

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Pharma-News

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2010; 17
(11-12), 438-447*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

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

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

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

Kongressbericht: Antithrombotische Therapie bei ACS/PCI – Symposien im Rahmen des ESC Stockholm, 28. 08.–01. 09. 2010

J. Moser

Die periinterventionelle und langfristige Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom (ACS) konnte in den vergangenen Jahren wesentlich verbessert werden. Im Rahmen zweier Symposien am ESC 2010 in Stockholm standen die modernen Behandlungsmöglichkeiten im Fokus.

Prof. Dr. Petr Widimsky, Prag, präsentierte die aktuelle Evidenzlage unter Betonung der TRITON-TIMI-38-Studie. **Prof. DDr. J. Wouter Jukema**, Leiden, Niederlande, und **Prof. DDr. Gilles Montalescot**, Paris, diskutierten Aspekte des Timings. **Prof. Dr. Franz-Josef Neumann**, Bad Krozingen, Deutschland, nahm unter dem Blickwinkel der 3 klinischen Szenarien ST-Hebungsinfarkt (STEMI), ACS ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS, NSTEMI) und elektive PCI Bezug auf gegenwärtige und künftige Optionen.

■ Konstante Fortschritte durch Thienopyridin-Optimierung

Mit der Einführung von Ticlopidin im Jahr 1996 wurde die interventionelle Kardiologie revolutioniert. Später nahm der durch höhere Sicherheit charakterisierte Wirkstoff Clopidogrel den Platz von Ticlopidin ein. Die CURE-Studie [1] definierte den aktuellen Standard, der nach ACS eine duale Antiplättchentherapie über mindestens ein Jahr vorsieht.

Der rezenteste Schritt in dieser Entwicklung ist die Etablierung des neuesten Thienopyridins Prasugrel. „Im Vergleich zu Clopidogrel bewirkt die Substanz eine raschere Plättchenhemmung bei geringerer interindividueller Variabilität“, erklärte Prof. Petr Widimsky. Aufgrund der verlässlicheren Effektivität fällt das bei Clopidogrel prävalente Problem der Non-Response viel weniger ins Gewicht. In der an elektiven PCI-Patienten durchgeführten Studie PRINCIPLE-TIMI-44 [2] bewirkte Prasugrel (60 mg als Loading-Dose, gefolgt von 10 mg Erhaltungsdosis) im Vergleich zu Clopidogrel 600 mg/150 mg sowohl in der Aufsättigungs- als auch in der Erhaltungsphase eine signifikant stärkere Antiplättchen-Response ($p < 0,0001$).

Bereits praxisverändernd ist die randomisierte, doppelblinde TRITON-TIMI-38-Studie [3, 4], in deren Rahmen Patienten mit instabiler Angina (UA)/NSTEMI oder STEMI und mäßigem bis hohem Risiko bei geplanter PCI randomisiert entweder Prasugrel 60 mg/10 mg oder Clopidogrel 300 mg/75 mg jeweils zusammen mit ASS erhielten. Prof. Widimsky: „Es wurden Patienten mit allen ACS-Typen eingeschlossen, wie wir sie in der täglichen Praxis antreffen.“

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich aus der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, nicht-tödlichem Myokardinfarkt sowie nicht-tödlichem Insult zusammen. „In der Gesamtpopulation resultierte unter Prasugrel nach 15 Monaten eine signifikante Reduktion dieses Endpunkts von 12,1 % auf 9,9 %“, berichtete Prof. Widimsky (HR 0,81;

$p < 0,001$). Die Reduktion ischämischer Ereignisse war allerdings von einer erhöhten Rate schwerer Blutungen in dieser Studienpopulation begleitet (2,4 % vs. 1,8 %; $p = 0,03$). Insgesamt ging die neue Therapie aufgrund der besseren Wirksamkeit aber mit einem signifikant überlegenen klinischen Nettobenefit einher (HR 0,87; $p = 0,004$).

Ein besonders augenfälliger Vorteil bestand im Prasugrel-Arm im Hinblick auf die Häufigkeit von Stentthrombosen, die trotz der Einführung der Antiplättchentherapie nach wie vor ein signifikantes klinisches Problem darstellen. „Definitive und wahrscheinliche Stentthrombosen traten im Prasugrel-Arm signifikant seltener auf als im Clopidogrel-Arm“, bezog sich Prof. Widimsky auf die dokumentierte Risikoreduktion von 52 % (1,13 % vs. 2,35 %; $p < 0,0001$) [5]. Dieses Ergebnis gilt für alle Stenttypen, aber ebenso für die separaten Analysen von BMS und DES. Der Experte wies darauf hin, dass die Erreichung des primären Endpunkts in TRITON-TIMI-38 nicht auf die Senkung der Stentthromboserate zurückgeht: Auch nach einer statistischen Korrektur dieses Effekts findet sich eine relative Risikoreduktion um 15% (8,7 % vs. 10,3 %; $p = 0,005$).

■ Wer profitiert besonders?

