende Experten auf dem Gebiet der Echokardiographie, was auch bis auf die erwähnten Kritikpunkte spürbar ist. Es sollte in keinem Echokardiographielabor fehlen, die oben erwähnten Konkurrenzpublikationen allerdings noch weniger.

F. Glaser, Krems

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Thomas Reiberger

■ Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Lancet 2010; 376: 1658–69.

LDL-Cholesterin ist ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit. Mehrere große randomisierte Studien konnten eine Reduktion des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis durch eine Therapie mit einem Statin vs. Placebo zeigen. Die Risikoreduktion war umso größer, je mehr das LDL-Cholesterin gesenkt werden konnte. Diese Studien legen nahe, dass eine intensivere LDL-Cholesterinsenkung ein geringeres Risiko für vaskuläre Ereignisse bewirkt. Bedenken hinsichtlich einer Hochdosis-Statintherapie bleiben, berücksichtigt man das bekannte Risiko für eine Rhabdomyolyse sowie für eine Hepatotoxizität.

Die vorliegende Studie evaluiert die Effektivität und Sicherheit einer Hochdosis-Statintherapie innerhalb von 2 Therapiearmen mit jeweils 80 mg/d Simvastatin vs. 20 mg/d Simvastatin.

In diese Studie wurden 12.064 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren eingeschlossen, bei denen in der Anamnese ein Myokardinfarkt vorlag und die somit eine Indikation für eine Statintherapie hatten.

Nach doppelblinder Randomisierung in einen der beiden Studienarme konnte in der Hochdosis-Statin- (80 mg Simvastatin-) Gruppe eine um 0,35 mmol/L (= um 13,5 mg/dL) stärkere Senkung des LDL-Cholesterins sowie eine um 0,15 mmol/L (= um 13,1 mg/dL) stärkere Senkung der Triglyzeride erreicht werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten eines großen vaskulären Ereignisses (koronarer Tod, Myokardinfarkt, Insult, Notwendigkeit einer arteriellen Rekanalisation). Diesbezüglich konnte eine 6%ige, allerdings nicht-signifikante (Risk Ratio 0,94; 95 %-CI: 0,88–1,01; $p = 0,10$) Risikoreduktion im 80 mg Simvastatin-Arm erreicht werden. Weiters traten im Hochdosis-Simvastatin-Arm weniger koronare Ereignisse (4 %), weniger Insulte (9 %) und nicht-koronare Revaskularisationen auf (23 %), alle Ergebnisse zeigten jedoch keine statistische Signifikanz. Kein Unterschied konnte in der Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen, vaskulär bedingten sowie nicht-vaskulär bedingten Todesfällen festgestellt werden.

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 6,7 Jahre. Nach 84 Monaten zeigte sich eine etwas höhere Compliance im Hochdosis-Statinarm (77 % vs. 69 %). Der Grund hierfür war, dass viele Patienten im 20-mg-Simvastatinarm aufgrund des anhaltend zu hohen Cholesterinspiegels auf ein anderes

Statin wechselten. Im Vergleich dazu beendeten im 80-mg-Simvastatinarm etwas mehr Patienten aufgrund einer Myopathie die Studienteilnahme.

Als Nebenwirkungen traten in der 80-mg-Simvastatingruppe signifikant häufiger Muskelschmerzen (43,5 % vs. 41,6 %) und eine Erhöhung der Kreatinkinase (RR 26,2) vor allem im ersten Jahr auf. Dieses Risiko war am häufigsten, wenn der Proband zusätzlich Amiodaron einnahm. Eine Rhabdomyolyse trat bei 7 Probanden im 80-mg-Simvastatinarm verglichen mit keinem Probanden im 20-mg-Simvastatinarm auf. Eine Variation in dem Gen SLCO1B1 war hier mit einem hohen Risiko für eine Myopathie assoziiert. Bei über 60 % der Myopathiefälle konnte diese Genvariation nachgewiesen werden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann durch eine weitere Senkung des LDL-Cholesterins um 0,35 mmol/L (= um 13,5 mg/dL) durch 80 mg/d Simvastatin eine tendenzielle Reduktion von großen vaskulären Ereignissen erreicht werden. Das ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Myopathie verbunden. Die Autoren schließen daraus, dass für Patienten mit einem erhöhten Risiko für große vaskuläre Ereignisse, deren LDL-Cholesterin suffizient gesenkt werden sollte, andere Therapieregime in Betracht gezogen werden sollten, um das Risiko für die Entwicklung einer Myopathie zu reduzieren.

■ Kommentar des Experten

FDA warnt vor Hochdosistherapie mit Simvastatin

Simvastatin ist das meist verschriebene Statin in Österreich. Jüngste Daten haben Zweifel an der Sicherheit des Medikaments in höherer Dosierung ergeben und die amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) dazu veranlasst, die Anwendung von simvastatinhaltigen Präparaten einzuschränken [1].

Statine einschließlich Simvastatin haben ihre hervorragende Wirksamkeit in zahlreichen hochqualitativen Studien dargelegt. Die Notwendigkeit der LDL-Cholesterin-Zielwert-erreichung zur Verhinderung von tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko bestimmt die Intensität der Therapie. Wenn Zielwerte in der Standarddosis nicht erreicht werden, gibt es die Möglichkeit, die Dosierung zu steigern oder auf ein höher potentes Statin zu wechseln, wobei man bei einer Dosisverdoppelung mit einer zusätzlichen Senkung des LDL-Cholesterins um 6 % rechnen kann.

Ob durch die Erhöhung der Dosis von Simvastatin von 20 mg auf 80 mg auch wirklich eine Reduktion wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse möglich ist, war Gegenstand der „Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)“ [2], die Ende 2010 in The Lancet publiziert wurde. Der primäre Endpunkt wurde – bei vermehrter nicht-studienprotokollkonformer Statintherapie

im Niedrigdosisarm – um 6 % reduziert, was keiner signifikanten Änderung entsprach.

