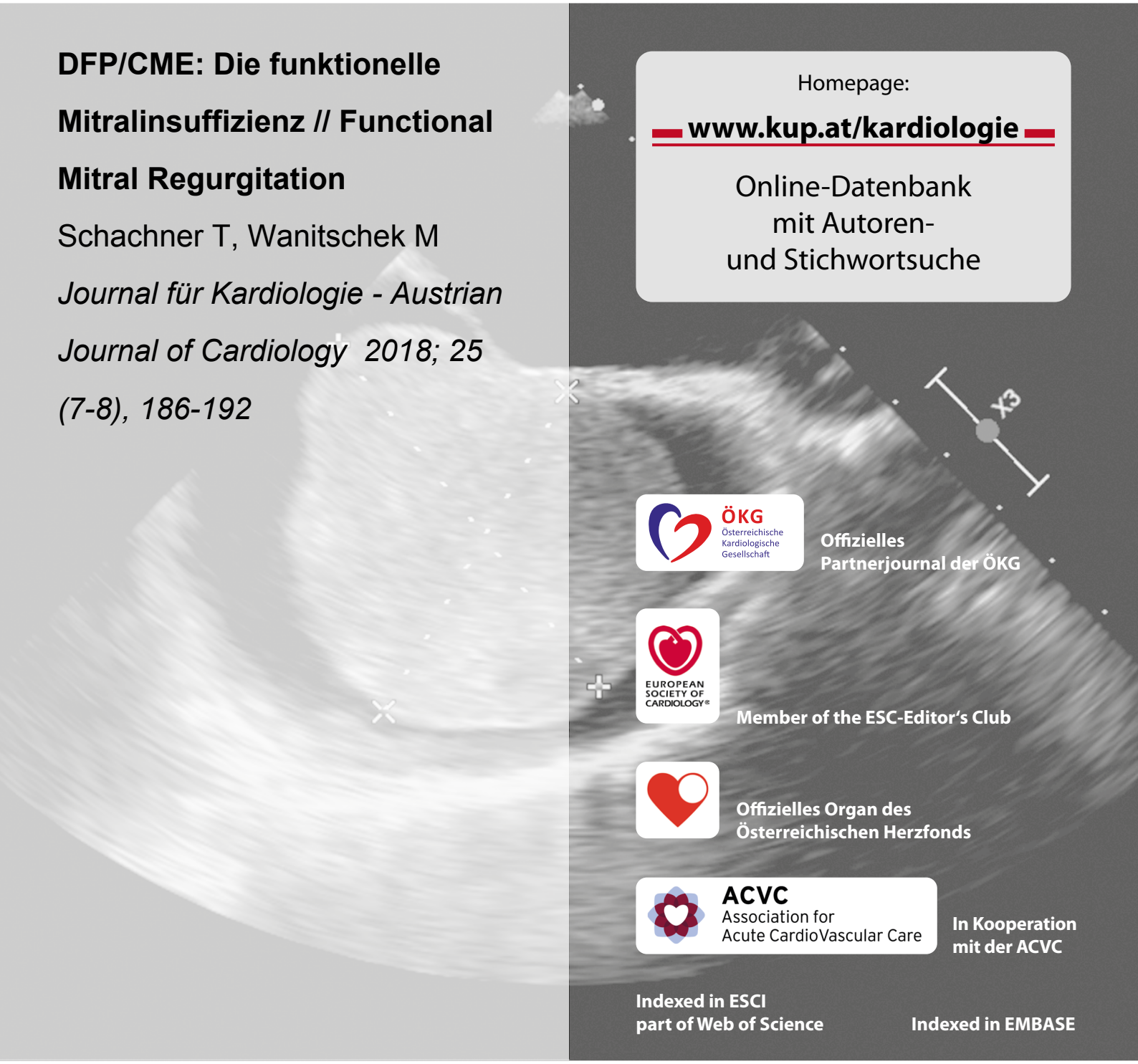
Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

DFP/CME: Die funktionelle Mitralinsuffizienz // Functional Mitral Regurgitation

Schachner T, Wanitschek M

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2018; 25 (7-8), 186-192



Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
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

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

DFP LITERATUR

Die funktionelle Mitralinsuffizienz

T. Schachner[1], M. Wanitschek[2]

Kurzfassung: Die funktionelle Mitralinsuffizienz hat ihre Ursache, im Gegensatz zur primären Mitralinsuffizienz, in einer ventrikulären Dysfunktion. Die wichtigsten Auslöser sind eine myokardiale Ischämie oder eine dilatative Kardiomyopathie. Dieser Übersichtsartikel behandelt die Epidemiologie mit Prognose sowie Diagnostik und echokardiographische Schweregradeinteilung. Weiters werden die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten und deren Indikationen vorgestellt: 1.) Konservative Therapie, 2.) Kardiale Resynchronisationstherapie, 3.) Interventionelle Therapie (gegenwärtig vor allem Mitraclip™) 4.) Operative Therapiestrategien.

Dieser Artikel behandelt auch das Vorgehen bei speziellen Konstellationen wie koronare Herzerkrankung und ischämische Mitralinsuffizienz oder Aortenstenose und funktionelle Mitralinsuffizienz.

Schlüsselwörter: funktionelle Mitralinsuffizienz, sekundäre Mitralinsuffizienz, Mitralinsuffizienz, Kardiomyopathie, ischämische Mitralinsuffizienz

Abstract: Functional Mitral Regurgitation. Functional mitral regurgitation is caused by ventricular dysfunction. The most important etiologies are myocardial ischemia and dilated cardiomyopathy. This review article covers epidemiology, prognosis, and echocardiographic diagnosis. In addition the different treatment options and their indications are discussed: 1.) conservative therapy, 2.) cardiac resynchronisation therapy, 3.) interventional therapy, 4.) operative treatment.