Bessere Ergebnisse unter Clopidogrel wurden den Subgruppenanalysen zufolge nur bei Patienten mit vorangegangenen Insult oder TIA dokumentiert, weshalb im Fall einer entsprechenden Anamnese eine Kontraindikation gegen Prasugrel besteht. Vergleichbare Effektivität zeigten beide Therapien bei Teilnehmern, die 75 Jahre oder älter waren bzw. ein Körpergewicht von < 60 kg aufwiesen. Derzeit wird geprüft, ob Prasugrel bei diesem Kollektiv in einer Erhaltungsdosis von 5 mg Vorteile bietet. „In allen anderen Gruppen fand sich ein sehr klarer Benefit durch Prasugrel“, betonte Prof. Widimsky.

Eine Aufschlüsselung der Population nach diesen Kriterien führt vor Augen, dass nur 4 % der Patienten aufgrund statthabter zerebrovaskulärer Ereignisse nicht mit Prasugrel behandelt werden dürfen. Bei 16 % ist Clopidogrel aus Alters- und Gewichtsgründen ebenbürtig. 80 % der Patienten profitieren hingegen signifikant von Prasugrel; eine eigene Analyse dieses Kollektivs [6] ergab eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Clopidogrel (primärer Endpunkt: 8,3 % vs. 11,0 %; $p < 0,001$) bei vergleichbarer Blutungshäufigkeit (1,9 % vs. 1,5 %; $p = 0,17$).

In einigen definierten Subgruppen fällt der Nachteil einer verstärkten Blutungstendenz gänzlich weg. So reduzierte Prasugrel bei STEMI-Patienten [7] den primären Endpunkt signifikant (10,0 % vs. 12,4 %), während gleichzeitig kein Unterschied hinsichtlich der Blutungsneigung bestand (2,4 % vs. 2,1 %). Die diabetische Population in der Studie [8] profitierte bei ebenfalls vergleichbaren Blutungsraten (2,5 % vs. 2,6 %) sogar noch stärker vom neuen Wirkstoff (12,2 % vs. 17,0 %).

„Prasugrel ist hinsichtlich der Prävention ischämischer Ereignisse sehr effektiv, besonders bei allen STEMI-/PCI-Patienten sowie bei NSTEMI-/PCI-Patienten mit hohem Risiko für nachfolgende ischämische Ereignisse wie beispielsweise Diabetiker, Stentpatienten und Personen mit komplexen, multiplen Läsionen“, fasste Prof. Widimsky zusammen. „Pro 1000 behandelte Patienten verhindert eine Prasugrel-Therapie im Vergleich zu Clopidogrel 23 Myokardinfarkte zum Preis von 6 zusätzlichen schweren TIMI-Blutungen.“ Über einen Zeitraum von 15 Monaten beträgt die NNT für die Prävention eines kardiovaskulären Todesfalls, eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts oder eines nicht-tödlichen Infarkts 46.

Im Zusammenhang mit der Frage, ob Prasugrel generell indiziert ist oder nur bei jenen Patienten, die sich bei einer Testung als Clopidogrel-resistent herausstellen, wies Prof. Widimsky auf die geringe Verlässlichkeit der Messmethoden hin. „Ein allgemein effektiver, verlässlicher Thrombozytenaggregationshemmer ohne Notwendigkeit eines Tests könnte die ideale Lösung sein.“

■ Positionierung von Prasugrel in den Leitlinien

Die aktuellen ESC-Guidelines zur myokardialen Revaskularisation [9], die von der „Task Force on Myocardial Revascularization der European Society of Cardiology“ (ESC) gemeinsam mit der „European Association for Cardio-Thoracic Surgery“ (EACTS) erstellt wurden, sprechen bei STEMI eine sehr hohe Empfehlung für Prasugrel (Empfehlungsgrad I) bei einem Evidenzgrad B aus. Clopidogrel erhielt aufgrund der vergleichsweise ungünstigeren Datenlage eine I C-Empfehlung. „Auch bei ACS ohne ST-Hebung hat Prasugrel in die Leitlinien Eingang gefunden und wurde mit IIa B bewertet“, berichtete Prof. Jukema. „Der Einsatz von Clopidogrel wird primär empfohlen, wenn andere, effizientere Substanzen kontraindiziert sind.“

Hinsichtlich der Dauer der Antiplättchen-Therapie legen die Guidelines eine einmonatige Behandlung nach BMS-Implantation bei stabiler Angina sowie ein generelles 3–12-monatiges Therapieintervall nach DES-Implantation nahe. Alle ACS-Patienten sollen unabhängig von der Revaskularisationsstrategie ein Jahr lang behandelt werden. Bei DES-Patienten empfehlen die ACC-/AHA-Guidelines [10], eine Fortführung der Clopidogrel- oder Prasugrel-Therapie über 15 Monate hinaus zu erwägen. Die Guidelines befürworten bei Prasugrel-Patienten darüber hinaus die Verordnung von Protonenpumpenhemmern, deren Einsatz bei Clopidogrel-behandelten Patienten aufgrund vermuteter Interaktionen zur Debatte stand. „Post-hoc-Analysen von CREDO und TRITON-TIMI 38 erbrachten keine Erhöhung thromboembolischer Ereignisse“, so Prof. Jukema. „Daher sollten die Substanzen den Patienten bei gegebener Indikation nicht vorenthalten werden.“

Weiters findet Erwähnung, dass das Vorliegen des CYP2C19-Funktionsverlust-Allels bei einer Clopidogrel-Therapie mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Komplikationen assoziiert sein dürfte. „Der Effekt von Prasugrel auf die Plättchenfunktion wird durch dieses Allel nicht beeinflusst“, zitierte Prof. Jukema aus den Empfehlungen.