Beachtenswert waren in der SEARCH-Studie allerdings Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse, welche unter der 80-mg-Dosis dramatisch anstiegen. Bei 52 Patienten (0,9 %) in der 80-mg-Gruppe, aber nur bei 1 Patienten (0,02 %) in der 20-mg-Gruppe kam es zu einer Myopathie, gemäß FDA definiert als unerklärliche Muskelschwäche oder -schmerzen mit einer ≥ 10 -fachen CK-Erhöhung des oberen Normalwertes (d. h. ca. ≥ 1800 U/l). 22 Patienten (0,4 %) in der 80-mg-Gruppe erlitten sogar eine Rhabdomyolyse, definiert als unerklärliche Muskelschwäche oder -schmerzen mit einem ≥ 40 -fachen CK-Anstieg des oberen Normalwertes, während in der 20-mg-Gruppe kein solcher Fall auftrat. Das Risiko für das Auftreten von Myopathien war am höchsten im ersten Jahr der Behandlung, bei höherem Alter, weiblichem Geschlecht und bei Vorhandensein eines genetischen Markers im SLCO1B1-Gen, das für die Aufnahme von Statinen in die Leberzellen verantwortlich ist.

Diese Daten nahm die FDA für die Empfehlung zum Anlass, keine weiteren Patienten auf 80-mg-Simvastatin einzustellen und nur solche Patienten auf dieser Dosis zu belassen, die diese Behandlung ohne Anzeichen von Muskeltoxizität bereits 12 Monate vertragen. In den Fällen, wo Patienten unter geringerer Simvastatindosis die Zielwerte nicht erreichen, wird die Umstellung auf höher potente Statine (Rosuvastatin, Atorvastatin) angeraten.

Medikamenten-Wechselwirkungen fördern das Auftreten von Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse. Simvastatin wird wie Atorvastatin vornehmlich über das für Interaktionen bekannte CYP3A4-System abgebaut. Eine Prüfung der Komedikation ist daher bei beiden Medikamenten unbedingt erforderlich und die gemeinsame Verabreichung z. B. mit Azol-Antimykotika und Makroliden kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil, Diltiazem und Amiodaron darf eine Simvastatin-Tagesdosis von 10 mg, bei Gabe von Amlodipin und Ranolazin eine Dosis von 20 mg nicht überschritten werden. Die gemeinsame Gabe der genannten Medikamente mit Atorvastatin führt zu einer erhöhten Statin-Exposition und ist bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Literatur:

1. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury, Safety Announcement, 06-08-2011, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm#sa>
2. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–69.

ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, Wien

Mit freundlicher Unterstützung von
AstraZeneca Österreich GmbH

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 325

Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:* Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:* Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:* MacrogolPolyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:* Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.) • Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen • Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) • Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** Juni 2011

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 337

Mencord Plus 20 mg/12,5 mg-Filmtabletten, Mencord Plus 20 mg/25 mg-Filmtabletten, Mencord Plus 40 mg/12,5 mg-Filmtabletten, Mencord Plus 40 mg/25 mg-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *(Beide Dosierungen)* **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Film-Überzug:** Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** *Mencord Plus 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg-Filmtabletten:* Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixe Kombination von Mencord Plus ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. *Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg-Filmtabletten:* Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixen Kombinationen Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** *Mencord Plus 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg-Filmtabletten:* Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist). Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. *Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg-Filmtabletten:* Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist), eingeschränkte Nierenfunktion, therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie, mittelschwer und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA08 **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Mencord Plus wird unter der Lizenz von Daiichi Sankyo Europe GmbH vermarktet. Stand der Information:** *Mencord Plus 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg-Filmtabletten:* November 2009. *Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg-Filmtabletten:* Dezember 2009

PRADAXA® BEI VORHOFFLIMMERN*

EINFACH EFFEKTIVE SCHLAGANFALL PRÄVENTION

PRADAXA®

150 mg 2x täglich

Orale Gerinnungshemmung mit
ÜBERLEGENER WIRKSAMKEIT
vs. einem Vitamin-K-Antagonisten¹

* Details siehe Fachkurzinformation

1. Connolly SJ et al. NEJM 2009;361:1139-1151;NEJM 2010;363:1875-1876

Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Pradaxa 110 mg Hartkapseln enthalten 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln enthalten 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Darüber hinaus hemmt Dabigatran sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Liste der sonstigen Bestandteile: Die sonstigen Bestandteile sind Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum und Hypromellose. Die Kapselhülle enthält Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigokarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose und gereinigtes Wasser. Die schwarze Druckfarbe enthält Schellack, Butan-1-ol, 2-Propanol, Ethanol vergällt (mit Aceton, Methanol und Acetylacetat), Eisen(II,III)-oxid (E 172), gereinigtes Wasser und Propylenglycol. Anwendungsgebiete: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, $\geq$ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter $\geq$ 75 Jahre, Alter $\geq$ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, $\geq$ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter $\geq$ 75 Jahre, Alter $\geq$ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min), Akute, klinisch relevante Blutung, Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase, Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus. INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. PX 046/ 04.08.2011

Bahnbrechende Therapie: Pradaxa® (Dabigatranetexilat) als erster neuartiger Wirkstoff seit 50 Jahren für eine effektivere Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern in Europa zugelassen

Die Europäische Kommission hat im Juli 2011 den bahnbrechenden oralen Gerinnungshemmer Pradaxa® [1] (Dabigatranetexilat [2]) von Boehringer Ingelheim für die Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko zugelassen. Durch diese Erweiterung der Zulassung in der Europäischen Union (EU) erhalten Millionen europäische Patienten mit Vorhofflimmern erstmals seit über 50 Jahren Zugang zu einer neuen Therapie zur Prävention von Schlaganfällen aufgrund von Vorhofflimmern, die effektiv und anwendungsfreundlich ist [3, 4] und ein gutes Sicherheitsprofil gezeigt hat.

Die Europäische Kommission hat Dabigatranetexilat in der EU zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren zugelassen. Die Standarddosierung von Dabigatranetexilat beträgt 150 mg 2× tägl. Die Dosis von 110 mg 2× tägl. wird für ältere Patienten ab 80 Jahren und für Patienten, die gleichzeitig zu Dabigatranetexilat den Kalziumantagonisten Verapamil erhalten, empfohlen. Außerdem kann sie für bestimmte Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden.