Special constellations such as coronary artery disease plus ischemic mitral regurgitation and aortic stenosis plus functional mitral regurgitation are discussed. **J Kardiol 2018; 25 (7–8): 186–92.**

Key words: functional mitral regurgitation, secondary mitral regurgitation, mitral regurgitation, cardiomyopathy, ischemic mitral regurgitation

Einleitung

Eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Indikation für eine Herzklappenoperation in Europa [1]. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird in der Gesamtbevölkerung auf 1–2 % geschätzt und steigt mit dem Alter auf bis > 10 % bei Personen > 75 Jahre [2].

Man unterscheidet die primäre Mitralklappeninsuffizienz – hier ist die Herzklappe *per se* entweder durch strukturelle Abnormalitäten oder degenerative Prozesse der Klappe selbst betroffen – von der häufigeren sekundären oder funktionellen Mitralinsuffizienz (FMR), welche im Rahmen einer linksventrikulären Dysfunktion entsteht [3]. Die häufigere FMR ist mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert; der Nutzen einer operativen Sanierung der Klappe ist im Vergleich zur primären MI unsicher [4]. Die zugrundeliegenden Mechanismen einer FMR sind multifaktoriell, die exakte Evaluierung ist damit oft herausfordernd und diffizil [4].

Pathophysiologie

Die Mitralklappe besteht aus einem anterioren und einem posterioren Segel (welches seinen Ursprung aus dem linksatrialen Endokard nimmt), die ihre Verankerung im sattelförmigen Mitralklappenanulus finden [4]. Die beiden Mitralklappensegel werden durch den subvalvulären Apparat gestützt, welcher aus dem anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskel (hervorgegangen aus dem Myokard des linken Ventrikels) sowie den Sehnenfäden besteht.

Kommt es nun im Rahmen einer ischämischen oder nichtischämischen Kardiomyopathie zur Dilatation des linken Ventrikels (LV), wird die Koaptation der beiden Segel empfindlich beeinflusst und es resultiert daraus eine FMR.

Die beiden zentralen Pathomechanismen sind zum einen die Dilatation und Abflachung des Mitralklappenanulus mit konsekutiver Erweiterung der Mitralklappenbasis, wodurch die Segel auseinander gezogen werden und nicht mehr richtig schließen [4, 5], zum anderen kommt es durch eine regionale (im Rahmen einer Ischämie) oder globale Dilatation des LV i. R. des Remodellings zum teilweise asymmetrischen Zug der Sehnenfäden und Papillarmuskeln auf die Mitralklappensegel („tethering“) und zur zeltartigen Aufspannung der Klappensegel („tenting“), wodurch die Beweglichkeit der Segel empfindlich eingeschränkt wird und ein vollständiger Klappenschluss nicht mehr möglich ist [6, 7]. Die sattelförmige Struktur des Anulus wird benötigt, um eine normale Spannung der Mitralsegel aufrecht zu erhalten [8]. Kommt es im Rahmen einer LV-Dilatation zu einer Abflachung desselben, so stehen die Mitralklappensegel unter einer erhöhten Spannung. Die LV-Dysfunktion führt zu einem verminderten Mitralklappenschluss; die regional relativ verschobenen Papillarmuskeln erzeugen zudem Zugkräfte, welche sich negativ auf die Segel auswirken. All diese Prozesse kumulieren in einer fehlerhaften Koaptation der beiden Segel [9]. Die Carpentier-Klassifikation, welche üblicherweise herangezogen wird, um die Pathologie der Mitralklappe zu beschreiben, bezieht sich auf eine mechanische und funktionelle Beschreibung der Mitralklappensegel. Eine FMR ist meist vom Typ Carpentier IIIb, seltener vom Typ I [9].

Sämtliche Umbauprozesse stehen im engen Zusammenhang zum Füllungszustand des Herzens und zum Herzzyklus und sind damit dynamische Prozesse [4].

Die Fläche der Mitralklappensegel nimmt beim Vorhandensein einer chronischen FMR um bis zu 35 % über die Jahre hinweg zu, bis zu einem bestimmten Grad wird der Rückfluss über die Mitralklappe damit reduziert. Ein vermindertes Re-

Eingelangt am 18. März 2018; angenommen am 22. März 2018
Aus der [1]Universitätsklinik für Herzchirurgie und der [2]Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Schachner, Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck; E-Mail: thomas.schachner@i-med.ac.at

modelling der Mitralklappe steuert zur Entwicklung einer höhergradigen FMR mit Sicherheit bei, allerdings können selbst bei Patienten mit vergrößerter Segelfläche die Zugkräfte der dysfunktionellen Papillarmuskeln am Ende zu einer hochgradigen FMR führen [10, 11].

Ischämische versus nicht-ischämische FMR

Eine nicht-ischämische FMR geht üblicherweise mit einem seit Langem bestehenden Hypertonus oder einer idiopathischen Kardiomyopathie einher und ist neben einer LV-Dilatation durch einen (meist) zentralen Regurgitationsjet und gesteigerter Sphärizität gekennzeichnet [12]. Die Dilatation des Mitralklappenanulus ist bei nicht-ischämischer FMR in septal-lateraler Richtung am größten und korreliert mit dem Schweregrad der FMR [12].

Die viel häufigere ischämische FMR resultiert aus einem ausgeprägten Remodelling des LV mit Dysfunktion der Papillarmuskeln und konsekutivem „tenting" der Mitralklappe. Dabei muss die globale systolische Ejektionsfraktion nicht zwingend reduziert sein. Regionale Wandbewegungsstörungen mit Remodelling führen zu einem ausreichend starken „tethering" der Mitralklappe und können bei erhaltener Pumpleistung zu einer schweren FMR führen [13]. Ein symmetrisches „tethering" mit zentralem Regurgitationsjet ist meist mit einer substantiellen Verschlechterung der LV-Funktion und globalem Remodelling sowie ausgeprägter LV-Sphärizität vergesellschaftet.