■ Prävention neuerlicher Events

Die Landmark-Analyse von Murphy [11] konzentrierte sich auf die Häufigkeit von Rezidivereignissen in TRITON-TIMI-38. Prof. Jukema: „Üblicherweise werden Patienten nach dem Eintritt eines Events im Sinne des primären Endpunkts zensuriert, und nachfolgende Ereignisse fließen nicht in die Auswertung ein, obwohl sie für den Patienten sehr wichtig sind.“ In dieser Analyse war der Beobachtungszeitraum länger, weitere Events wurden erfasst.

Demzufolge manifestierten sich im Prasugrel-Kollektiv in den 15 Monaten nach dem ersten Ereignis signifikant weniger Folgeereignisse im Sinne des primären Endpunkts als in der Clopidogrel-Gruppe (10,8 % vs. 15,4 %; $p = 0,016$). Dies entspricht einer 35%igen Risikoreduktion. „Prasugrel war somit auch in der Prävention von Zweitereignissen klar überlegen“, fasste Prof. Jukema zusammen. „Daraus ergibt sich die Notwendigkeit kontinuierlich hoher Plasmaspiegel nach einem ACS.“ Ein hochsignifikantes Ergebnis wurde für die Zeitspanne vom ersten Ereignis bis zum kardiovaskulären Tod ermittelt (3,7 % vs. 7,1 %; $p = 0,008$).

Hinsichtlich des Risikos für Rezidivblutungen bestanden keine Unterschiede. „Patienten, die unter einer Clopidogrel-Therapie ein ischämisches Ereignis erleiden, können Hypo-Responder sein und von der Umstellung auf eine Therapie profitieren, die eine intensivere Hemmung des Plättchen-P2Y₁₂-Rezeptors bewirkt“, stellte Prof. Jukema fest.

Eine auf 8 Länder beschränkte Analyse von TRITON-TIMI 38 [12] ging auf Aspekte der Kosteneffektivität ein. Der primäre ökonomische Endpunkt bestand aus den Spitalskosten im Verlauf des Follow-up. Durch Reduktionen im Bereich von PCI, CABG und Myokardinfarkt resultierte unter Prasugrel eine mittlere Kostenersparnis von US \$ 517,-. „Die Substanz ist bei den meisten Patienten effektiver, aber billiger“, resümierte Prof. Jukema.

Eine zweite Analyse verglich Prasugrel mit generischem Clopidogrel, das ab 2011 in den USA verfügbar sein wird. „Hier wäre Prasugrel teurer, aber immer noch kosteneffektiv.“

■ Vom richtigen Zeitpunkt

Das Timing der Katheterisation bei ACS hat sich im Laufe der vergangenen Jahre kontinuierlich verbessert. „Die Zeit bis zur Katheterisation ist in der klinischen Praxis heute extrem kurz“, betonte Prof. Montalescot. „Das Stenting erfordert eine potente Antiplättchentherapie mit einer raschen und vorher-sagbaren Thrombozytenhemmung.“ Für Clopidogrel existiert keine einzelne klinische Untersuchung, die konkret auf die Fragestellung der Vorbehandlung eingeht, weshalb auch die Leitlinien widersprüchliche Empfehlungen für den Zeitpunkt der Initiierung der Therapie geben.

Eine entsprechende Evaluierung von Prasugrel wird derzeit in der ACCOAST-Studie vorgenommen, in der NSTEMI-Patienten mit positivem Troponintest randomisiert bei geplanter Angiographie/PCI Prasugrel 30 mg oder Placebo erhalten. Wenn die Indikation für die PCI gestellt wird, erfolgt bei den

Prasugrel-Patienten eine weitere 30-mg-Gabe, während in der Placebogruppe eine Prasugrel-Aufsättigungsdosis von 60 mg verabreicht wird. „Prasugrel hat im Rahmen der PCI bei NSTEMI-ACS das Potenzial, sowohl GPIIb/IIIa-Inhibitoren als auch Clopidogrel zu ersetzen“, konstatierte Prof. Montalescot.

Eine derzeit noch ungeklärte Thematik ist die Therapiedauer und ein eventueller Wechsel von Prasugrel auf andere Therapien. In der ACAPULCO-Studie [13] wurde bei Patienten mit NSTEMI-ACS ein Preload mit Clopidogrel vorgenommen; anschließend erhielten die Teilnehmer randomisiert entweder Prasugrel 10 mg oder Clopidogrel 150 mg über 14 Tage. Nach dieser Phase fand ein Crossover in die jeweils andere Gruppe statt.

„Die maximale Plättchenaggregation war unter Prasugrel signifikant geringer und der Protektionseffekt daher ausgeprägter“, berichtete Prof. Montalescot. „Der Umstand, dass Hochdosis-Clopidogrel 150 mg als Erhaltungsdosis weniger potent ist als Prasugrel 10 mg, könnte das in TRITON-TIMI-38 dokumentierte Potenzial des neuen Thienopyridins erklären.“ In ACAPULCO sprachen 21–34 % der Patienten auf Clopidogrel nicht an, aber nur 2–6 % nicht auf Prasugrel.