Dabigatranetexilat ist bereits seit 2008 in der EU für die Primärprophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen. Die neue Erweiterung der Zulassung in der EU um die Indikation der Schlaganfallprävention bei Risikopatienten mit Vorhofflimmern kommentierte **Prof. Gregory Lip**, Professor für kardiovaskuläre Medizin am Centre

for Cardiovascular Sciences der Universität Birmingham: „Die Zulassung von Dabigatranetexilat in Europa ist ein entscheidender Fortschritt für die Behandlung dieser Patienten. In den letzten 50 Jahren haben Ärzte auf der ganzen Welt auf eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten gewartet.“

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie der langjährige Therapiestandard Warfarin oder das in Österreich vorrangig eingesetzte Phenprocoumon (Marcoumar®) sind zwar sehr wirksam, weisen jedoch eine Reihe von Einschränkungen auf. Insbesondere das erforderliche häufige Gerinnungsmonitoring und die zahlreichen Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln. „Dadurch erhält nur etwa die Hälfte der geeigneten Patienten tatsächlich eine VKA-Therapie und weniger als die Hälfte dieser Patienten kann dauerhaft innerhalb des gewünschten engen therapeutischen Fensters eingestellt werden,“ so Prof. Lip weiter.

Trudie Lobban, CEO der Atrial Fibrillation Association ergänzte: „Vorhofflimmern erhöht das Risiko für Schlaganfälle um das 5-Fache und führt dazu, dass jährlich bis zu 3 Millionen Menschen weltweit einen durch Vorhofflimmern bedingten Schlaganfall erleiden. Durch Vorhofflimmern bedingte Schlaganfälle sind besonders schwerwiegend und führen häufiger zu bleibenden Behinderungen. Etwa die Hälfte der Betroffenen verstirbt innerhalb eines Jahres nach dem Schlaganfall.“

Die Zulassung von Dabigatranetexilat zur Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern beruht auf den bahnbrechenden Ergebnissen der RE-LY®-Studie, die mit über 18.000 Patienten eine der bisher größten interventionellen Studien zum Vorhofflimmern ist. Die RE-LY®-Studie wurde im PROBE-Design (prospektive, randomisierte Studie mit verblindeter Endpunktauswertung) durchgeführt und verglich 2 fixe Dosierungen des oralen direkten Thrombininhibitors Dabigatranetexilat

(110 mg und 150 mg je 2× tägl.), die verblindet gegeben wurden, mit nicht-verblindetem Warfarin [3–5].

Dabigatranetexilat 150 mg 2× tägl. ist der einzige neuartige, orale und zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern in Europa zugelassene Gerinnungshemmer, dessen Überlegenheit gegenüber gut kontrolliertem Warfarin (mediane Zeit im therapeutischen Bereich/TTR 67 %) nachgewiesen wurde [5]. Dabigatranetexilat 150 mg 2× tägl. senkte das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien im Vergleich zu gut kontrolliertem Warfarin signifikant um 35 %. Außerdem reduzierte Dabigatranetexilat 150 mg 2× tägl. das Risiko für intrakranielle Blutungen signifikant um 59 %, sowie die vaskulär bedingte Mortalität signifikant um 15 % [3, 4]. Dabigatranetexilat 110 mg 2× tägl. reduzierte das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien ebenso wirksam wie Warfarin, bei gleichzeitig signifikant weniger Blutungen.

Dr. Stuart Connolly, Co-Principal Investigator der RE-LY®-Studie, Direktor der Division of Cardiology an der McMaster University und Mitglied des Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Kanada, ergänzte: „Die Studienergebnisse der bahnbrechenden RE-LY®-Studie belegen auch, dass Dabigatranetexilat zur Prävention von Schlaganfällen eine zuverlässige Wirksamkeit bei den verschiedensten Patientengruppen mit Vorhofflimmern aufweist, unabhängig von Alter, Geschlecht, Schlaganfallrisiko, Form des Vorhofflimmerns, vorangegangenen Schlaganfall und Begleiterkrankungen wie Hypertonie und Diabetes.“

Außerhalb der EU wurde Dabigatranetexilat bereits in den USA, Kanada, Japan, Australien und mehreren anderen Ländern auf 4 Kontinenten zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern zugelassen [1, 6–9]. 2008 erhielt Dabigatranetexilat die Zulassung in der EU zur Primärprophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei

Erwachsenen nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz.

„Die Zulassung von Dabigatranetexilat in Europa ist ein wichtiger Meilenstein in der Geschichte von Boehringer Ingelheim und auch in dem fortgesetzten Bemühen um eine verbesserte Prävention von Schlaganfällen, eine Erkrankung mit einem weiterhin erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf“, sagte **Prof. DDr. Andreas Barner**, Sprecher der Unternehmensleitung von Boehringer Ingelheim. „Sie ist das Ergebnis von fast 20 Jahren innovativer Forschung und Entwicklung durch unsere Wissenschaftler. Wir werden jetzt sicherstellen, dass diese bahnbrechende neue Thera-

pie allen Ärzten und Patienten mit Vorhofflimmern in ganz Europa so schnell wie möglich zur Verfügung steht.“

Literatur:

1. Pradaxa® Fachinformation
2. Di Nisio M, et al. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028–40.
3. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY® trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
5. FDA Advisory Committee Briefing Document, September 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>.
6. U.S. Food and Drug Administration – Pradaxa® Prescribing Information. Oct 19th, 2010.
7. Health Canada – PRADAX™ Product Monograph. Oct 26th, 2010.

8. Pradaxa® product information, January 2011, Japan.

9. Pradaxa®, Australian Product information, approved April 29th, 2011.

Weitere Informationen:



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Mag. Karin Lichtenecker

A-1120 Wien

Dr.-Boehringer-Gasse 5–11

E-Mail:

karin.lichtenecker@boehringer-ingelheim.com

Neue Daten bestätigen die überlegene Blutdrucksenkung bei Diabetes-Patienten durch Twynsta® im Vergleich zur Amlodipin-Monotherapie

Das Antihypertensivum Twynsta®, die Fixkombination aus dem Angiotensin-Rezeptorblocker Telmisartan und dem Kalziumantagonisten Amlodipin, zeigte bei Hypertonikern mit Diabetes, welche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, folgende Ergebnisse im Vergleich zu einer Amlodipin-Monotherapie:

- Überlegene Blutdrucksenkung, die erforderlich ist, damit Patienten mit zusätzlichem Risiko ihre Zielwerte erreichen [1].
- Eine stärkere und zuverlässige Blutdrucksenkung über volle 24 Stunden, wobei mehr Patienten ihren Zielblutdruck erreichen [1].
- Einen schnellen Wirkungseintritt mit überlegener Blutdrucksenkung bereits nach einer Woche Behandlung [1].