Das asymmetrische „tethering" mit einem meist posterior verlaufenden asymmetrischen Regurgitationsjet findet sich bei lokalisierten Umbauprozessen, welche den posterioren Papillarmuskel betreffen. Dabei sind beide Segel posterior, am ausgeprägtesten im P3-Segment, betroffen. Diese Form der FMR entspricht einer Carpentier-Typ-IIIb-Insuffizienz [14]. Eine Dilatation des Anulus entsteht bei ischämischer FMR erst später im Verlauf und ist dann meist asymmetrisch ausgeprägt und betrifft den hinteren Anulus [15].

Prognostische Auswirkung einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Eine FMR steht sowohl mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate als auch mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz in Zusammenhang [4].

Wie Grigoni et al. berichteten, wurde bei 303 Patienten mit transmuralem Myokardinfarkt in 64 % der Fälle eine ischämische FMR diagnostiziert. Diese stellte nach einem 5-Jahres-Follow-up einen unabhängigen Prädiktor für die Langzeit-Sterblichkeit der Patienten (relatives Risiko von 1,88 [95-%-CI: 1,23–2,86], p = 0,003) dar [16]. Patienten mit einer EROA („effective regurgitant orifice area") von > 0,20 cm^2 oder einem Regurgitationsvolumen von > 30 ml hatten eine doppelt so hohe Sterblichkeit verglichen mit Patienten ohne funktioneller MI. Dass dieses Outcome vergleichbar ist mit einer ERO ≥ 0,40 cm^2 bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz, verdeutlicht den großen prognostischen Einfluss bereits einer milden funktionellen MI nach Myokardinfarkt.

Die funktionelle MI nach einem Myokardinfarkt geht oft ohne hörbares Herzgeräusch einher und ist daher sehr oft klinisch schwer zu diagnostizieren [17]. In einer Studie von Bursi et al. trat innerhalb der ersten 30 Tage nach einem Myokardinfarkt in 50 % der Patienten eine mittelgradige bis schwere funktionelle MI auf, ein Drittel der Patienten hatten dabei kein hörbares Herzgeräusch [18].

Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Eine Studie der Duke Cardiovascular Datenbank zeigt, dass bei > 2000 Patienten mit einer Linksventrikelfunktion von < 40 % eine moderate bis schwere funktionelle MI in knapp 30 % der Patienten diagnostiziert wurde und diese ebenso einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtsterblichkeit darstellte (HR: 1,23 [95-%-CI: 1,13–1,34]) [19].

In einer weiteren Studie von Bursi et al. aus dem Jahre 2010 an 469 Patienten mit Herzinsuffizienz war eine geringgradige bis schwere funktionelle MI bei knapp 95 % der Patienten vorhanden. Jeder sechste Patient wies eine schwere funktionelle MI auf, beinahe die Hälfte der Patienten zumindest eine moderate MI. Es konnte gezeigt werden, dass die funktionelle MI einen unabhängigen Risikofaktor (Tod und Indikation zur Herztransplantation) bei Patienten mit weniger schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen I und II) und einem niedrigeren Risikoprofil darstellte. Patienten mit einer moderaten funktionellen MI hatten nach 5 Jahren ein um 50 % erhöhtes Risiko zu versterben oder sich einer Herztransplantation unterziehen zu müssen, verglichen mit Patienten ohne oder mit nur geringgradiger MI; mit einer schweren MI hatte sich das Risiko verdreifacht (HR 3,59 [95-%-CI: 2,33–5,54] p < 0,0001). Bei Patienten mit bereits deutlich umgebautem linken Ventrikel, bei Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dysfunktion sowie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines engmaschigen Screenings von Patienten mit Herzinsuffizienz, da die funktionelle MI eine wichtige Rolle in der Frühphase dieser Erkrankung zu spielen scheint. Ob bereits eine weniger schwere funktionelle MI bei leichter ausgepräger Herzinsuffizienz mittels perkutaner Mitralanuloplastie bzw. operativer Mitralklappenanuloplastie behandelt werden sollte, gilt es noch in größeren klinischen Studien zu untersuchen [20].

Eine Studie der Mayo Clinic zeigte, dass bei 1256 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in 24 % eine schwere funktionelle MI (definiert als EROA > 0,2 cm^2, ein Regurgitationsvolumen von > 30 ml oder einer *Vena-contracta*-Breite von < 0,4 cm) vorlag und diese nach einem Follow-up von 2,5 Jahren ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und Hospitalisierung darstellte (HR 1,5 [CI: 1,2–1,9]) – unabhängig von der Linksventrikelfunktion [21].

Diagnose und Beurteilung einer FMR

Das diagnostische Mittel, um eine Mitralklappeninsuffizienz zu diagnostizieren und zu graduieren, ist die Echokardiographie. Die Mitralklappe war die erste Struktur, welche mittels Echokardiographie identifiziert wurde [22]. Dabei spielen die transthorakale und die transösophageale Echokardiographie komplementäre Rollen. Mittels transösophagealer Echokardio-

graphie (TEE) lässt sich in den meisten Fällen am genauesten die Genese der Mitralklappeninsuffizienz feststellen (ob primär oder sekundär, funktionell). Eine gemischte Ätiologie ist oft nicht ungewöhnlich (z. B. FMR mit verdicktem Segel oder mit Mitralring-Verkalkung). Mittels der im TEE erhobenen Befunde (z. B. der Länge der Segel, das Ausmaß des posterolateralen Winkels, welcher das „tethering" des posterioren Segels kennzeichnet, oder der Größe der Koaptationszone) wird entschieden, welche Mitralklappe für die verschiedenen interventionellen Optionen in Frage kommt. Da eine reduzierte Füllung des linken Ventrikels zu einer verminderten Regurgitation führen kann, sollte die Schweregradbestimmung der funktionellen MI beim wachen Patienten von transthorakal bestimmt werden, um vasodilatierende Mechanismen wie Sedierung und Hypovolämie zu vermeiden [4].