■ Optionen in verschiedenen klinischen Situationen

Die in TRITON-TIMI-38 generierten überzeugenden Daten zu Prasugrel haben in der klinischen Routine bereits teilweise zu einer Änderung der Therapieschemen geführt. „An unserer Abteilung kommt bei STEMI ein Prasugrel-Loading mit anschließender Prasugrel-Erhaltungstherapie für 15 Monate zum Einsatz“, erklärte Prof. Neumann. Als klinisch wichtige Beobachtung in TRITON-TIMI-38 nannte Prof. Neumann die geringere frühe Mortalität unter Prasugrel bei STEMI-Patienten (Tod aufgrund jeglicher Ursache nach 30 Tagen: 1,6 % vs. 2,6 % unter Clopidogrel; $p = 0,04$) [7]. Dieser Unterschied war zwar nach 15 Monaten nicht mehr signifikant ($p = 0,11$), betrug aber nach wie vor 1 % (3,3 % vs. 4,3 %). Als Antikoagulans hat sich Bivalirudin in der HORIZONS-Studie [14] bewährt und wird daher an Prof. Neumanns Klinik routinemäßig angewendet. „Abciximab, der frühere Hauptpfeiler der Antiplättchentherapie, ist Höchststrisiko- und Bail-Out-Situationen vorbehalten.“

Eine Kombination aus Prasugrel und Bivalirudin bezeichnete Prof. Neumann als attraktiv. In TRITON-TIMI-38 kam dieses Schema bei 204 Patienten zur Anwendung. „Dagegen besteht keine Kontraindikation.“

Bei instabiler Angina/NSTEMI erwies sich Prasugrel in TRITON-TIMI-38 als ähnlich wirksam wie beim STEMI (primärer Endpunkt nach 15 Monaten 9,9 % vs. 12,0 %; $p = 0,03$), wobei allerdings höhere Blutungsraten verzeichnet wurden. Die Risiko-Benefit-Ratio fiel in diesem Setting dennoch deutlich zugunsten von Prasugrel aus; mit 142 war die „Number Needed to Harm“ substantiell höher als die NNT mit 47. Der Benefit von Prasugrel wurde schon früh offensichtlich (nach 3 Tagen 4,7 % vs. 5,6 %; $p = 0,01$) und nahm während der Langzeitbeobachtungsperiode weiter zu (5,6 % vs. 6,9 % nach 15 Monaten; $p = 0,003$).

„Wir verwenden bei Hochrisikopatienten mit NSTEMI ebenfalls ein Prasugrel-Loading mit Erhaltungstherapie über

15 Monate“, berichtete Prof. Neumann. „Zusätzlich kommen Heparin und Abciximab oder Bivalirudin zum Einsatz.“

Das mit einer elektiven PCI verbundene Risiko konnte in verschiedenen Studien durch ein Preload mit einem Thienopyridin um fast 30 % gesenkt werden. Periinterventionelle GPIIb/IIIa-Blocker bringen in diesem Kollektiv im Anschluss an ein Clopidogrel-Preload keinen zusätzlichen Benefit. Bei Durchführung einer CABG muss bis zu 4 Tage nach dem Absetzen von Clopidogrel mit einem gesteigerten Blutungsrisiko gerechnet werden. „Ein weiterer Nachteil der Substanz resultiert aus der großen Variabilität der Response“, unterstrich Prof. Neumann. Wie eine eigene Untersuchung [15] zeigte, korreliert eine unzureichende Plättchenhemmung mit ungünstigeren Langzeitergebnissen in Bezug auf Tod und Myokardinfarkt.

Die GRAVITAS-Studie untersucht derzeit, ob eine Dosissteigerung bei suboptimaler Clopidogrel-Response eine Verbesserung des Ansprechens bewirken kann. Prof. Neumann brachte im Hinblick auf diesen Ansatz Skepsis zum Ausdruck, da von seinem Team das Ansprechen auf Clopidogrel 150 mg bei 500 Low-Respondern mit hoher residueller Plättchenaggregation getestet wurde [16]. „Bei einer Dosiserhöhung auf 150 mg lässt sich eine Verbesserung beobachten, es befinden sich aber immer noch 60 % der Patienten oberhalb des Zielbereichs“, berichtete der Experte, der sich eher für einen Wechsel auf Prasugrel aussprach. Im Rahmen der elektiven PCI besitzt das neue Thienopyridin als zukünftige Option Bedeutung. Derzeit empfiehlt Prof. Neumann in diesem Setting die Verwendung von Clopidogrel Preloading gemeinsam mit Heparin.

Literatur:

1. Yusuf S, et al. New Engl J Med 2001; 345: 494–502.
2. Wiviott SD, et al. Circulation 2007; 116: 2923–2932.
3. Wiviott SD, et al. New Engl J Med 2007; 357: 2001–15.
4. Wiviott SD, et al. Am Heart J 2006; 152: 627–35.
5. Wiviott SD, et al. Lancet 2008; 371: 1353–63.
6. Wiviott SD, et al. Circulation 2010; 122: 394–493.
7. Montalescot G, et al. Lancet 2009; 373: 723–31.
8. Wiviott SD, et al. Circulation 2008; 118: 1626–36.
9. Wijns W, et al. European Heart Journal 2010; doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
10. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2010; doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.019.
11. Kushner FG, et al. Circulation 2009; 120: 2271–306.
12. Murphy SA, et al. Eur Heart J 2008; 29: 2473–9.
13. Mahoney EM, et al. Circulation 2010; 121: 71–9.
14. Montalescot G, et al. Thromb Haemost 2010; 103: 213–23.
15. Stone GW, et al. N Engl J Med 2008; 358: 2218–30.
16. Trenk D, et al. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1925–34.
17. Trenk D, et al. ESC 2009.