Neue Daten belegen, dass Twynsta®, die 1x/d einzunehmende Fixkombination aus dem Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) Telmisartan 80 mg und dem Kalziumantagonisten Amlodipin 10 mg, zu einer sofortigen und sehr effektiven Blutdrucksenkung bei Hypertonikern mit Diabetes führt. Die Ergebnisse der TEAMSTA-Diabetes-Studie, die auf der 21. Jahrestagung der „European

Society of Hypertension“ (ESH) in Mailand vorgestellt wurden, bestätigen erneut, dass Twynsta® bei Patienten mit Hypertonie und einem zusätzlichen Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, die häufig schwierig zu behandeln sind, eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung ermöglicht als Amlodipin alleine [1].

„Bluthochdruck ist bei Diabetikern sehr verbreitet und diese Patienten haben ein wesentlich höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder Herzinfarkt“, sagte der Erstautor der TEAMSTA-Diabetes-Studie, **Dr. Arya M. Sharma**, Professor der Medizin und Inhaber des Lehrstuhls für Adipositasforschung und -behandlung an der University of Alberta, Kanada.

„Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Twynsta® bei diesen Patienten den Blutdruck signifikant senkt und ihnen hilft, ihre optimalen Blutdruckwerte über volle 24 Stunden zu erreichen. Außerdem kann die Fixkombination aus Telmisartan und Amlodipin auch die Tablettenlast der Patienten reduzieren, die wegen Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes meist mehrere Therapien gleichzeitig benötigen.“

Twynsta® ist eine Kombination aus den am längsten wirkenden Wirkstoffen der jeweiligen Substanzklassen. Die Studienergebnisse zeigen, dass > 71 % der Diabetiker mit Hypertonie (Blutdruck zu Studienbeginn 161/91 mmHg), die mit Twynsta® behandelt wurden, das

in der Studie definierte Blutdruckziel (< 140/90 mmHg) und > 50 % das durch ambulantes Blutdruckmonitoring gemessene 24-h-Blutdruckziel (< 130/80 mmHg) erreichten. Bei den Patienten unter einer Amlodipin-Monotherapie erreichten 54 % bzw. 39 % diese Blutdruckziele [1]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei adipösen Patienten beobachtet (BMI ≥ 30 kg/m²), die die größte Subpopulation (ca. 57 %) in der TEAMSTA-Diabetes-Studie bildeten [2]. Zahlreiche Studien belegten, dass < 40 % der Patienten mit Hypertonie ihren optimalen Blutdruck mit nur einem Wirkstoff erreichen [3]. Diese Zahl ist bei Patienten, die gleichzeitig unter Adipositas oder Diabetes leiden, noch niedriger [3].

Die Daten der TEAMSTA-Diabetes-Studie bestätigen die Ergebnisse aus einer vorherigen Subanalyse der Studie mit faktoriellem Design, wonach 87 % der Patienten mit Diabetes und 81 % der Patienten mit Adipositas, die mit Twynsta® behandelt wurden, das studiendefinierte Blutdruckziel von < 140/90 mmHg erreichten [4–6]. Sie untermauern die bisherigen Daten zu Twynsta®, die durchgängige Blutdrucksenkungen bei allen Hypertonie-Schweregraden (leicht bis schwer) zeigen. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie [7] wurde der systolische Blutdruck um bis zu 50 mmHg gesenkt. Diese Daten belegen die Wirksamkeit von Twynsta® bei Patienten mit höherem kardiovaskulärem Risiko, bei de-

nen das Erreichen optimaler Blutdruckwerte oft problematisch ist.

Den Forschungsergebnissen zufolge erzielt eine Behandlung mit Twynsta® bei Patienten mit Hypertonie innerhalb von 2 Wochen nach Therapiebeginn bis zu 80 % der maximalen Blutdrucksenkung und zeigt dabei einen sofortigen Wirkungseintritt und eine effektive Blutdrucksenkung [7].

Studienergebnisse

Folgende Ergebnisse wurden für die Kombinationstherapie gegenüber einer Amlodipin-Monotherapie gezeigt [1]:

- Signifikant stärkere mittlere systolische Blutdruckreduktion nach 8 Wochen (–29 vs. –22,9 mmHg; $p < 0,0001$).
- Signifikant stärkere mittlere systolische Blutdruckreduktion bereits in Woche 1 (–17,5 vs. –12,6 mmHg; $p < 0,0001$), die während der gesamten Studie beibehalten wurde.
- Durchgängig höhere Zielraten bei Blutdruckmessung unter Praxisbedingungen ($< 140/90$ mmHg) und hinsichtlich des systolischen Blutdrucks (< 140 mmHg) von 71,4 % und 73,2 % gegenüber 53,8 % bzw. 56,8 %.
- Stärkere Senkungen über 24 Stunden bei ambulantem Blutdruckmonitoring (SBD: –16,5 vs. –11,1 mmHg; $p = 0,0044$) und durchgängig höhere 24-h-Blutdruckzielraten ($< 130/80$ mmHg; 52,9 % vs. 39,1 %).

- Eine sichere und gut verträgliche Behandlungsoption mit weniger therapiebedingten unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen

Professor Klaus Dugi, Corporate Senior Vice President Medicine, Boehringer Ingelheim, kommentierte: „Twynsta® kombiniert die robuste Evidenzbasis von Telmisartan und Amlodipin im Hinblick auf die kardiovaskulären Outcomes. Diese neuesten Ergebnisse unterstützen die bisherigen Daten zu Twynsta®, nach denen die Fixkombination eine wertvolle Therapieoption für Hypertoniker ist, insbesondere für Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Adipositas.“

Twynsta® enthält Telmisartan, den einzigen ARB mit einer umfassenden Indikation für die kardiovaskuläre Prävention, unabhängig vom Blutdruck [8].

Twynsta®-Tabletten sind in Österreich seit 1. Mai 2011 zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen im grünen Bereich des Erstattungskodex gelistet und stehen somit für die freie Verschreibung zur Verfügung, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden (IND).

Literatur:

1. Sharma AM, Bakris G, Littlejohn TW, et al. Single-pill combination of telmisartan 80mg/amlodipine 10mg provides superior blood pressure reductions to amlodipine in added risk hypertensive patients. TEAMSTA Diabetes Study. J Hypertension 2011; 29 (e-Suppl A): e99.
2. Sharma AM, Bakris G, Littlejohn TW, et al. Single-pill combination of telmisartan 80mg/amlo-

dipine 10mg provides superior blood pressure reductions to amlodipine in added risk hypertensive patients: sub-analysis of the obese patients in the TEAMSTA Diabetes Study. J Hypertension 2011; 29 (e-Suppl A): e279.