Der echokardiographisch bestimmte Schweregrad einer funktionellen MI umfasst sowohl quantitative als auch qualitative Kriterien und klassifiziert die MI in mild, moderat und schwer [23]. Qualitative Kriterien umfassen dabei die Klappenmorphologie sowie den Farbfluss und CW-Signale des Regurgitationsjets. Semiquantitative Einblicke bietet der Blutfluss in der Pulmonalvene sowie das Muster des Mitralklappeneinstroms. Quantitative Kriterien umfassen schließlich die Messungen der EROA sowie des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsfraktion. Ein vergrößerter linker Vorhof und linker Ventrikel sowie ein erhöhter pulmonal arterieller Druck fließen in die Beurteilung des Schweregrades einer funktionellen MI mit ein.

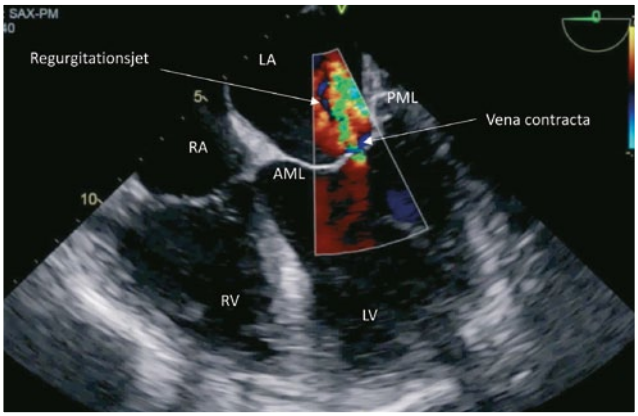


Abbildung 1: Transösophageale 2D-Echokardiographie, Vierkammerblick
LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, RV = rechter Vorhof, AML = vorderes Mitralklappensegel, PML = hinteres Mitralklappensegel.

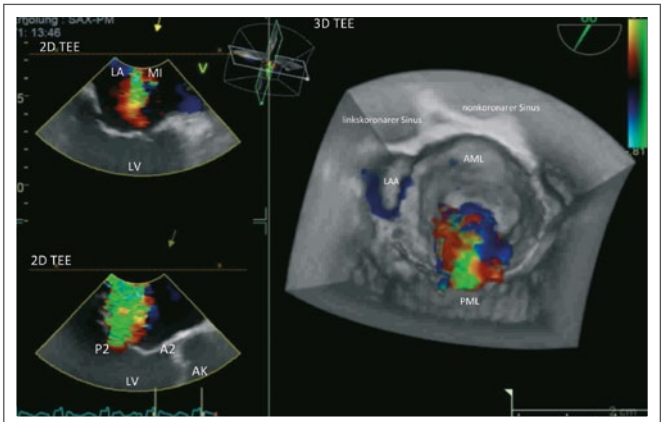


Abbildung 2: Links: transösophageale 2D-Echokardiographie einer funktionellen Mitralinsuffizienz (MI) in 2 perpendikulären Ebenen; rechts: transösophageale 3D-Echokardiographie im sogenannten „chirurgischen Blick"
LV = linker Ventrikel, LA = linker Vorhof, A2/A3 = A2/A3-Segment des vorderen Mitralklappensegels, P2/P3 = P2/P3-Segment des hinteren Mitralklappensegels, AK = Aortenklappe, LAA = linkes Vorhofohr, AML = vorderes Mitralklappensegel.

Die Quantifizierung der FMR in der konventionellen 2D-Echokardiographie beruht auf Messungen des Regurgitationsjets an der *Vena contracta* oder der proximalen Konvergenzzone, in der Annahme, die Öffnungsfläche ist annähernd zirkulär. Allerdings kann der Schweregrad dadurch oftmals unterschätzt werden, da die Öffnungsfläche gerade im Falle einer funktionellen MI oftmalig eine elliptische Form annimmt [10]. Mittels 3D-Echokardiographie umgeht man dieses Problem, in dem die *Vena contracta* direkt planimetriert werden kann, unabhängig von der Form der Öffnungsfläche oder der Anzahl der vorhandenen Jets [24].

Umgekehrt tendiert der Farbdoppler in der 2D- und 3D-Echokardiographie dazu, die Öffnungsfläche eher zu überschätzen, da es bei sehr hohen Flussgeschwindigkeiten des Regurgitationsjets zum Aliasing und zu Blooming-Artefakten kommen kann [25]. Ein einzelner Parameter reicht nicht aus, um den Schweregrad der funktionellen MI zu bestimmen, es sollten stets mehrere Parameter aus der 2D- und 3D-Echokardiographie herangezogen werden [25] (Abb. 1, Abb. 2).

Eine hochgradige funktionelle MI ist dann vorliegend, wenn die EROA ≥ 20mm², das Regurgitationsvolumen > 30 ml und die Regurgitationsfraktion ≥ 50 % beträgt [26]. Eine primäre Mitralklappeninsuffizienz wird erst bei einer EROA ≥ 40 mm² und einem Regurgitationsvolumen > 60 ml als hochgradig eingestuft. Diese diskrepante Beurteilung beruht darauf, dass eine funktionelle MI bereits bei einem quantitativ geringer scheinenden Regurgitationsvolumen denselben, wenn nicht einen größeren Effekt auf die Sterblichkeit hat als eine primäre Mitralklappeninsuffizienz mit gleichen Parametern [25].

Die Durchführung einer Stressechokardiographie ist angesichts der provozierten Tachykardie und Tachypnoe des Patienten technisch sehr herausfordernd [27]. Kann das Ausmaß der vorliegenden funktionelle MI die Symptome nicht erklären, so können mithilfe der Stressechokardiographie jene Patienten mit einem erhöhten Risiko für Tod und Hospitalisierung identifiziert werden [28].