Korrespondenzadresse:

Dr. Judith Moser

A-3264 Gresten, Hoderbergstraße 21

E-Mail: judith_moser@gmx.at

Ihr Kontakt:

Dr. med. Sven Sauer – Eli Lilly GmbH

Tel.: +43/(0)1/711 78-230

E-Mail: Sauer_sven@lilly.com

Dr. Wolfgang A. Gollneritsch – Daiichi Sankyo Austria GmbH

Tel.: +43/(0)1/485 86 42 49

E-Mail: Wolfgang.gollneritsch@daiichi-sankyo.at

Mit freundlicher Unterstützung von Eli Lilly GmbH
und Daiichi Sankyo Austria GmbH.

Pharma-News

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.

SIGNATIS® pharma

Weitere Informationen:

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

Ivabradin reduziert das Risiko für Tod und Hospitalisierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz um mehr als ein Viertel

Im Namen des SHIFT Executive Komitees: Die größte Mortalitäts-Morbiditätsstudie für chronische Herzinsuffizienz, die jemals durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass durch die Zugabe von Ivabradin (Procoralan®) mit selektiver Herzfrequenzsenkender Wirkung zur Standardtherapie das Risiko von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei diesen kardiovaskulären Risikopatienten drastisch reduziert werden kann.

Die Ergebnisse der neuen Studie SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial), wurden am 29. August 2010 auf dem Europäischen Kardiologenkongress [1] in Stockholm (ESC) präsentiert und im Journal *The Lancet* [2] veröffentlicht.

In SHIFT wurden mehr als 6500 Ivabradin-Patienten aus 37 Ländern mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz und einer Herzfrequenz ≥ 70 Schlägen/min eingeschlossen. Die Patienten wurden im Durchschnitt 23 Monate lang beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass Ivabradin den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz um -18 % ($p < 0,0001$) reduziert. Ivabradin reduziert auch die Todesfälle wegen Herzinsuffizienz um über ein Viertel (-26 %; $p = 0,014$) und das Hospitalisierungsrisiko aufgrund sich verschlechterter Herzinsuffizienz um die gleiche Rate (-26 %; $p < 0,0001$). Diese Verbesserungen konnten bereits 3 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ivabradin verzeichnet werden – und dies trotz der Tatsache, dass Patienten bereits von Leitlinien empfohlene Therapien erhalten haben (Betablocker 89 %, ACE-Hemmer/ATII-Antagonisten 91 %, Diuretika 83 % oder Aldosteron-Antagonisten 60 %). Die Studie hat auch bestätigt, dass Ivabradin ein gutes Verträglichkeitsprofil bei diesen Risikopatienten aufweist.

„20 Jahre nach der Entwicklung von ACE-Hemmern und 10 Jahre nach Betablockern stellen wir heute unseren Patienten eine neue lebensrettende Substanz zur Verfügung“, bringt es der Vorstand des Studienkomitees von SHIFT, **Prof. Michel Komajda**, Professor für Kardiologie der Universität Pierre und Marie Curie in Paris (Frankreich), auf den Punkt.

Chronische Herzinsuffizienz ist ein weit verbreitetes und wachsendes Problem, das 15 Millionen Menschen in Europa betrifft (2–3 % der Gesamtbevölkerung). Die Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch eine reduzierte Pumpleistung des Herzens, wodurch die Aufrechterhaltung des Kreislaufs stark eingeschränkt ist. Darüber hinaus stellt die Herzinsuffizienz für das Gesundheitssystem und die Wirtschaft eine große Belastung dar. Herzinsuffizienz verursacht 10 % aller Krankenhauseinweisungen und die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von 4 Jahren.

Ivabradin ist ein innovatives Arzneimittel, das gegenwärtig bei KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert ist, da es die Symptome und die myokardiale Ischämie lindert sowie das Herzinfarktrisiko reduziert. Die SHIFT-Studie hat den prognostischen Nutzen von Ivabradin bei kardiovaskulären Risikopatienten untermauert.

Die SHIFT-Studie ist darüber hinaus die erste Studie, die beweist, dass dank Ivabradin eine selektive Herzfrequenzsenkung das Sterbe- oder Hospitalisierungsrisiko wegen Herzinsuffizienz signifikant verringert. Dieses Ergebnis bestätigt, dass die Herzfrequenz als Risikofaktor beim Fortschreiten der Krankheit eine Schlüsselrolle spielt.

SHIFT-Vorsitzender **Prof. Karl Swedberg**, Direktor des Bereichs für Notfall- und Herzkreislaufmedizin an der Universität von Göteborg, Schweden: „Die SHIFT-Studie hat bedeutende Auswirkungen auf unsere klinische Praxis. Sie zeigt uns, dass eine hohe Herzfrequenz schlecht für unsere Patienten mit Herzinsuffizienz ist. Nun müssen wir routinemäßig die Herzfrequenz bei all un-

seren Patienten mit Herzinsuffizienz messen und, wenn sie mehr als 70 Schläge pro Minute beträgt, das Herzfrequenzreduzierende Ivabradin* als Therapie in Betracht ziehen, unabhängig vom Behandlungshintergrund.“

SHIFT-Studiendesign (www.SHIFT-study.com)

SHIFT ist eine randomisierte Doppelblindstudie, die Ivabradin oder ein Placebo bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer (meist durch Ischämie verursachter) Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfunktion untersuchte. Das Ziel der Studie war der Nachweis, ob der I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin die Prognose, Symptome und Lebensqualität additiv zur Standardtherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion verbessern kann.