3. Dickerson JE, Hingsrani AO, Ashby MJ, et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet 1999; 353: 2008–13.

4. Littlejohn TW, Ruilope LM, Raskin P, et al. Telmisartan in combination with amlodipine provides a highly effective and well tolerated treatment option for hypertensive patients with diabetes: sub-analysis from a factorial design study. Abstract: 19th European Meeting on Hypertension (ESH), Milano, Italy, June 12–16, 2009.

5. Littlejohn TW, Ruilope LM, Chrysant SG, et al. Telmisartan in combination with amlodipine in obese patients with hypertension: sub-analysis from a factorial design study. Abstract: American Society of Hypertension 24th Annual Scientific Meeting and Exposition, San Francisco, USA, May 6–9, 2009.

6. Oigman W, Neves MF, Gismondi R. Combination of telmisartan plus amlodipine in the treatment of hypertension: review of results. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8: 1509–17.

7. Neutel JM, Mancia G, Black HR, et al. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood pressure reductions in patients with severe hypertension: TEAMSTA Severe HTN Study. Poster: 20th European Meeting on Hypertension, Oslo, Norway, June 18–21, 2010.

8. Micardis Summary of Product Characteristics.

Weitere Informationen:



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Mag. Inge Homolka

A-1120 Wien, Dr.-Boehringer-Gasse 5–11

E-Mail: ingeborg.homolka@

boehringer-ingelheim.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

TWYNSTA 40 mg/5 mg-Tabletten; TWYNSTA 40 mg/10 mg-Tabletten; TWYNSTA 80 mg/5 mg-Tabletten; TWYNSTA 80 mg/10 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: TWYNSTA 40 mg/5 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420). TWYNSTA 40 mg/10 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420). TWYNSTA 80 mg/5 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 337,28 mg Sorbitol (E420). TWYNSTA 80 mg/10 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 337,28 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)oxid (E172), Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420). Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen: **Erweiterung der Therapie:** TWYNSTA ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Vereinfachung der Therapie:** Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen TWYNSTA Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile; – zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel; – obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion; – Schock (einschließlich kardiogener Schock); – schwere Hypotonie; – linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose); – hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

TWYNSTA® – 1x täglich:

Die kraftvolle ausdauernde 24h Blutdrucksenkung
für Ihre kardiovaskulären Risikopatienten!



TWY 002/15.02.2011

- Kraftvolle RR-Senkung bis zu 50 mmHg zur Risikoreduktion^{1,2}
- Zuverlässige 24h Wirksamkeit³
- Deutlich weniger periphere Ödeme^{1,4}

1. Littlejohn et al. J Clin Hypertens. 2009;11:207-213. 2. Neutel et al. ASH 2010 poster presentation (LB-PO-10).
3. White et al. Blood Press Monit. 2010;Vol.15: 205-212. 4. Boehringer Ingelheim, data on file, Studie 1235.1.



Ein ideales Beratungswerkzeug hilft KHK-Patienten auf dem Weg zu einem fettbewussten Essverhalten

Ernährungsumstellung leicht gemacht

Essen macht Freude und ist wichtig im Leben aller Menschen. Niemand möchte auf kulinarische Gaumenfreuden verzichten – so auch nicht Patienten mit Fettstoffwechselstörungen. Es fällt vielen schwer, ihre lieb gewordenen Ernährungsgewohnheiten nach ärztlichen Empfehlungen umzustellen. Meist fehlt auch die nötige Zeit für ein ausführliches Beratungsgespräch.

Fettaufnahme im Internet selbst testen

Seit Kurzem kann jeder auf der Seite www.mein-fettrechner.com kostenlos sein eigenes Essverhalten analysieren. Der interaktive Fettrechner hilft, die tägliche Kalorien- und Fettaufnahme auf Basis der zugeführten Speisen und Getränke einzuschätzen. Die Ergebnisse werden anschaulich dargestellt und mit den aktuellen Empfehlungen der DACH-Referenzwerte 2000 verglichen.

Schrittweise Anleitung erleichtert die Anwendung

Nach Eingabe von Alter und Geschlecht auf der Startseite wird alles eingetragen, was tagsüber gegessen und getrunken wurde. Um das zu erleichtern, zeigt der Fettrechner einige typischerweise zum Frühstück, Mittagessen, Abendessen und als Snack verzehrte Gerichte. Per Mausklick kann der User diese schnell und einfach auswählen. Es ist auch möglich, einzelne Bestandteile der vorgeschlagenen Gerichte zu entfernen, hinzuzufügen oder auszutauschen. Dazu stehen viele Lebensmittel, übersichtlich in Gruppen sortiert, zur Verfügung. Aus diesen Lebensmitteln können Gerichte auch ganz neu zusammenge-

stellt werden, um bestmöglich das widerzuspiegeln, was tatsächlich gegessen wurde.

Ergebnisse und Tipps auf einen Mausklick

Bereits während der Auswahl der Gerichte und Lebensmittel wird angezeigt, wie viel lebenswichtige und gesättigte Fettsäuren sowie Kalorien dadurch aufgenommen werden. Die Darstellung zeigt einen Vergleich mit der empfohlenen Aufnahme. Ein Mausklick auf „Ergebnisse und Tipps“ führt zu einer ausführlicheren Auswertung, inklusive Tipps zur Verbesserung der Fettsäurebilanz.

Praxisnahe und anschaulich

Ein großer Pluspunkt dieses Fettrechners ist seine anschauliche Darstellung

und die praxisnahen Beispiele. Alle Lebensmittel sind durch Fotos abgebildet und in Portionsgrößen bzw. Haushaltsmengen zur Auswahl gestellt. Diese können ebenfalls variiert werden, je nachdem, ob mehr oder weniger als eine Einheit gegessen wird.

Moderne Beratung, die mit der Zeit geht

Der Fettrechner eignet sich für das ärztliche Gespräch genauso wie zum selbstständigen Ausprobieren zu Hause. Er ist ohne Anmeldung im Internet zugänglich und kostenfrei nutzbar.

Nähere Informationen:

Unilever Wissenschaftsdienst
Mag. Bernadette Arnoldner
Ernährungswissenschaftlerin
E-Mail:

bernadette.arnoldner@unilever.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der dritten Umschlagseite

Procoralan 5 mg Filmtabletten | Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil: 63,91 mg Lactose-Monohydrat. Procoralan 7,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil: 61,215 mg Lactose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Kern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Tablettenfilm:** Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert: bei Patienten mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1), Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung, Kardiogener Schock, Akuter Myokardinfarkt, Schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg), Schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA Block, Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III-IV, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, Instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades, Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin *per os*, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir,) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2), Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB17. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



FETT IST NICHT GLEICH FETT!

www.mein-fettrechner.com



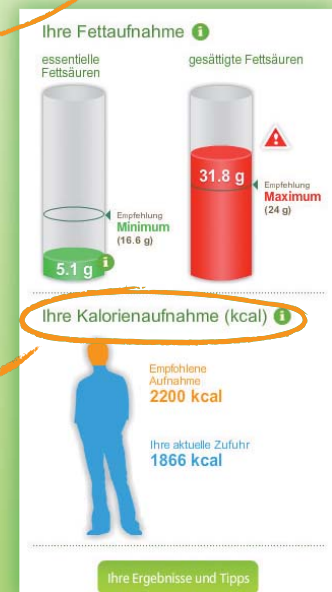
Das ideale Beratungswerkzeug für Ihren Praxisalltag!

Einfach und kostenlos – der interaktive Fettrechner kann kostenlos ohne Anmeldung und mit geringem Zeitaufwand von jedem User bedient werden.

Hilfreich – der Fettrechner eignet sich für die Beratung in der Praxis genauso wie zum selbständigen Ausprobieren zu Hause.

Anschaulich – alle Lebensmittel werden durch Fotos veranschaulicht, die Auswertung in Form von Säulendiagrammen den Empfehlungen gegenüber gestellt.

Praktisch – die tägliche Kalorien- und Fettaufnahme kann gut eingeschätzt werden.



www.mein-fettrechner.com – Der erste Schritt zu einem gesünderen Essverhalten.

Eine sinnvolle Ergänzung der Produktpalette

Alles aus einer Hand – Originale und Generika mit dem Pfizer plus

Bei Pfizer ist man bestrebt, die Präparate entlang des gesamten Produktlebenszyklus, also auch nach Patentablauf, optimal zu betreuen. Pfizer möchte seinen Kunden eine möglichst breite und vielfältige Produktpalette aus einer Hand anbieten. Neben innovativen Pfizer-Originalpräparaten besteht für den Arzt durch die Pfizer-Generika auch die Möglichkeit, bewährte Substanzen in der gewohnten Originalqualität zu einem ökonomischen Preis verschreiben zu können. Einen relevanten Anteil des hierdurch erwirtschafteten Gewinns investiert Pfizer wieder in Forschung und Entwicklung neuer Medikamente (Abb. 1).

Patientensicherheit und Produktqualität haben bei Pfizer oberste Priorität. Ein strenges Qualitätssicherungssystem stellt

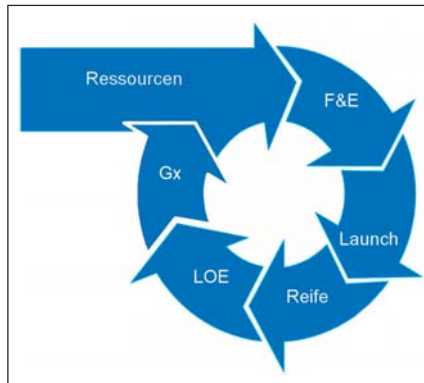


Abbildung 1: Ressourcen = Forschungsinvestitionen; F & E = Forschung und Entwicklung; Launch = Arzneimittel erstmalig am Markt verfügbar; Reife = Zeitraum in dem das Arzneimittel vermarktet wird; LOE = Loss of Exclusivity = Verlust des Patentschutzes; Gx = Mitbewerber dürfen Arzneimittel mit demselben Wirkstoff anbieten = Generika.

die Einhaltung aller Pfizer-internen und von den Behörden vorgeschriebenen Standards sicher. Zusätzlich zu den externen Kontrollen durch die Behörden gibt es bei Pfizer auch seit Langem einen etablierten mehrstufigen Prozess zur Evaluierung und Qualifizierung externer Lieferanten.

Die durch jahrzehntelange Erfahrung in der Produktion und im weltweiten Vertrieb von Medikamenten erworbene Kompetenz nutzt Pfizer nun auch für den Vertrieb zusätzlicher generischer Moleküle. Seit 01. Juli 2011 sind Finasterid Pfizer®, Simvastatin Pfizer® und Losartan Pfizer® in Österreich erhältlich.

Bis Ende 2011 sollen in Österreich noch Carvedilol Pfizer® und Metformin Pfizer® in der grünen Box verfügbar sein. Pfizer hatte von keinem dieser Präparate ein Original am Markt.

Bis 2013 sind bis zu 40 weitere Moleküle aus verschiedensten Therapiegebieten geplant, die das bestehende Produktportfolio erweitern sollen.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
Dkfm. Markus Arnold
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: markus.arnold@pfizer.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Hypotrit 5 mg/ml – Injektionslösung. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 ml enthält 5,47 mg Urapidilhydrochlorid (entspricht 5 mg Urapidil). Sonstige Bestandteile: siehe unter 6.1 **Anwendungsgebiete:** Hypertensive Krise; schwere, schwerste und therapieresistente Formen der Hypertonie; kontrollierte intra- und/oder postoperative Blutdrucksenkung bei Hypertonien oder Blutdruckkrisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Präparates; Aortenisthmusstenose; arteriovenöser Shunt. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Zulassungsinhaber und Hersteller: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach. Sonstige Bestandteile: Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat, 2H₂O, Natriumdihydrogenphosphat, 2H₂O, Salzsäure 10%, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sowie betreffend die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 333

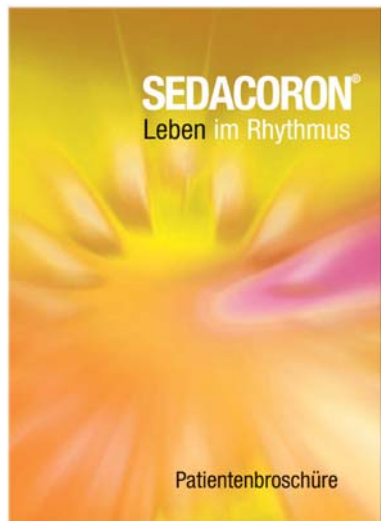
Sedacoron, 150 mg-Konzentrat zur Infusionsbereitung. Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid (= 50 mg/ml). **Anwendungsgebiete:** Therapie und Prävention von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. • Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabiler Tachykardien: höhergradige Komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammerflimmern, rezidivierendes Kammerflimmern. • Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Amiodaron soll unter folgenden Umständen nicht verwendet werden: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Präparates. Schwere arterielle Hypotonie, drohendes Herzversagen, kardiovaskulärer Kollaps und Schock. Sinusbradykardie, alle Formen einer Leitungsverzögerung (sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung) einschließlich Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist. Schwere Schilddrüsenerkrankungen, Jodallergie, Lungenfibrose, schwere Leberparenchymschäden, gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern. **Hilfsstoffe:** Polysorbat 80, aqua ad injectionem.

Sedacoron, 200 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Therapie und Prävention von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. • Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabiler Tachykardien: höhergradige Komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammerflimmern, rezidivierendes Kammerflimmern. • Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. • Rhythmusstörungen im Kindesalter: Ventrikuläre Tachykardien, Supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflattern. **Gegenanzeigen:** Amiodaron soll unter folgenden Umständen nicht verwendet werden: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Präparates. Schwere arterielle Hypotonie, drohendes Herzversagen, kardiovaskulärer Kollaps und Schock. Sinusbradykardie, alle Formen einer Leitungsverzögerung (sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung) einschließlich Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist. Schwere Schilddrüsenerkrankungen, Jodallergie, Lungenfibrose, schwere Leberparenchymschäden, gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern. **Hilfsstoffe:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Zulassungsinhaber und Hersteller: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sowie betreffend die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Erstellt September 2010.

Neu: Patientenbroschüre „Vorhofflimmern und Sedacoron®“

Vorhofflimmern zählt zu den häufigsten Arrhythmien in der Bevölkerung und die Prävalenz steigt deutlich mit zunehmendem Alter. So ist in der Bevölkerungsgruppe der > 80-Jährigen beinahe jeder 10. von dieser Herzrhythmusstörung betroffen. Obwohl diese Herzrhythmusstörung so häufig vorkommt, sind allgemeinverständliche Informationen über die Volkskrankheit Vorhofflimmern rar.



Ziel dieser neuen Broschüre, die unter der wissenschaftlichen Leitung von **Prim. Doz. Dr. Andrea Podczeck-Schweighofer** und **Prim. Univ.-Doz. Ing. Dr. Gerhard Stark** erstellt wurde, ist es, umfassend über diese Rhythmusstörung zu informieren – patientengerecht und auf dem neuesten Stand der Forschung.

Es wird erklärt, was Betroffene über Arrhythmien wie Vorhofflimmern wissen sollten: Wie wird Vorhofflimmern diagnostiziert? Welche Gefahren birgt es? Was kann man tun, um das Schlaganfallrisiko zu senken? Wie wird Vorhofflimmern normalerweise behandelt, und welche neuen Therapien gibt es? Es werden die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten erläutert – von Antiarrhythmika über die Katheterablation bis zur chirurgischen Behandlung.

Die Patienteninformation umfasst auf 20 Seiten die folgenden Kapitel:

- Herz und Reizleitungssystem
- Vorhofflimmern
- Epidemiologie
- Folgen des Vorhofflimmerns
- Therapie des Vorhofflimmerns
- Sedacoron®
- Lifestyle, Prävention

Die Patientenbroschüre „Sedacoron® Leben im Rhythmus“ können Sie kostenfrei – bitte unter Angabe der gewünschten Stückzahl – bestellen.

Weitere Informationen:

SIGNATIS® pharma

Signatis Pharma GmbH
A-1130 Wien

Hietzinger Hauptstraße 80

Tel.: +43/(0)1/879 16 76-0

Fax: +43/(0)1/879 16 76-414

E-Mail: office@signatispharma.com

Hypotrit i.v. – Urapidil intensiv



Hypotrit i.v.
25 mg / 50 mg / 100 mg

**Bestimmt für die
Intensivanwendung**

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

SIGNATIS® pharma
office@signatispharma.com www.signatispharma.com

ESC-Kongress 2011

27.–31. August 2011, Paris

Hot Lines and Clinical Trials Updates:
Reports stehen online zur Verfügung:

[http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/
congress-reports/Pages/welcome.aspx](http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/welcome.aspx)

Integrated Management of Acute and Chronic Cardiovascular Disease

The Spectrum
from Prevention to
Intervention



Local Organisation

Kurt Huber, MD, FESC, FACC
Director
3rd Department of Medicine
Cardiology & Emergency Medicine,
Wilhelminenhospital
Montleartstrasse 37
A-1160 Vienna, Austria
Tel.: (+43/1) 49 150-2301
Fax: (+43/1) 49 150-2309
e-mail: kurt.huber@wienkav.at

www.cardio-congress.com

ORGANIZERS:

KURT HUBER (Austria)
HARALD DARIUS (Germany)
BERNARD GERSH (USA)
OTMAR PACHINGER (Austria)

Innsbruck, Austria
Austria Trend Congress Hotel

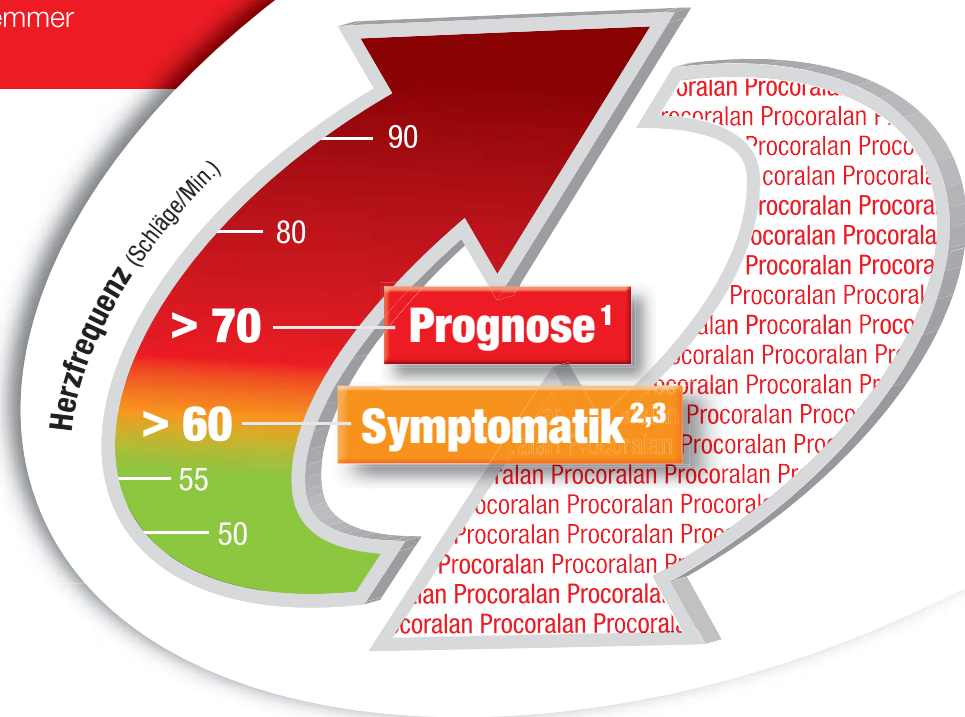
January 28–31, 2012

under the auspices of
Thrombosis
ESC Working Group



Procoralan®

Der erste selektive und spezifische I_1 Hemmer



Exklusive Herzfrequenzsenkung
zur Verbesserung von

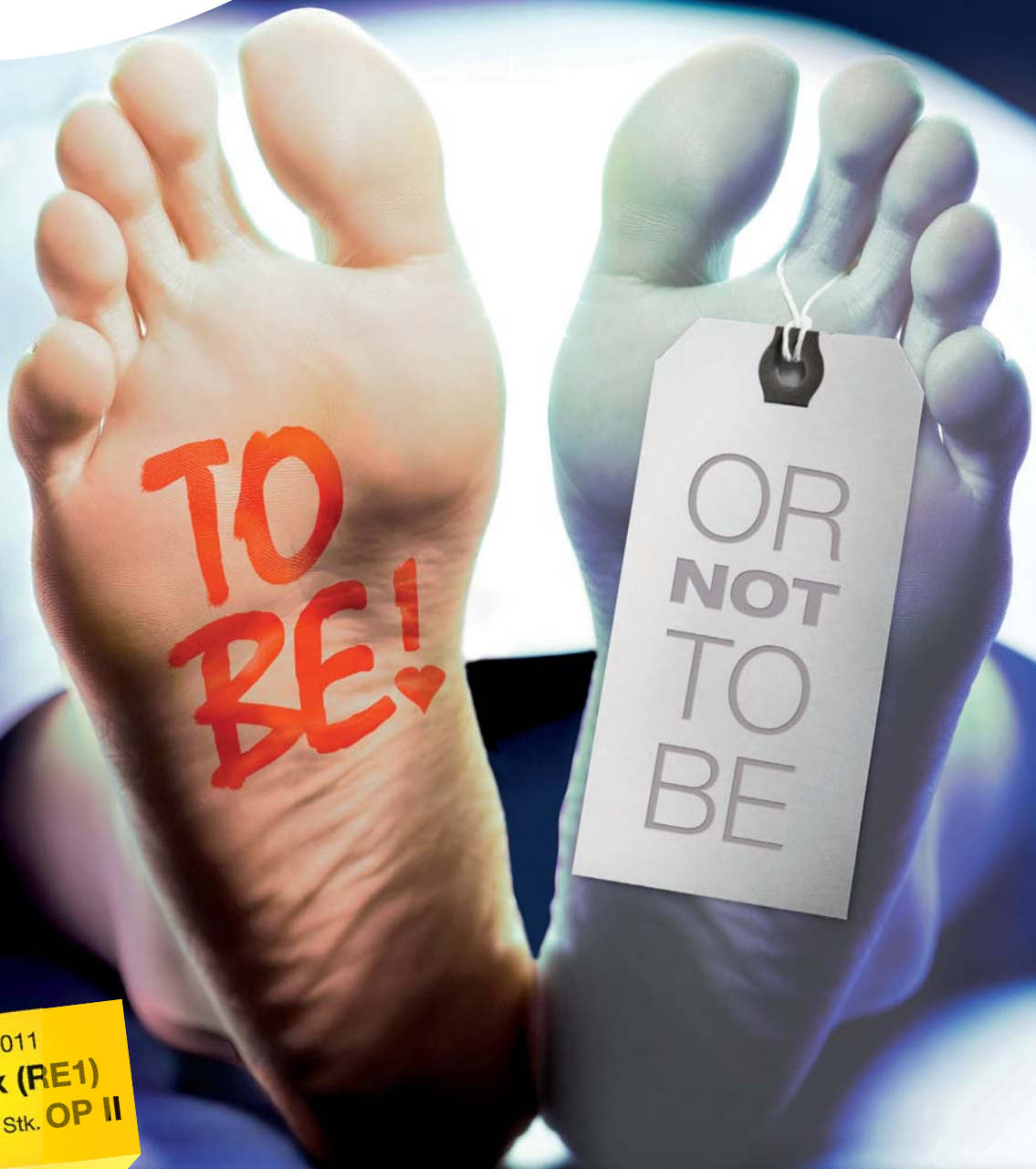
- **Prognose¹** und
- **Symptomatik²,³**

bei symptomatischer KHK (AP)



Fachkurzinformation siehe Seite 346

1. Fox K et al., Eur Heart J. 2009; 30: 2337-2345.
(stabile KHK mit LVD <40%)
2. Tardif JC et al., Eur Heart J. 2005; 26: 2529-2536.
3. Tardif JC et al., Eur Heart J. 2009; 30: 540-548.
4. Austria-Codex-Fachinformation



Seit 1.8.2011
gelbe Box (RE1)
BRILIQUE™ à 56 Stk. **OP II**

Entscheidung fürs Leben



BRILIQUE™ verhindert mehr kardiovaskulär bedingte Todesfälle bei ACS (akutes Koronarsyndrom: STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris) als Ihre bisherige Standardtherapie mit Clopidogrel.¹ Treffen Sie bei Ihren ACS-Patienten die richtige Entscheidung – die Entscheidung fürs Leben mit BRILIQUE™.

Fachkurzinformation siehe Seite 311

¹ Wallentin L et al., NEJM 2009;361:1045-1057