Konservative Therapie

Da die funktionelle MI stets Folge einer Erkrankung des linken Ventrikels ist, stellt die optimale medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz den ersten Schritt im Management dieser Patienten dar [29]. Die Evidenz für die Anwendung von ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralkortikoidantagonisten stammt aus mehreren großen randomisierten Studien. Deren positiver Einfluss auf Pumpleistung, Symptome und Überleben sind hinlänglich bekannt [26]. Allerdings bleiben Sterblichkeit und Gesamtmortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und funktioneller MI hoch. Agricola et al. zeigten in einer Studie bei 404 Patienten mit funktioneller MI unter optimaler medi-

kamentöser Therapie eine 4-Jahres-Gesamtmortalitätsrate von 43 % bzw. 45 % bei Patienten mit moderater bzw. schwerer MI, verglichen mit nur 6 % Sterblichkeit für Patienten mit geringgradiger MI (p = 0,003) [30].

Ergebnisse aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass ACE-Hemmer und Betablocker nicht nur das Volumen des linken Ventrikels, sondern auch das Ausmaß der funktionellen MI reduzieren können. Es konnte u. a. gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit einer EROA von > 5 cm^2 diese sich unter Captopril-Therapie (50 mg und 100 mg vs. Placebo) um mindestens 3,1 cm^2 verkleinerte (unter der höheren Dosierung um 5,3 cm^2, p < 0,001) und das Schlagvolumen deutlich zunahm [31].

In einer kleinen randomisierten Studie von Loewes et al. wiesen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie unter Betablockertherapie mit Carvedilol verglichen zur Placebogruppe eine signifikante Reduktion der funktionellen MI (gemessen am Verhältnis Regurgitationsjet/Vorhofgröße) auf (p = 0,04) [32].

CRT

Die Anwendung einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) richtet sich nach den dafür gültigen Richtlinien [29].

Bei Patienten mit milder bis moderater Mitralklappeninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass sich die EROA unter Resynchronisationstherapie, verglichen mit Patienten unter optimaler medikamentöse Therapie allein, signifikant verkleinerte [33].

In der Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation-Studie (MIRACLE) bewirkten CRT-Systeme im Vergleich zu Patienten ohne Resynchronisationstherapie nach 6-monatiger Therapie neben einer signifikanten Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Diameters eine signifikante Verkleinerung der Fläche des Insuffizienzjets der Mitralklappe (–2,7 cm^2 vs. –0,5 cm^2, p < 0,001) [34].

Beim Vorliegen einer moderaten bis schweren funktionellen MI konnten van Bommel et al. zeigen, dass es nach 8-monatiger Resynchronisationstherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz um mindestens einen Grad kam (am Beispiel der EROA: 0,51 ± 0,16 cm^2 vs. 0,43 ± 0,18 cm^2; p < 0,001 unter Resynchronisationstherapie) [35].

Erwähnenswert ist, dass bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie signifikant häufiger keinerlei Verbesserung der funktionellen MI in Erscheinung trat und die Verbesserung der MI unter CRT ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben darstellte (HR 0,35 [95-%-CI: 0,13–0,94]). Eine mögliche Ursache für das Nicht-Ansprechen der CRT bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz liegt in den Narbenregionen, welche nicht oder nur unzureichend stimuliert werden können [36].

Der Nutzen einer Resynchronisationstherapie verschwindet jedoch sehr rasch nach Beendigung der Therapie. Wie Brandt et al. berichteten, fanden sich 72 h nach elektiver, vorübergehender Beendigung der CRT (nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von > 400 Tagen) signifikante Anstiege in EORA (4,8 auf 9,1 mm^2), im Regurgitationsvolumen (7,8 auf 16 ml) und in der Regurgitationsfraktion (13,8 auf 27,7 %) wieder [37].

Operative Behandlung der funktionellen Mitralinsuffizienz

Es wurden zahlreiche retrospektive Analysen zur operativen Behandlung der funktionellen Mitralinsuffizienz publiziert. Meta-Analysen zeigen generell einen Vorteil der Mitralrekonstruktion gegenüber dem Mitralklappenersatz hinsichtlich 30-Tages-Mortalität [38]. Dies ist wahrscheinlich durch die schnelle und relativ einfache Mitralringanuloplastie zu erklären, welche in den Studien häufig isoliert angewendet wurde. In Meta-Analysen fand sich jedoch auch schon ein häufigeres Auftreten einer (Rezidiv-) Mitralinsuffizienz nach Klappenrekonstruktion im Vergleich zum Klappenersatz [39].

Retrospektive Studien haben allerdings gerade auf dem Gebiet der operativen Behandlung deutliche Limitierungen: Es beginnt bereits mit der Definition der hochgradigen Mitralinsuffizienz im Echo. Hier haben sich mehrere Parameter als geeignet für eine integrative Beurteilung der Mitralinsuffizienz herausgestellt. Weiters sind die verwendeten operativen Techniken sehr unterschiedlich: Wurde ein kompletter Ring (rigid, semirigid) oder ein inkomplettes Band verwendet? Wurde die Ringanuloplastie „undersized“ und wenn ja, wie viel? Gab es begleitende Maßnahmen wie die Durchtrennung sekundärer Chordae, eine Papillarmuskelrelokation [40], eine Papillarmuskelapproximation [41], eine Patchaugmentation des vorderen Mitralsegels oder einen Edge-to-edge-Repair (nach Alfieri)? Wurde die Operation über Thorakotomie oder Sternotomie durchgeführt? Wurde der Mitralklappenersatz chordaerhaltend durchgeführt? Weiters gibt es einen intraoperativen Selektionsbias für die Rekonstruktion, wie die Klappenmorphologie, das Vorhandensein von Sklerose und ähnlichem, ebenso ist es wichtig, ob eine „Intention to treat“-Analyse durchgeführt wurde. Anderenfalls sind konvertierte Patienten nach misslungenem Rekonstruktionsversuch mit u. U. schlechterem OP-Ergebnis nach langer Operationsdauer alle in der Klappenersatzgruppe. Diese Faktoren sind bei der Beurteilung von Studien zu berücksichtigen.

Es gibt sowohl auf dem Gebiet der operativen als auch der kathetergestützten Therapie der funktionellen Mitralinsuffizienz zahlreiche Entwicklungen. Die meistverbreitete operative Therapie ist die Mitralringanuloplastie. Hierbei wird ein stoffüberzogener Ring mit nicht-resorbierbaren Nähten am Mitralring fixiert und dieser dadurch gerafft und stabilisiert. In der Regel wird der Ring in der Größenwahl kleiner gewählt als man es sonst (gemessen zum vorderen Mitralsegel) machen würde (sog. „undersizing“). Diese Operation ist langjährig bewährt und kann sehr rasch durchgeführt werden. Man spricht daher auch vom „Ring and Run“-Konzept. Ein potenzieller Nachteil des unterbemessenen Ringes, der bei dieser Operationstechnik verwendet wird, ist die Entwicklung einer funktionellen Mitralstenose. Fino et al. untersuchten 70 Patienten, je 35 mit Ringanuloplastie und Mitralklappenersatz. Alle Patienten hatten eine ischämische Mitralinsuffizienz und eine koronare Revaskularisierung. Die Autoren fanden einen signifikant höheren pulmonalarteriellen Druckanstieg nach Ringanulo-

plastie verglichen mit dem Mitralklappenersatz. Der relative Anstieg des systolischen PAP betrug 33 ± 10 mmHg vs. 20 ± 12 mmHg (p < 0,001). Weiters fand sich in dieser Studie eine größere Mitralöffnungsreserve nach Mitralklappenersatz im Vergleich zur „undersized"-Ringanuloplastie [42].

Es wurden in den vergangenen Jahren auch einige Operationstechniken im subvalvulären Bereich, wie beispielsweise die Papillarmuskelapproximation, entwickelt, welche zu einer vermehrten Stabilisierung des Rekonstruktionsergebnisses beitragen.

Hochgradige funktionelle Mitralinsuffizienz bei schwerem Aortenklappenvitium und hochgradiger ischämischer Mitralinsuffizienz

Für Patienten, die einer koronaren Bypassoperation (CABG) oder Aortenklappenoperation unterzogen werden, besteht eine Klasse-IIa-Indikation zur Mitbehandlung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Im Update 2017 der AHA-Guidelines kam neu hinzu, dass der chordaerhaltende Mitralklappenersatz hierfür alternativ zur Klappenrekonstruktion erwogen werden kann [43].

Die Begründung liegt in einer prospektiv randomisierten Studie an 251 Patienten mit ischämischer funktioneller Mitralinsuffizienz. Es wurde entweder zur Mitralrekonstruktion mit „undersized"-Ringanuloplastie oder zum chordaerhaltenden Mitralklappenersatz randomisiert. Zirka ¾ der Patienten hatten eine begleitende CABG-Operation, bei ⅕ bestand ein Z. n. CABG und bei ⅓ bestand ein Z. n. PCI. Die Studie fand keine signifikante Differenz im „left ventricular endsystolic volume index" (LVESVI) mit –6,6 ml/m² nach Mitralrekonstruktion und –6,8 ml/m² nach Mitralklappenersatz nach 12 Monaten. Weiters fand sich kein signifikanter Unterschied in den postoperativen NYHA-Klassen zwischen den Gruppen nach 6 und 12 Monaten. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität (QOL) im SF-12, Minnesota living with Heart failure-Questionnaire und im EQ 5D. Es zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Mitralinsuffizienz (≥ Grad II) nach 12 Monaten in der Mitralrekonstruktionsgruppe (32,6 %) als in der Mitralklappenersatzgruppe (2,3 %, p < 0,001) [44].

Im 2-Jahres-Follow-up dieser Studie zeigte sich noch eine weitere Zunahme der Re-Mitralinsuffizienz mit 58,8 % nach Rekonstruktion vs. 3,8 % nach Klappenersatz. Es zeigte sich kein Unterschied im Überleben nach 2 Jahren. Die kardiovaskuläre stationäre Wiederaufnahme war jedoch nach Klappenrekonstruktion deutlich höher mit 48,3/100 py im Vergleich zu 32,2/100 py nach Klappenersatz (p = 0,01) [45].

Kron et al. führten eine Subanalyse des Mitralklappenrekonstruktionsarms dieser Studie durch. Sie fanden eine basale Dyskinesie bei 45 % aller Patienten. 62,1 % der Patienten mit Re-Mitralinsuffizienz ≥ Grad 2 hatten eine basale Dyskinesie im Gegensatz zu 20,5 % der Patinten ohne Re-Mitralinsuffizienz (p < 0,001). Dieses echokardiographische Merkmal war auch das einzige mit statistischer Signifikanz hinsichtlich Wiederauftretens einer MI [46].

Mittel- bis höhergradige funktionelle Mitralinsuffizienz bei koronarer Bypassoperation

Die Behandlung der mittel- bis höhergradigen Mitralinsuffizienz (Grad 2+) im Rahmen der CABG-Operation wird nach wie vor kontroversiell diskutiert. Es gab eine rezente prospektiv randomisierte Studie mit 301 Patienten, die die isolierte CABG-Operation mit der CABG plus Mitralklappenrekonstruktion mittels Ringanuloplastie verglich [47]. Nach 2 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit mit 10,6 % Mortalität in der isolierten CABG-Gruppe und 10 % in der CABG-plus-Mitralringanuloplastie-Gruppe. Es fand sich als Vorteil in der CABG-plus-Mitralring-Gruppe eine geringere Rate an hochgradiger Mitralinsuffizienz als in der isolierten CABG-Gruppe (11,4 % vs. 3,5 %; p = 0,02). Ein Nachteil der kombinierten Operation ist jedoch eine signifikant höhere Aortenklemmzeit und Bypasszeit sowie eine höhere Rate neurologischer Ereignisse im 2-Jahres-Zeitraum (5,5 % vs. 1,7 %; p = 0,02). Die neurologischen Ereignisse sind vorwiegend perioperativ eingetreten. Daher ist der zusätzliche Eingriff an der Mitralklappe im Rahmen der CABG-Operation bei Mitralinsuffizienz Grad 2+ individuell zu stellen und die Vor- und Nachteile abzuwägen. Es besteht in den aktuellen AHA-Guidelines eine Klasse-IIb-Indikation für den Mitraleingriff in dieser Situation.

Hochgradige funktionelle Mitralinsuffizienz bei Kardiomyopathie

Wenn die funktionelle Mitralinsuffizienz im Rahmen einer Kardiomyopathie mit höhergradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion auftritt, liegt generell eine deutlich reduzierte Lebenserwartung vor. Wu et al. haben dies bereits in einer Studie aus dem Jahr 2005 gezeigt [48]. Dieselben Autoren fanden auch keinen Unterschied im eventfreien Überleben zwischen Patienten mit operativer Behandlung durch Mitralringanuloplastie vs. konservativer Therapie. Es kam seither sicher zu Verbesserungen der konservativen Herzinsuffizienztherapie und operativen Techniken. Es ist jedoch auch in den ganz aktuellen AHA-Guidelines 2017 die operative Behandlung ab NYHA-Stadium III nach voller Ausschöpfung der guidelinekonformen Herzinsuffizienztherapie nur eine Klasse-IIb-Indikation [43].

Vergleich Mitraclip™ vs. Operation

Die EVEREST-Studie hat die Behandlung der hochgradigen Mitralinsuffizienz durch eine Operation mit der perkutanen Applikation eines Mitraclip™ (Abbott Inc.) verglichen. Bei der Mitraclip™-Applikation wird das vordere Mitralsegel mit dem hinteren Mitralsegel zusammengeheftet. Der Vorteil der Mitraclip™-Technik ist der interventionelle Zugang sowie das Vermeiden der Herz-Lungen-Maschine. Der Nachteil dieser Technik liegt in einer prinzipiell unvollständigen Reparaturtechnik. Es erfolgt nämlich insbesondere keine Korrektur und Stabilisierung eines dilatierten Mitralringes. Weiters besteht beim Zusammenheften der Mitralsegel die Gefahr der Ausbildung einer Stenosekomponente. Bei der operativen Mitralrekonstruktion werden in der Regel anatomische Korrekturen vorgenommen, beispielsweise durch das Implantieren künstli-

cher Sehnenfäden zur Korrektur eines Prolaps oder eines „flail leaflet". Bei chirurgischen Hochrisikopatienten hat jedoch die Mitraclip™-Therapie einen hohen Stellenwert.

Feldman et al. haben in ihrer Studie (EVEREST) 279 Patienten Mitraclip™- vs. chirurgischer Therapie im Verhältnis 2:1 randomisiert. Es war jedoch ein gemischtes Kollektiv mit 27 % funktioneller Mitralinsuffizienz, die restlichen Patienten wiesen eine degenerative Mitralinsuffizienz auf. Der Vorteil der Mitraclip™-Gruppe lag in einer niedrigeren Rate an negativen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Dies war jedoch vorwiegend durch den Faktor „Gabe von Blutkonserven" bedingt [49].

Der Vorteil der chirurgischen Behandlung zeigte sich in den 5-Jahres-Ergebnissen der EVEREST-Studie: Es fanden sich deutlich weniger Rest- bzw. Re-Mitralinsuffizienzen. So fanden sich in der Mitraclip™-Gruppe 19 % hochgradige Mitralinsuffizienzen verglichen mit 3 % in der chirurgischen Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebenskurven unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Subgruppenanalyse zeigte hinsichtlich Freiheit von Reopertion, Tod oder Mitralinsuffizienz Grad 3 oder Grad 4 einen Vorteil der Mitraclip™-Gruppe bei funktioneller Mitralinsuffizienz und einen Vorteil der chirurgischen Behandlung bei Vorliegen einer degenerativen Mitralinsuffizienz [50].

Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt bezüglich der Erstellung dieses Artikels.

Danksagung

Die Echokardiographiebilder wurden freundlicherweise von Dr. M. Hackl, Klinikum Klagenfurt, zur Verfügung gestellt.

Literatur:

1. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343–56.

2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006; 368: 1005–11.

3. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. J Card Surg 2011; 26: 385–92.

4. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 1231–48.

5. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the „French Correction". J Thor Cardiovasc Surg 1983; 86: 323–37.

6. Olsen L, Subramanian R, Ackermann D, et al. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. Mayo Clin Proc 1987; 62: 22–34.

7. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet 2009; 373: 1382–894.

8. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. Cardiol Clin 2013; 31: 151–64.

9. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the "French correction." J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 323–37.

10. Ray S. The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. Eur J Echocardiogr 2010; 11: i11–7.

11. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. Circulation 2008; 118: 845–52.

12. Nagasaki M, Nishimura S, Ohtaki E, et al. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol 2006; 108: 171–6.

13. Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 135–43.

14. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. Eur J Echocardiogr 2004; 5: 326–34.

15. Daimon M, Saracino G, Gillinov AM, et al. Local dysfunction and asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. Echocardiography 2008; 25: 414–23.

16. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation 2001; 103: 1759–64.

17. Desjardins VA, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. Am J Med 1996; 100: 149–56.

18. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. Circulation 2005; 25; 111: 295–301.

19. Trichon BH, O'Connor CM. Secondary mitral and tricuspid regurgitation accompanying left ventricular systolic dysfunction: is it important, and how is it treated? Am Heart J 2002; 144: 373.

20. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggianini L, Zanasi V, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. Eur J Heart Fail 2010; 12: 382–8.

21. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy. Heart 2011; 97: 1675–80.

22. Edler I. Ultrasound cardiogram in mitral valve disease. Acta Chir Scand 1956; 111: 230.

23. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 2010; 11: 307–32.

24. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniques using real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: in vitro and clinical validation. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 125–33.

25. Grayburn PA, Carabello B, Hung J, et al. Defining "severe" secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 2792–801.

26. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2012; 33: 2451–96.

27. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 2003; 108: 1713–7.

28. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2251–60.

29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

30. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2009; 11: 581–7.

31. Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. Br Heart J 1994; 72: 63.

32. Loewes B, Gill E, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. Am J Cardiol 1999; 83: 1201–5.

33. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539–49.

34. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845.

35. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. Circulation 2011; 124: 912.

36. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006; 113: 969.

37. Brandt RR, Reiner C, Arnold R, et al. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2006; 27: 187.

38. MacHaalany J, Sénéchal M, O'Connor K, Abdelaal E, Plourde G, et al. Early and late mortality after repair or replacement in mitral valve prolapse and functional ischemic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cardiol 2014; 173: 499–505.

39. Dayan V, Soca G, Cura L, Mestres CA. Similar survival after mitral valve replacement or repair for ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 2014; 97: 758–65.

40. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. Ann Thorac Surg 2002; 74: 600–1.

41. Hvass U, Joudinaud T. The papillary muscle sling for ischemic mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139: 418–23.

42. Fino C, Iacovoni A, Ferrero P, Senni M, Merlo M, et al. Restrictive mitral valve annuloplasty versus mitral valve replacement for functional ischemic mitral regurgitation: an exercise echocardiographic study. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148: 447–53.

43. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 252–89.

44. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med 2014; 370: 23–32.

45. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016; 374: 344–53.

46. Kron IL, Hung J, Overbey JR, Bouchard D, Gelijns AC, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149: 752–61.

47. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016; 374: 1932–41.

48. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 381–7.

49. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011; 364: 1395–406.

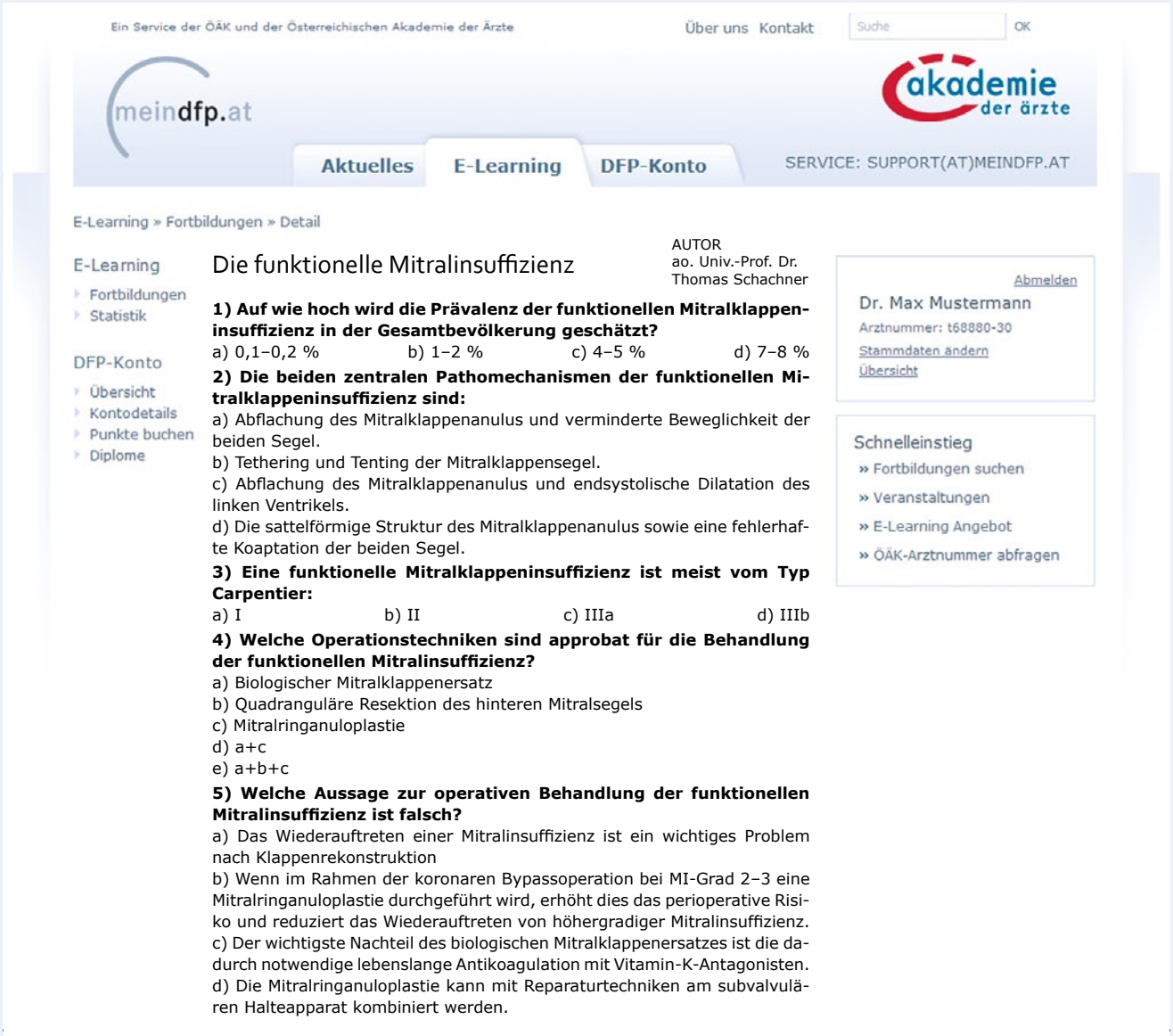
50. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 2844–928.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Lecture Board:
Prim. Mag. Dr. Josef Aichinger, Linz
Univ.-Prof. Dr. Alfred Kocher, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Kardiologie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte" publiziert.



Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

http://www.meindfp.at

Bitte halten Sie Ihr „meindfp"-Passwort bereit.

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**