Die Patienten erhielten Ivabradin oder Placebo zusätzlich zu ihrer normalen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Diese umfasste ACE und/oder AT-II-Hemmer, Betablocker, Diuretika und Aldosteron-Antagonisten. Insgesamt etwa 90 % der Patienten in der Studie erhielten ACE-Hemmstoffe und Betablocker. Mehr als die Hälfte haben Betablocker mit mindestens 50 % der Zieldosis erhalten.

Literatur:

1. Hotline 1. European Society of Cardiology Congress, 29. August 2010, Stockholm
2. Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, published online August 29, 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1

*Fachinformation, Stand 10/2010 siehe Indikation und 4.3: „Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III–IV kontraindiziert“

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH
Mag. Richard Wild
Dr. Sonja Lafer
A-1070 Wien,
Mariahilfer Straße 20/5
E-Mail: sonja.lafer@at.netgrs.com



Pulmonal-arterielle Hypertonie: PAH in der klinischen Praxis

Der praktische Umgang mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) war das Thema eines Symposiums während des heurigen ERS-Kongresses.

„Die mittlere Zeit bis zur PAH-Diagnose beträgt auch heute noch 2,8 Jahre“, so **Prof. Dr. Sean Gaine**, Universitätsklinik Dublin [1]. PAH ist zunächst eine Ausschlussdiagnose, da für jedes der auftretenden Symptome erhebliche häufigere Ursachen existieren. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) spielt eine wichtige Rolle bei der Erhaltung eines Verdachts auf pulmonale Druckerhöhung (PH¹). Aufgrund der Rückflussgeschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe und einer klinischen Schätzung des Drucks im rechten Vorhof kann man den Druck im rechten Ventrikel, der etwa dem pulmonalarteriellen Druck entspricht, annähernd bestimmen.

Mittels der Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Thoraxröntgen, TEE, Lungenfunktions-tests, hrCT und Perfusions/Ventilationsscan lassen sich PH-Fälle der Gruppen 2 (kardiale Ursachen), 3 (pulmonale Ursachen) und 4 (chronische Thromboembolien) diagnostizieren. Für eine definitive PAH-Diagnose ist ein Rechtsherzkatheter erforderlich. Dann muss noch die PAH-Subgruppe bestimmt werden.

Behandlungsziele setzen

„Im Gegensatz zu früher ist es heute „State of the Art“, Behandlungsziele für PAH-Patienten zu setzen“, erläuterte **Prof. Dr. Iona R. Preston**, Tufts Medical Center, Boston. Dazu ist zunächst eine umfassende klinische Beurteilung des Patienten erforderlich. Zielparameter sind die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) sowie hämodynamische und echokardiographische Parameter. Letztlich besteht das Ziel jeder PAH-Therapie darin, den Patienten nach Möglichkeit in die Funktions-

Tabelle 1: Prognostische Faktoren bei PAH [ESC-Pocket-Guidelines „Pulmonary Hypertension“, Update 2009].

Bessere Prognose	Prognosefaktor	Schlechtere Prognose
NEIN	Rechtsherzversagen	JA
LANGSAM	Symptomprogression	SCHNELL
NEIN	Synkopen	JA
I, II	WHO-Funktionsklasse	IV
> 500 m ¹	6MWD	< 300 m
Spitzen-O ₂ -Verbrauch > 15 ml/min/kg	Kardiopulmonale Funktionstests	Spitzen-O ₂ -Verbrauch < 12 ml/min/kg
Normal oder fast normal	Plasma-BNP/NT-proBNP-Spiegel	Stark erhöht oder steigend
Kein Perikarderguss; TAPSE ² > 2 cm	Echokardiographische Parameter	Perikarderguss; TAPSE < 1,5 cm
RAP ³ < 8 mmHg und CI ⁴ ≥ 2,5 l/min/m ²	Hämodynamische Parameter	RAP > 15 mmHg oder CI ≤ 2,0 l/min/m ²

¹ altersabhängig; ² TAPSE = „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“; ³ Druck im rechten Vorhof; ⁴ Cardiac Index

klasse II (FC-II) zu bringen bzw. dort zu halten. Die FC selbst ist ein wichtiger prognostischer Parameter für PAH, wie verschiedene Untersuchungen zeigen [2] (Tab. 1).

„Abhängig von der Ätiologie der PAH und dem Zustand des individuellen Patienten muss man eventuell einzelne Zielparameter wie den 6MWD modifizieren“, sagte Prof. Preston, „das FC-Ziel sollte aber aufrecht bleiben.“

Bei klinisch stabilem und dem Therapieziel entsprechenden Zustand genügen Kontrollen alle 3–6 Monate, bei klinischer Verschlechterung oder nicht erreichtem Therapieziel sollten kürzere Abstände eingehalten werden.

Funktionsklasse II, aber wie?

„Der beste Weg, um Patienten in der Funktionsklasse II zu halten, besteht in einer frühen PAH-Diagnose“, betonte **Prof. Dr. Marius Hoeper**, Universitätsklinik Hannover. Ein allgemeines PAH-Screening ist nicht indiziert, aber bestimmte Risikogruppen, wie z. B. Patienten mit Systemischer Sklerodermie (SSc) oder mit HIV-Infektion, sollten unbedingt jährlich auf PAH untersucht werden.

„Die EARLY-Studie mit dem dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan² hat uns gezeigt, dass schon

eine Therapieverzögerung von wenigen Monaten auch bei leichter Symptomatik die Prognose bei PAH signifikant verschlechtert“, betonte Hoeper. Bosentan zeigte in dieser Studie eine signifikante relative Risikoreduktion für eine Progression um 77 % im Vergleich zu Placebo. Der pulmonale Gefäßwiderstand sank unter Bosentan nach 6 Monaten auf 83,2 % des Ausgangswerts, während er unter Placebo auf 107,5 % des Ausgangswerts anstieg (Behandlungseffekt –22,6 %; p < 0,0001). Der 6MWD stieg unter Bosentan um 11,2 m und sank unter Placebo um 7,9 m ab (Behandlungseffekt +19,1m; p = 0,0758) [3]. „Die Tatsache, dass beim 6MWD nur ein positiver, aber nicht signifikanter Trend zu erheben war, liegt wohl an der an sich noch gut erhaltenen Belastbarkeit der Patienten in FC II, kommentierte Prof. Hoeper. Die Bedeutsamkeit der frühen Behandlung zeigt sich daran, dass 97 % der Patienten unter Bosentan eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung ihrer Funktionsklasse zeigten.

„Für Patienten, die bereits in FC-III oder -IV diagnostiziert werden, sollte laut ESC/ERS-Guidelines sofort eine Behandlung mit einer der 3 empfohlenen Substanzklassen³ eingeleitet werden“, so Prof. Hoeper [4]. Wird das Therapieziel mit einer Substanz allein nicht erreicht, so ist der nächste Schritt eine Kombinationstherapie.

¹ Die Pulmonale Hypertonie (PH) wird heute in 6 Kategorien unterteilt, von denen Kategorie 1 als PAH bezeichnet wird.

² Bosentan ist als Tracleer® von Actelion in Österreich erhältlich.

³ Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE5-Hemmer oder Prostanoiden

Optionen in FC IV

„Patienten mit PAH in Funktionsklasse IV haben eine schlechte Lebensqualität und eine sehr schlechte Prognose“, sagte **Prof. Dr. Olivier Sitbon**, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, Frankreich [5]. Die 3-Jahres-Überlebensrate in FC-IV beträgt lediglich 47 %, während sie in FC-III noch bei 71 % liegt [6].

„In den ESC-Guidelines wird bei PAH in FC-IV eine kontinuierliche Epoprostenol-Infusion empfohlen“, referierte Sitbon [4]. Für Patienten in FC-IV, die unter einer Prostanoid-Monotherapie kein ausreichendes Ansprechen zeigen, kommt eine sequentielle Kombinations-therapie in Frage. Bosentan ist hier-

für ein guter Kombinationspartner, wie verschiedene Studien zeigten, an denen ein gewisser Anteil an Patienten in FC-IV teilnahmen (STEP [7], TRI-UMPH [8], BREATHE-2 [9]).

Quelle:

Practical Application of the ESC/ERS Guidelines for Pulmonary Arterial Hypertension – What's happening in the Clinic? – Satellitensymposium von Actelion während des jährlichen Kongresses der „European Respiratory Society“ (ERS), Barcelona, 19. September 2010.

Literatur:

1. Badesch DB et al. Chest 2010; 137: 376–87.
2. Launay D et al. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 490–500.
3. Galie N et al. Lancet 2008; 371: 2093–100.
4. Galie N et al. Eur Heart J 2009; 30: 2493–537.

5. McLaughlin VV et al. Circulation 2002; 106: 1477–482.

6. Sitbon O et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780–8.

7. McLaughlin VV et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1257–63.

8. McLaughlin VV et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1915–22.

9. Humbert M et al. Eur Respir J 2004; 24: 353–9.

**Weitere Informationen:**

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Mag. Elke Göthans

Productmanager

A-1220 Wien

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail: elke.goethans@actelion.com

Zukunft der Glitazon-Therapie

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat mit 23. September 2010 die Zulassung für alle Rosiglitazon-hältigen Präparate ausgesetzt. Bei Patienten, die gut auf eine Rosiglitazon-Therapie eingestellt waren, erscheint Pioglitazon – auch wegen seiner vielen positiven Zusatzeffekte – als adäquate Alternative.

In den vergangenen Jahren lieferten Studien immer wieder Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Rosiglitazon-Therapie. Bereits 2007 konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass mit Rosiglitazon behandelte Typ-2-Diabetiker ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt (MI) und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität haben [1]. Nach einer eingehenden Überprüfung aller Studiendaten hat die Europäische Arzneimittelbehörde diesbezüglich am 23. September dieses Jahres die Zulassung für alle Rosiglitazon-hältigen Präparate ausgesetzt [2].

Kardiovaskuläre Risikoreduktion von Pioglitazon

Es bleibt nun die Frage nach adäquaten Alternativen, denn die Studienlage zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen ist bei oralen Antidiabetika im Allgemeinen sehr begrenzt. So konnte zwar die UKPDS insgesamt einen signifikanten Rückgang von kardiovaskulären Komplikationen und Todesfällen bei abnehmendem HbA_{1c}-Wert zeigen, bezogen auf einzelne Therapien hatte aber nur Metformin bei übergewichtigen Patienten einen signifikanten kardiovaskulären Vorteil [3]. Abgesehen davon ist lediglich für Pioglitazon (Actos®) in der PROactive-Studie eine signifikante Reduktion schwerwiegender makrovaskulärer Ereignisse beschrieben [4]. Die PROactive-Studie inkludierte 5238 Typ-2-Diabetiker mit fortgeschrittener Atherosklerose, die zusätzlich zu einer Leitlinien-orientierten Therapie auf Pioglitazon oder Placebo eingestellt wurden. Im Studienzeitraum von durchschnittlich 34,5 Monaten wurde der primäre Endpunkt (Gesamt mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt [MI], Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, Beinamputation oder Revaskularisierung der Koronar- oder Beingefäße) nicht signifikant um 10 %

Tabelle 1: Vorgeschlagene Pioglitazon-Dosen bei einer Umstellung von Rosiglitazon

Rosiglitazon-Dosis	HbA _{1c} -Wert	Vorgeschlagene Pioglitazon-Dosis
4 mg täglich	< 7,5 %	15 mg täglich
4 mg täglich	> 7,5 %	30 mg täglich
8 mg täglich	< 7,5 %	30 mg täglich
8 mg täglich	> 7,5 %	45 mg täglich

Rosiglitazon/Metformin-Fixkombination → individuelle Therapie oder Competact™ (Pioglitazon 15 mg/Metformin 850 mg Fixkombination)

($p = 0,095$), der präspezifizierte sekundäre Endpunkt aus MI, Schlaganfall oder Tod allerdings dagegen signifikant um 16 % reduziert ($p = 0,027$). Diese Daten konnten auch in einer großen Metaanalyse bestätigt werden, die eine signifikante Reduktion von –18 % ($p = 0,005$) von kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt zeigte [5].

Verbesserung der diabetischen Dyslipidämie und langanhaltende Blutzuckerkontrolle

Als Ursache für die günstigere Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch Pioglitazon im Vergleich zu Rosiglitazon wird die Wirkung auf die Lipide diskutiert. Dabei weist Pioglitazon insgesamt einen signifikant günstigeren Einfluss auf proatherogene Lipide im Vergleich zu Rosiglitazon auf [6]. Diese Ergebnisse konnten auch für die Kombination von Pioglitazon mit Metformin (Competact™) gezeigt werden: In Summe zeigt sich eine signifikante Senkung der Triglyzeridspiegel und des LDL-Cholesterins sowie eine signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterins [7].

Darüber hinaus konnte in Langzeitstudien für Pioglitazon eine sehr effektive und langanhaltende Blutzuckersenkung gezeigt werden [8]. Durch die Kombination von Pioglitazon mit Metformin (Competact™) konnte sogar eine additive HbA_{1c}-Absenkung von –1,83 % im Vergleich zu den beiden Monosubstanzen erzielt werden [7].

Mögliche Umstellungs-Routine

Diese positiven Effekte machen Pioglitazon zu einer adäquaten Therapiealternative bei Patienten, die gut auf Rosiglitazon-Präparate eingestellt waren. Die Umstellung von Rosiglitazon auf Pio-

glitazon wird in der Regel sehr gut vertragen [9]. Obwohl keine direkten Vergleichsstudien zur Blutzuckereinstellung unter Pioglitazon und Rosiglitazon verfügbar sind, finden sich in der Fachliteratur jedoch fundierte Empfehlungen für Äquivalenzdosen bei einer Umstellung von Rosiglitazon auf Pioglitazon [10] (Tab. 1). Bei diesen empfohlenen Umstellungen bleibt die Blutzuckereinstellung dauerhaft erhalten und man erreicht zusätzlich eine Verbesserung der Lipide.

Fazit

Pioglitazon (Actos®, Competact™) stellt eine sehr gute Therapiealternative zu Rosiglitazon dar. Bei Umstellung auf die äquivalenten Dosen bleibt die glykämische Einstellung langfristig erhalten und die diabetische Dyslipidämie wird signifikant verbessert. Darüber hinaus ist Pioglitazon das einzige orale Antidiabetikum, für das eine placebo-kontrollierte Endpunktstudie einen positiven kardiovaskulären Effekt zeigen konnte.

Literatur:

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_pha_detail_000020.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=\[gesehen 20.10.2010\]](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_pha_detail_000020.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=[gesehen 20.10.2010])
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
4. Dormandy JA et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
5. Lincoff AM et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–8.
6. Derosa G et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 375–83.
7. Perez A et al. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2915–23.
8. Charbonnel B et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1093–104.
9. Actos® Fachinformation (Stand: August 2010).
10. Derosa G. Switching from rosiglitazone to pioglitazone: clinical implications. *Terapia Evidence Based* 2010 [Epub ahead of print].

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Ing. Christian Schaupp, M.Sc.
A-1070 Wien, Seidengasse 33–35
E-Mail:
Christian.schaupp@takeda.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



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



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung