

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Milde therapeutische Hypothermie beim Myokardinfarkt

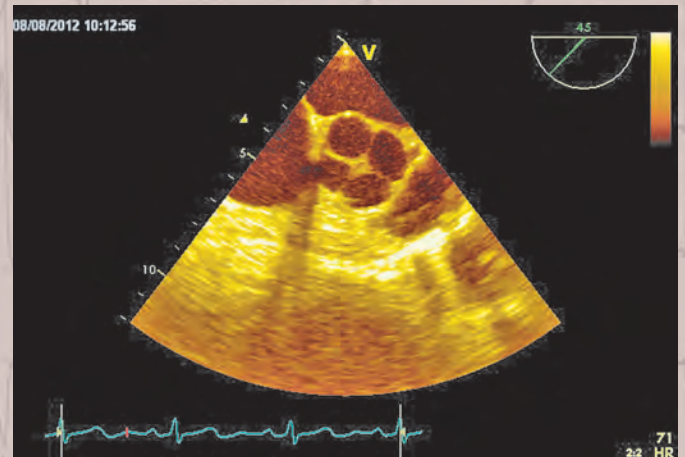
P. Hörmann et al.

Die Hybrid-OP-Technik der akuten Aortendissektion Typ A

S. Folkmann et al.

Periphere Endothelfunktionsmessung – Anwendung in der täglichen klinischen Praxis gerechtfertigt?

A. Süssenbacher et al.



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the  ESC-Editors' Club
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the  DOAJ
DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

www.kup.at/kardiologie

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

EINFACH EFFEKTIVE SCHLAGANFALL PRÄVENTION

**GELBE
BOX
(RE1)**

* Details siehe Fachkurzinformation

PRADAXA®

150 mg 2x täglich

**DAS
EINZIGE
ANTIKOAGULANS**

mit gleichzeitig
überlegener Wirksamkeit
vs. einem Vitamin-K-Antagonisten
in der Prävention **beider**
Schlaganfalltypen: ischämisch
und hämorrhagisch^{1,2}

1. Connolly SJ et al. NEJM 2009;361:1139-1151; NEJM 2010;363:1875-1876
2. Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln

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, Indigocarmin (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, Linksherzklappen-Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter ≥ 75 Jahre, Alter ≥ 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, Linksherzklappen-Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter ≥ 75 Jahre, Alter ≥ 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, Läsionen oder klinische Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Pradaxa oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten. Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt. Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Tacrolimus und Dronedaron INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflichtig Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

PX 119/10.09.2012

Inhalt

Brief des Herausgebers	273
K. Huber	
Milde therapeutische Hypothermie beim Myokardinfarkt	274
P. Hörmann, M. M. Wanitschek, B. Metzler, H. F. Alber	
Die Hybrid-OP-Technik der akuten Aortendissektion Typ A	278
S. Folkmann, G. Weiss, M. Grabenwöger	
Periphere Endothelfunktionsmessung – Anwendung in der täglichen klinischen Praxis gerechtfertigt?	283
A. Süssenbacher, M. Frick, H. F. Alber	
RUBRIKEN	
Case Report	
Hidden Dissection of the Left Descending Coronary Artery Mimicking Tako-Tsubo Cardiomyopathy	289
A. Mayr, H. Alber, G. Klug, O. Pachinger, B. Metzler	
Echo	292
Softlink A10854	
EKG	294
OCT-Corner	296
Softlink A10852	
Für Sie gelesen	298
Kongressbericht	300
Pharma-News	303
Impressum	273
Hinweise für Autoren	309

Titelbild: Transösophageale Echokardiographie mit Darstellung der Aortenklappe im Querschnitt: Quadrikuspide Aortenklappe mit 4 Klappentaschen. Aus: Waltl G, Weihs W., S. 293, Abb. 5.

Hintergrundbild: EKG-Bild: Breitkomplextachykardie. Aus: Rauscha F, J Kardiologie 2011; 18 (5–6): 234.

1x täglich

EINFACH EFFIENT

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.



Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:G. Delle-Karth, Wien
F. M. Fruhwald, Graz
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz**Redaktionsbeirat / Editorial Board 2012/2013:**

H. Alber, Innsbruck	G. Jakl-Kotauschek, Wien	H. Pürerfellner, Linz
G. Delle-Karth, Wien	W. Kaltenbrunner, Wien	F. Rauscha, Wien
M. Frick, Innsbruck	I. Lang, Wien	R. Rosenhek, Wien
F.M. Fruhwald, Graz	H. Mächler, Graz	M. Schillinger, Wien
H. Gabriel, Wien	B. Metzler, Innsbruck	W. Speidl, Wien
A. Geppert, Wien	V. Mühlberger, Innsbruck	G. Titscher, Wien
F. Glaser, Krems	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	H. Wallner, Schwarzach
M. Grabenwöger, Wien	A. Niessner, Wien	T. Wascher, Wien
M. Grimm, Innsbruck	M. Nürnberg, Wien	W. Weihs, Graz

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2012/2013:

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

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds**Member of the ESC-Editors' Club****Member of the Directory of Open Access Journals (DOAJ)****Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus**

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die vorliegende Ausgabe des JOURNALS FÜR KARDIOLOGIE umfasst mehrere Themen, die nicht unbedingt thematisch zusammengehören, aber jedes für sich ist von hohem Interesse: Hypothermie bei Myokardinfarkt, Hybrid-OP der akuten Aortendissektion Typ A, sowie Endothelfunktionsmessungen im klinischen Alltag.

Besonders hinweisen möchte ich auf den Echokardiographie-Fallbericht einer quadrikuspiden Aortenklappe, ein nicht sehr häufiges, aber umso eindrucksvolleres Bild, welches erfahrene Echokardiographen gelegentlich zu sehen bekommen.

Viel Freude mit der Lektüre, Ihr Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

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 022031105 M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz**Erscheinungsweise:** 6× im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung 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, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und

Fernsehsendungen, 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 Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

Milde therapeutische Hypothermie beim Myokardinfarkt

P. Hörmann¹, M. M. Wanitschek¹, B. Metzler¹, H. F. Alber^{1,2}

Kurzfassung: Eine milde therapeutische Hypothermie kann nach einem Herzstillstand nicht nur das neurologische Outcome verbessern, sondern war im Tiermodell auch mit einer geringeren Herzinfarktgröße assoziiert. Eine Subgruppenanalyse der ersten beiden negativen Studien am Menschen (COOL-MI und ICE-IT) lässt vermuten, dass eine Voraussetzung für eine Infarktgrößenreduktion durch therapeutische Hypothermie das Erreichen einer Temperatur $\leq 35^\circ\text{C}$ bereits zum Zeitpunkt der Revaskularisation ist. Dadurch scheint vor allem der Reperfusionsschaden eingedämmt werden zu können. Auf Basis einer vielversprechenden Pilotstudie (RAPID-MI-ICE) ist derzeit die multizentrische CHILL-MI-Studie

am Laufen, um den möglichen Benefit einer milden therapeutischen Hypothermie zum Zeitpunkt der Reperfusion bei Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkten zu evaluieren.

Schlüsselwörter: Milde therapeutische Hypothermie, Herzinfarkt, Reperfusionsschaden

Abstract: Mild Therapeutic Hypothermia in Myocardial Infarction. Beside an improved neurological outcome after cardiac arrest, a mild therapeutic hypothermia is associated with a reduced infarct size in animal models of myocar-

dial infarction. According to subanalyses of the two first negative trials in humans (COOL-MI and ICE-IT) a prerequisite for the benefit seems to reach the target temperature of $\leq 35^\circ\text{C}$ at the time of revascularisation in order to attenuate mechanisms of reperfusion injury. Hence, based on a safety and feasibility pilot study (RAPID-MI-ICE) the multicentre CHILL-MI trial focuses on the potential benefit of a mild therapeutic hypothermia at the time of reperfusion in patients with ST elevation myocardial infarctions. **J Kardiologie 2012; 19 (9–10): 274–6.**

Key words: mild therapeutic hypothermia, myocardial infarction, reperfusion injury

■ Einleitung

Das Konzept der therapeutischen Hypothermie ist ein altbewährtes. So empfahl schon Hippokrates ca. 400 v. Chr., Kälte bei Blutungen oder Entzündungen anzuwenden. Bereits seit mehreren Jahrzehnten kommt Hypothermie bei verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffen zum Schutz des Herzens im Rahmen des Herzstillstands zum Einsatz.

■ Milde Hypothermie beim kardiologischen Patienten – Nutzen für das Gehirn?

Dieser Frage wurde im vergangenen Jahrzehnt im Rahmen großer klinischer Studien nachgegangen. Bei Patienten nach Herzstillstand zeigte sich sowohl im Hinblick auf das Überleben als auch im Hinblick auf das neurologische Outcome ein positiver Effekt einer milden Hypothermie ($32\text{--}35^\circ\text{C}$) [1]. Die aktuellen Guidelines der American Heart Association empfehlen daher, bei Patienten mit Herzstillstand, die nach ROSC nicht in der Lage sind, verbalen Anweisungen Folge zu leisten, eine milde therapeutische Hypothermie zu überlegen [2]. Ähnlich den Herzinfarkt-Netzwerken bedarf es auch bei der therapeutischen Hypothermie einer engen interdisziplinären sowie extra- und intrahospitalen Kooperation. So geht z. B. in Minnesota die Etablierung eines regionalen Systems zur Umsetzung und Optimierung von therapeutischer Hypothermie bei Patienten mit OHCA („out of hospital cardiac arrest“) bei 80 % der Überlebenden ohne Koronarangiographie und 89 % der Überlebenden mit Koronarangiographie mit einem positiven neurologischen Outcome einher [3].

Eingelangt am 8. Jänner 2012; angenommen am 30. Jänner 2012; Pre-Publishing Online am 24. April 2012..

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, und dem ²Department für Kardiologie, Reha Zentrum Münster, Tirol
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Hannes Alber, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: hannes.alber@i-med.ac.at

■ Milde Hypothermie beim kardiologischen Patienten – Nutzen für das Herz?

Auf Basis des erfolgreichen Einsatzes von Hypothermie bei kardiochirurgischen Eingriffen erfolgte in den vergangenen Jahren eine intensive Auseinandersetzung mit der kardioprotektiven Wirkung einer milden Hypothermie bei Patienten im nicht-operativen Setting, so z. B. beim akuten Myokardinfarkt.

Während bei einer schweren Hypothermie ($< 28^\circ\text{C}$) die Gefahr von spontanem Kammerflimmern besteht, wird eine milde Hypothermie ($32\text{--}35^\circ\text{C}$) sowohl von Tieren als auch von Menschen gut toleriert [4].

Effekte einer milden therapeutischen Hypothermie

Eine milde Kühlung führt physiologischerweise zu einer Senkung der Herzfrequenz und zu einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes [5] bei konstantem Schlagvolumen und Blutdruck [6]. Weiters besteht ein positiv inotroper Effekt, der Sauerstoffverbrauch [7] und der zerebrale Metabolismus werden ebenfalls reduziert [8]. Durch eine milde Hypothermie kommt es zur Verschiebung des pH-Werts ($+ 0,016/^\circ\text{C}$) sowie zum Abfall des Kalium-Spiegels aufgrund einer gesteigerten zellulären Aufnahme [9]. Mögliche Nebenwirkungen sind ein erhöhtes Infektionsrisiko, eine milde Koagulopathie sowie Hyperglykämie bei erniedrigten Insulin-Konzentrationen im Blut [9, 10].

Milde therapeutische Hypothermie im Tierexperiment

In verschiedenen Tierexperimenten konnte ein kardioprotektiver Effekt von milder Hypothermie bei akuter Myokardischämie gezeigt werden [11–14]. Interessanterweise lässt sich kein Schwellenwert definieren, ab dem ein kardioprotektiver Effekt vorliegt.

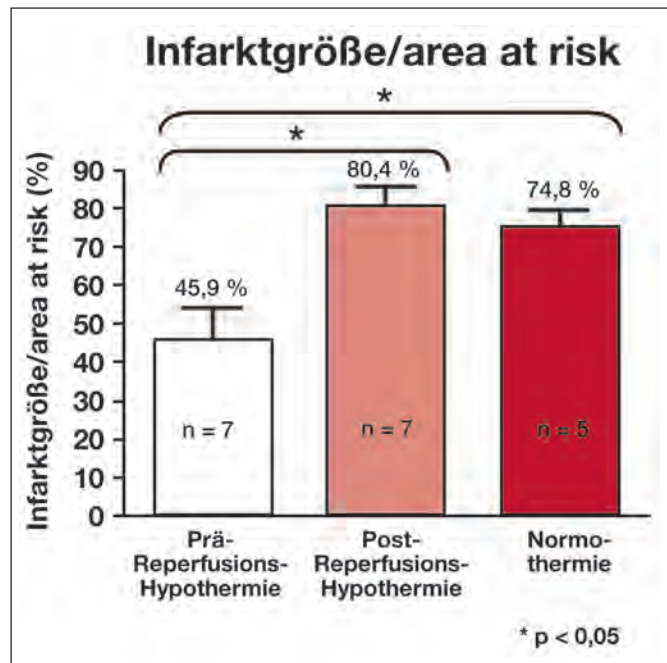
Tabelle 1: Subgruppenanalyse COOL-MI und ICE-IT. Mod. nach [4].

	Infarktgröße (in % des links-ventrikulären Myokards)		p-Wert
	Hypotherme Gruppe	Normotherme Gruppe	
COOL-MI (392 Patienten)			
Gesamtpopulation	13,8	14,1	0,86
Subgruppe mit Vorderwand-STEMI und < 35°C bei Revaskularisation	9,3	18,2	0,05
ICE IT (228 Patienten)			
Gesamtpopulation	10,2	13,2	0,14
Subgruppe mit Vorderwand-STEMI und < 35 °C bei Revaskularisation	12,9	22,7	0,09

Den Benefit einer Kühlung unterstreichend, konnten Chien et al. neben der Reduktion der Infarktgröße durch Hypothermie zeigen, dass Hyperthermie das Infarktareal vergrößert [11]. In einer Arbeit von Dae und Mitarbeitern wurde bei 22 Schweinen 20 Minuten nach chirurgischer Ligation der linken vorderen Koronararterie (LAD) über 40 Minuten (bis 15 Minuten nach Reperfusion) eine therapeutische Hypothermie induziert. Dies führte im Vergleich zur normothermen Kontrollgruppe zu einer relativen Reduktion der Infarktgröße um 80 % [15]. Eine detaillierte Analyse verschiedener Tierexperimente zeigte, dass die kardioprotektive Wirkung von milder Hypothermie sowohl in der Ischämie-, als auch in der Reperusionsphase zum Tragen kommt. Im Zusammenhang mit der „reperfusion injury“ werden verschiedene Mechanismen wie beispielsweise oxidativer Stress, pH-Paradoxon, plötzlicher Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, Entzündung und Metabolismus diskutiert. Weiters spielt die Aktivierung protektiver Kaskaden während der Ischämie als auch im Rahmen der Reperfusion eine wichtige Rolle [16–18]. Während medikamentös jeweils nur in einen Mechanismus eingegriffen werden kann, liegt der Vorteil einer milden Hypothermie in der positiven Beeinflussung vieler der oben diskutierten Faktoren.

Milde therapeutische Hypothermie beim Menschen

Auf Basis der Arbeit von Dae et al. [15] wurden 2 große klinische Studien zur Erforschung des Effekts milder therapeutischer Hypothermie beim akuten Myokardinfarkt, COOL-MI (392 Patienten) und ICE-IT (228 Patienten), durchgeführt. Sowohl in COOL-MI als auch in ICE-IT konnte kein signifikanter therapeutischer Nutzen einer milden Hypothermie im genannten Patientenkollektiv gezeigt werden. Ergebnisse dieser beiden Studien sind unseres Wissens nach bisher jedoch noch nicht als komplettes Manuskript publiziert worden [19, 20]. Der Versuch, die Diskrepanz zwischen den Daten aus Tiermodellen und diesen beiden Studien zu erklären, hat diverse Subgruppenanalysen nach sich gezogen. Dabei konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Hypothermie-Gruppe nur jene Patienten profitierten, die zum Zeitpunkt der Reperfusion schon die angestrebte Temperatur (< 35 °C) erreicht hatten (Tab. 1).

**Abbildung 1** Auswirkung von Prä- und Post-Reperusions-Hypothermie auf die Infarktgröße im Schweinemodell. Mod. nach [21].

Im Einklang mit diesen Überlegungen zeigten mehrere Studien an Kaninchen einen abgeschwächten kardioprotektiven Effekt bei verzögertem Beginn der Hypothermie [4]. Göteborg et al. [21] zeigten im Tiermodell, dass eine therapeutische Hypothermie nach Beginn der Reperfusion im Gegensatz zur Prä-Reperusions-Hypothermie die Infarktgröße nicht positiv beeinflussen konnte (Abb. 1). Inwieweit andere Mechanismen neben einer sowohl durch Prä- als auch Post-Reperusions-Hypothermie zu verbessernden, prognostisch relevanten mikrovaskulären Funktion den Benefit der Kühlung bedingen, ist noch nicht endgültig geklärt und derzeit im Zentrum intensiver wissenschaftlicher Diskussionen [24]. Fakt ist jedoch, dass eine Verlängerung der Hypothermiedauer nach Reperfusion keine weitere Verkleinerung des Infarktareals mit sich brachte [24].

Die zweite wichtige Erkenntnis dieser Studie am Schweinemodell war die Machbarkeit einer schnellen Hypothermie-Induktion mittels Gabe von einem Liter kalter Kochsalzlösung (4 °C). Die Aufrechterhaltung erfolgte im weiteren Verlauf mittels eines endovaskulären Kühlkatheters, welcher nach dem Austauschprinzip funktioniert. Durch externe, transdermale Kühlung kann im Regelfall aufgrund der Vasokonstriktion der Hautgefäße bei Kälte nur eine Temperatursenkung von 1–2 °C/Stunde erreicht werden.

Einhergehend mit einer Reduktion der Infarktgröße konnte zudem eine unterschiedliche Morphologie der Infarkte in der Hypothermie-Gruppe beobachtet werden; diese zeigten ein gesprenkeltes Muster im MRI im Gegensatz zum bekannten Wellenfront-Phänomen der normothermen Gruppe.

RAPID-MI-ICE [25]

Auf Basis dieser neuen tierexperimentell gewonnen Erkenntnisse wurde die RAPID-MI-ICE- (The Rapid Intravascular Cooling in Myocardial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention) Pilotstudie initiiert. Diese

wurde primär als Sicherheits- und Machbarkeitsstudie einer schnellen Hypothermie-Induktion mittels Infusion von kalter Kochsalzlösung und anschließender Kühlung mittels endovaskulärem Kühlkatheter geplant. Als sekundärer Endpunkt wurde eine mögliche Reduktion der Größe des Infarktareals analysiert. Im Rahmen der Studie wurde 20 Patienten mit anteriorem oder großem inferioren Infarkt zunächst 1–2 Liter kalte Kochsalzlösung (4 °C) infundiert und die Kühlung anschließend mittels endovaskulärem Katheter bis 3 Stunden nach der PCI fortgeführt. Die Patienten erhielten zusätzlich Buspiron und Meperidin, um das Kältezittern zu unterdrücken. Der Beginn der PCI verzögerte sich durch die Hypothermieinduktion lediglich um 3 Minuten. Alle Patienten in der Hypothermie-Gruppe erreichten vor Beginn der PCI die Zieltemperatur von ≤ 35 °C. Die Hypothermie-Gruppe sowie die Kontrollgruppe waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika, des Koronarstatus sowie der Art der Intervention vergleichbar. Die Ausdehnung des Infarktes wurde nach 4 ± 2 Tagen mittels MRI untersucht.

In der Hypothermie-Gruppe traten mehr Infektionen auf (3 von 9 Patienten), jedoch kam es im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht zu Kammerflimmern oder Herzinsuffizienz.

Erfreulicherweise konnte auch der sekundäre Endpunkt positiv beeinflusst werden: Das Infarktareal in Relation zum gefährdeten Myokard war in der Hypothermie-Gruppe im Durchschnitt um 38 % kleiner. Weiters zeigte sich eine um 43 % geringere maximale Troponinauslenkung als bei Patienten der Kontrollgruppe.

MR-tomographisch konnte das im Tiermodell als „speckled infarct pattern“ beschriebene, andersartige, morphologische Bild auch beim Menschen bestätigt werden.

Auf Basis dieser Pilotstudie erfolgte im Juni 2011 der Start von CHILL-MI (Rapid Endovascular Catheter Core Cooling combined with cold saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention For the Treatment of Acute Myocardial Infarction) mit einem geplanten Einschluss von 120 Patienten in 10 europäischen Zentren. Als primärer Endpunkt wurde die MR-tomographisch gemessene Infarktgröße in Bezug auf das gefährdete Areal definiert [26].

■ Zusammenfassung

Durch intravenöse Gabe von kalter Kochsalzlösung (4 °C) und endovaskulärem Kühlkatheter ist die schnelle Einleitung einer milden Hypothermie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne wesentlichen Zeitverlust vor Beginn der Reperfusion möglich. Dies scheint nicht nur im Tiermodell, sondern auch in präliminären Daten beim Menschen zu einer Reduktion der Infarktgröße zu führen. Zur Verifizierung der Resultate im Tiermodell und im RAPID-MI-ICE-Pilotprojekt wurde in der Phase II die CHILL-MI-Studie im Juni 2011 gestartet. Sollten sich diese Resultate in größeren Studien bestätigen, könnte eine milde Hypothermie zusätzlich zur Revascularisation eine vielversprechende therapeutische Option darstellen, um das Outcome der Patienten mit akutem Myokardinfarkt noch weiter zu verbessern.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fragen zum Text

- 1) Wann empfiehlt die American Heart Association, eine milde therapeutische Hypothermie bei Patienten mit Herzstillstand und ROSC zu überlegen?
- 2) Was scheint den vorliegenden Daten zufolge eine wesentliche Voraussetzung für den Nutzen einer additiven therapeutischen Hypothermie beim akuten Myokardinfarkt zu sein?
- 3) Wozu führt im Tiermodell eine additive milde therapeutische Hypothermie beim akuten Myokardinfarkt?
- 4) Inwieweit ändert sich das MR-tomographische Infarktmuster nach milder therapeutischer Hypothermie?

Lösung siehe Seite 288

Literatur:

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–56.
2. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122: S768–S786.
3. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebede KY, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: Evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation* 2011; 124: 206–14.
4. Tissier R, Chenoune M, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc Res* 2010; 88: 406–14.
5. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003; 31: 2041–51.
6. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* 2008; 133: 1267–74.
7. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199: 43–52.
8. Rosomoff HL, Holaday D. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954; 179: 85–8.
9. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl): S186–S202.
10. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992; 102: 106–11.
11. Chien GL, Wolff RA, Davis RF, van Winkle DM. 'Normothermic range' temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1014–7.
12. Schwartz LM, Verbinski SG, Vander Heide RS, Reimer KA. Epicardial temperature is a major predictor of myocardial infarct size in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 1577–83.
13. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol* 1997; 273: 220–7.
14. Hamamoto H, Sakamoto H, Leshnower BG, Parish LM, Kanemoto S, et al. Very mild hypothermia during ischemia and reperfusion improves postinfarction ventricular remodeling. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 172–7.
15. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size and cardiac output in human sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1584–H1591.
16. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121–35.
17. Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res* 2011 [Epub ahead of print].
18. Lampe JW, Becker BL. State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med* 2011; 62: 79–93.
19. O'Neill WW. A prospective randomized trial of mild systemic hypothermia during PCI treatment of ST elevation myocardial infarction. On behalf of the COOL-MI Investigators. Presented at the 15th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 2003; Washington, DC.
20. Grines CL. Intravascular cooling adjunctive to percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. On behalf of the ICE-IT Investigators. Presented at the 16th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 2004; Washington, DC.
21. Götzberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 7.
22. Choi CJ, Haji-Momenian S, Dimaria JM, Epstein FH, Bove CM, Rogers WJ, Kramer CM. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: The role of microvascular obstruction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6: 917–25.
23. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765–72.
24. Götzberg M, van der Pals J, Götzberg M, Olivecrona GK, Kanski M, et al. Optimal timing of hypothermia in relation to myocardial reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 697–708.
25. Götzberg M, Olivecrona GK, Koul S, Carlsson M, Engblom H, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 400–7.
26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379261?term=olivecrona&rank=1>

Nitrolingual® – immer dabei!

Für mehr körperliche Bewegung und Aktivität



Angina pectoris-Therapie im Alltag doppelt unterstützen:

- **Präventiv vor Belastungen:** erhöht die Belastungsschwelle – nimmt die Angst.
- **Akut bei Beschwerden:** entlastet das Herz – gibt Sicherheit zurück.

POHL BOSKAMP 

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 Stillzeit: 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: 11,2 g (entspr. 200 Sprühstoßen). 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.

Die Hybrid-OP-Technik der akuten Aortendissektion Typ A

S. Folkmann, G. Weiss, M. Grabenwöger

Kurzfassung: Die akute Typ-A-Aortendissektion ist ein lebensbedrohendes Ereignis, welches einer sofortigen chirurgischen Intervention bedarf. Die Hybrid-Operationstechnik ist eine Kombination aus einem konventionellen chirurgischen Eingriff und einer endovaskulären Stentimplantation. Im Zeitraum von August 2005 bis Dezember 2011 wurden 29 Patienten mit akuter Aortendissektion Typ A durch chirurgischen Ersatz der Aorta ascendens und des Aortenbogens kombiniert mit antegrader endovaskulärer Stentimplantation in die proximale Aorta descendens behandelt. Dieses Verfahren wird auch „Frozen-elephant-trunk-Technik“ genannt. Die Rate an postoperativen Komplikationen war gering (13,7 %), 2 Patienten (6,9 %) hatten einen zerebralen Insult. Die postoperativen Ergebnisse wurden mittels CT vor Entlassung der Patienten evaluiert, diese zeigten bei 25 Patienten (86 %) ein thrombosiertes falsches Lumen. Nach weiteren 3 Monaten konnte in 96,5 % eine Okklusion des fal-

schen Lumens festgestellt werden, wodurch eine Reduktion des Aortendurchmessers erzielt werden konnte. Die Hybrid-Technik ist eine innovative Methode, welche die Komplikationsrate im Langzeitverlauf reduziert und dadurch die Überlebensrate nach akuter Aortendissektion verbessert.

Schlüsselwörter: akute Aortendissektion Typ A, Hybrid-Operation, Frozen-elephant-trunk-Technik, endovaskuläre Stentimplantation

Abstract: Hybrid Technique in Acute Aortic Dissection Type A. The acute aortic dissection type A is a catastrophic aortic event, which requires immediate surgical therapy. Treatment by the hybrid-technique is a combined surgical and endovascular repair of the thoracic aorta. Between August 2005 to December 2011 we performed in 29 patients with acute aortic dissec-

tion type A a surgical replacement of the ascending aorta and the aortic arch combined with antegrade endovascular stentimplantation of the proximal descending aorta. This procedure is also called „frozen-elephant-trunk-technique“. Postoperative complication rate was very low (13,7%), 2 patients (6,9%) had a stroke. The postoperative results were evaluated by a CT before discharge, which showed in 25 patients (86%) a thrombosed false lumen. The follow-up CT after 3 months verified in 96,5 % an occluded false lumen, which is essential to prevent increase of the aortic diameter afterwards. The hybrid-technique is an innovative method to reduce late-term complications and improve the survival rate after acute aortic dissection. **J Kardiologie 2012; 19 (9–10): 278–81.**

Key words: acute aortic dissection type A, hybrid technique, frozen-elephant-trunk-technique, endovascular thoracic treatment

■ Einleitung

Die akute Aortendissektion Typ A ist ein lebensbedrohendes Ereignis (Abb. 1, 2) und bedarf einer sofortigen chirurgischen Sanierung. Typ A nach Stanford-Klassifikation bedeutet, dass sich der primäre Einriss des Intima-Media-Zylinders (Entry) im Bereich der Aorta ascendens oder des Aortenbogens befindet. Bei 70 % der Typ-A-Dissektionen erstreckt sich die Dissektionslamelle bis in die Beckenetape (De Bakey Typ I), während die Dissektionslamelle bei der Minderheit der Patienten auf die Aorta ascendens beschränkt bleibt (De Bakey Typ II).

Durch limitierten chirurgischen Zugang zur Aorta descendens bei medianer Sternotomie bleibt bei herkömmlichen Operationsmethoden die absteigende Aorta unbehandelt. Das falsche Lumen bleibt in bis zu 70 % [1] der Fälle perfundiert und resultiert in einer chronischen Dissektion der thorakoabdominellen Aorta.

Die Hybrid-OP-Technik ist eine Kombination aus einem chirurgischen und endovaskulären Verfahren unter Verwendung einer speziellen Aortenprothese. Durch diese Operation werden simultan die Aorta ascendens, der Aortenbogen und die Aorta descendens saniert. Der gestentete Anteil der Prothese wird in die proximale Aorta descendens implantiert und gewährleistet

die Perfusion des wahren Lumens bei gleichzeitiger Okklusion des falschen Lumens [2, 3]. Zusätzlich zeigte sich im Langzeitverlauf, dass das falsche Lumen thrombosiert und der Durchmesser der Aorta stabil bleibt. Außerdem werden dadurch weitere Risse der Intima der Aorta descendens exkludiert [4, 5].

■ Klinik und Risikofaktoren

Das typische Symptom einer akuten Aortendissektion ist ein plötzlich auftretender thorakaler Vernichtungsschmerz ventral, welcher anschließend nach dorsal zwischen die Schulterblättern ausstrahlen kann. In seltenen Fällen kann dieses Ereignis auch symptomarm verlaufen.

Durch Verlegung der Gefäßabgänge der Aorta durch die Dissektionslamelle kommt es zur Okklusion des wahren Lumens mit konsekutiver Ischämie des nachgeschalteten Organs. Bei einer Malperfusion des Myokards durch Verlegung der Koronarostien sind die Zeichen eines Myokardinfarktes auffällig. Falls die Karotiden okkludiert sind, bestimmen zerebrale Symptome das klinische Bild. Bei Beteiligung der Baucharterien steht das akute Abdomen im Vordergrund und bei akuter Querschnittslähmung sind die Rückenmarksarterien betroffen. Im Falle der Verlegung der Nierenarterien kann eine akute Oligo-Anurie auftreten. Der komplette Verschluss der distalen Aorta vor der Bifurkation führt zum Leriche-Syndrom.

Bekannte Risikofaktoren für eine Aortendissektion sind arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus und Aortenaneurysmen. Außerdem treten Aortendissektionen gehäuft bei genetischen Bindegewbserkrankungen wie Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom auf.

Eingelangt am 15. März 2012, angenommen am 21. März 2012; Pre-Publishing Online am 28. Juni 2012.

Aus der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie, Krankenhaus Hietzing, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Grabenwöger, 1. Chirurgie – Herz- und Gefäßchirurgische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, A-1130 Wien, Wolkersbergengasse 12; E-Mail: martin.grabenwoeger@wienkav.at



Abbildung 1: Akute Aortendissektion Typ A

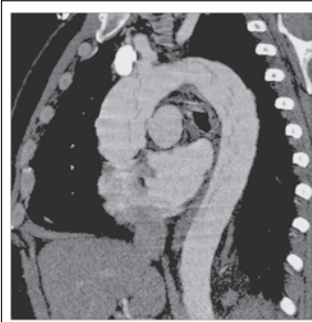


Abbildung 2: Akute Aortendissektion Typ A



Abbildung 3: Evita-Open-Prothese, Jotec Inc. Nachdruck mit Genehmigung von Jotec Inc.



Abbildung 4: Frozen-elephant-trunk-Technik

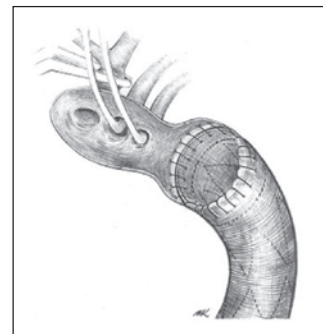


Abbildung 5: Frozen-elephant-trunk-Technik. © 1. Chirurgische Abteilung, Hietzing.

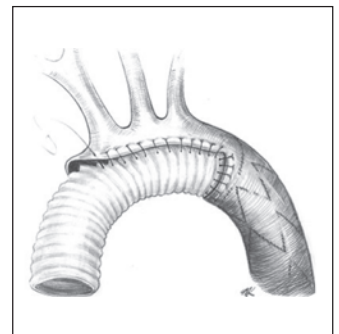


Abbildung 6: Hybrid-Operation. © 1. Chirurgische Abteilung, Hietzing.

■ Patienten und Methode

Im Zeitraum von August 2005 bis Dezember 2011 wurden 29 Patienten (11 Frauen, 18 Männer) wegen akuter Aortendissektion Typ A mit der Hybrid-Operationstechnik an unserer Abteilung operiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten war 58 ± 12 Jahre. Das optimale bildgebende Verfahren für die Diagnosestellung einer Aortendissektion ist eine CT-Angiographie der gesamten Aorta. Falls die Diagnose bereits durch eine zuvor stattgefundene Echokardiographie gestellt wurde, kann auf die Computertomographie aufgrund der akuten Operationsindikation verzichtet werden. Im Vordergrund steht die unmittelbare Transferierung des Patienten in ein herzchirurgisches Zentrum. Sollte der Patient hyperten sein, ist auf eine aggressive Blutdrucksenkung zu achten.

Signifikante Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie bei 29 Patienten (100 %), chronisch renale Insuffizienz bei 3 Patienten (10,3 %) und COPD bei 3 Patienten (10,3 %). Die Aortenklappe konnte bei 2 Patienten (6,9 %) klappenerhaltend rekonstruiert werden (David-Operation), ein Patient erhielt einen mechanischen Aortenklappenersatz. Die übrigen Patienten benötigten keine zusätzliche Intervention an der Aortenklappe.

Operationstechnik

Der chirurgische Zugang erfolgt über eine mediane Sternotomie. Der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine wird arteri-

ell über die rechte Arteria axillaris, venös über die Femoralvene bzw. das Herzohr des rechten Vorhofes gelegt. Danach werden die Patienten auf eine Kerntemperatur von $25-28^\circ\text{C}$ (moderate Hypothermie) abgekühlt. Nach Erreichen der Zieltemperatur des Patienten erfolgt ein Kreislaufstillstand und es werden über den eröffneten Aortenbogen beide Karotiden selektiv antegrad mit einem Fluss von 10 ml/kg KG mit Blut perfundiert. Mittels „near-infrared spectroscopy“ (NIRO 200; Hamamatsu Corp, Hamamatsu City, Japan) wird die zerebrale Oxygenierung während der gesamten Operation monitiert. Nach Identifizierung des wahren Lumens wird nun distal der linken Arteria subclavia über den eröffneten Aortenbogen der gestentete Anteil der Hybridprothese in die proximale Aorta descendens vorgeschoben und implantiert. Diese spezielle Prothese beinhaltet einen Nitinolstent mit integrierter Dacronprothese (Evita Open, Jotec Inc., Hechingen, Deutschland) (Abb. 3). Diese Technik wird auch „Frozen-elephant-trunk-Technik“ genannt (Abb. 4, 5). Die endovaskuläre Stentimplantation erfolgt unter Verwendung eines antegrad gelegten Führungsdrahtes. Anschließend werden die Aorta ascendens und der Aortenbogen mithilfe einer zusätzlichen Dacronprothese ersetzt (Abb. 6).

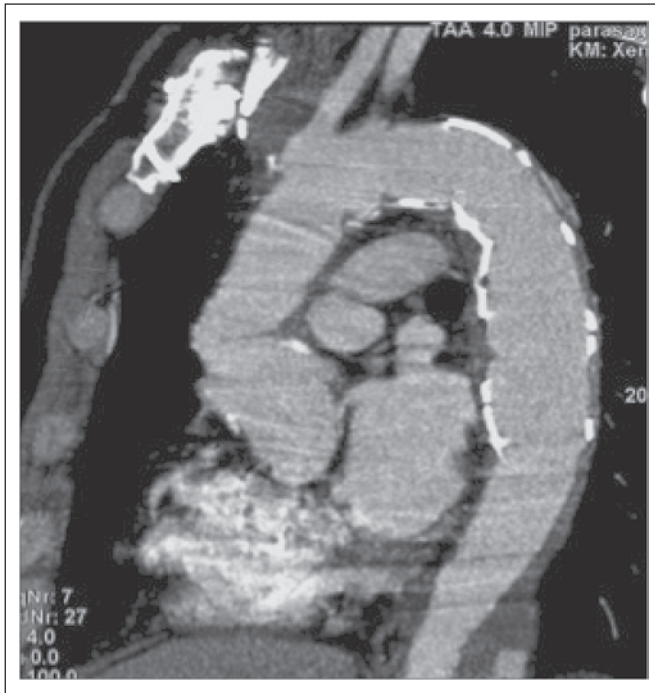


Abbildung 7: Postoperatives Ergebnis nach Hybrid-Operation.

■ Ergebnisse

Die Gesamtdauer des kardio-pulmonalen Bypasses war durchschnittlich 205 ± 29 Minuten, der Kreislaufstillstand betrug 57 ± 11 Minuten, die kardiale Ischämiezeit 97 ± 19 Minuten. Der Aufenthalt auf der intensivmedizinischen Station war im Durchschnitt 9 Tage (1–44 Tage), der Spitalsaufenthalt 20 ± 13 Tage.

Zwei Patienten (7 %) hatten postoperativ einen zerebralen Insult mit einer Hemiparese. Ein Patient (3,4 %) erlitt ein postoperatives neurologisches Defizit im Sinne einer Erblindung. Zum Zeitpunkt der Entlassung war dieses neurologische Defizit vollständig reversibel. Ein Patient (3,4 %) musste postoperativ auf der Intensivstation vorübergehend hämofiltriert werden.

Eine CT-Angiographie der Aorta wurde vor der Entlassung des Patienten, dann nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ durchgeführt. Die CT-Untersuchungen ergaben ein regelrechtes postoperatives Ergebnis, mit gutem Sitz der Prothese (Abb. 7). Das falsche Lumen war bei 25 Patienten (86 %) thrombosiert. In den CT-Untersuchungen nach 3 Monaten zeigten 28 Patienten (96,5 %) eine komplette Thrombosierung des falschen Lumens. Im Ein-Jahres-Follow-up konnte eine Reduktion der Größe des falschen Lumens bei 19 Patienten (66 %) nachgewiesen werden. Die Mesenterialgefäße und Aa. renales waren allseits gut perfundiert.

■ Diskussion

Die hybride Operationstechnik stellt eine innovative Methode dar, welche konventionelle chirurgische Techniken mit interventionellen endovaskulären Verfahren in der Therapie der akuten Aortendissektion Typ A kombiniert. Die operativen Ergebnisse sowie die postoperativen Verlaufskontrollen der Aorta descendens sind vielversprechend und unterstützen die Anwendung dieser Methode.

Die weiterbestehende chronische Dissektion des Aortenbogens und der thorako-abdominellen Aorta bei konventionell operierten Patienten stellt einen limitierenden Faktor in der Langzeitprognose erfolgreich operierter Patienten dar. Die Problematik einer unbehandelten dissezierten thorakalen Aorta jenseits des Aortenbogens konnten einige Publikationen aufzeigen und bestätigen. Fattori et al. [1] konnte zeigen, dass in der Follow-up-Periode von 12–90 Monaten 77,5 % der Patienten ein durchströmtes falsches Lumen hatten. Bei Patienten mit durchströmtem falschen Lumen wurde ein Wachstum des Aortendurchmessers von 0,56 cm pro Jahr beobachtet, während bei Patienten mit thrombosiertem falschen Lumen lediglich 0,11 cm Wachstum pro Jahr vorlag. Weiters wurde in dieser Publikation in einem Follow-up-Zeitraum von 7 Jahren eine 27,5%ige Wahrscheinlichkeit einer Reoperation wegen Zunahme des Aortendurchmessers festgestellt.

Diese Resultate konnten von Barron et al. [6] bestätigt werden. Nach einer Nachsorgezeitspanne von 60 Monaten hatten 72 % der Patienten ein nicht-thrombosiertes falsches Lumen. Die Todesursachen in der späteren Kontrollphase standen meist im Zusammenhang mit der nicht sanierten distalen Aortenpathologie.

Die Ergebnisse von Park et al. [7] konnten diese Aussagen ebenfalls unterstützen. In der Kontrolle zeigte sich in 69,7 % der Patienten ein perfundiertes falsches Lumen. Zusätzlich wurde eine Zunahme der Dilatation der distalen Aorta um mindestens 1 cm in 47,5 % der Patienten innerhalb von 33,6 Monaten bewiesen, diese Dilatation trat vor allem eher in der proximalen thorakalen Aorta auf. Im Gegenteil dazu war eine Abnahme des Aortendiameters in 95,8 % der Patienten mit thrombosiertem falschen Lumen auffällig.

Diese Arbeiten zeigen, dass nach erfolgreich operierter Aortendissektion Typ A eine chronisch dissezierte thorako-abdominelle Aorta bestehen bleibt, die im Langzeitverlauf durch Größenzunahme zu Komplikationen führen kann. Das intraoperative endovaskuläre Stentgrafting des wahren Lumens der Aorta descendens unterstützt die Thrombosierung des falschen Lumens durch Expansion des wahren Lumens und Okklusion von möglichen Entries in das falsche Lumen.

Auch Zierer et al. und Geirsson et al. konnten einen persistierenden Fluss im falschen Lumen mit einer weiteren Aortendilatation, Kompression des wahren Lumens, damit bedingter Malperfusion distal und einer resultierenden Reoperation in Zusammenhang bringen [8, 9].

Dieses Hybridverfahren bei der akuten Dissektion Typ A wird auch von einer japanischen Arbeitsgruppe angewendet. Uchida et al. [10] wiesen nach, dass im 5-Jahres-Follow-up jene Patienten, die mittels Hybridtechnik operiert wurden, eine 95,3%ige Überlebensrate hatten, hingegen die Patienten, die durch isolierten Aorta-ascendens- oder Aortenbogensersatz behandelt wurden, eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 69,0 % zeigten. Diese Ergebnisse sind im Einklang zu den Mid-term-Beobachtungen unserer eigenen Patienten [11]. CT-Untersuchungen vor Entlassung des Patienten bestätigten eine Thrombosierung des falschen Lumens in der proximalen Aorta descendens auf Höhe des Stentgrafts in 86 % der Patienten. In der weiteren

CT-Verlaufskontrolle nach 3 Monaten wurde bei allen Patienten eine Obliteration des falschen Lumens nachgewiesen. Ein Jahr postoperativ konnte bei 64 % der Patienten eine Reduktion der Größe des falschen Lumens bestätigt werden.

Trotz verlängerter Operationsdauer der Hybrid-Methode im Vergleich zu einem isolierten Ersatz der Aorta ascendens oder des Aortenbogens ist das kombinierte chirurgisch-endovaskuläre Verfahren im Hinblick auf Reduktion der Spät komplikationen und einer deutlich höheren 5-Jahres-Überlebensrate mit 95,3 % vs. 69 % bei isoliertem Ersatz [10] das Mittel der Wahl bei akuter Aortendissektion Typ A. Unsere Ergebnisse zeigten keine erhöhte Mortalität im Vergleich zu konventionell operierten Patienten [10, 11]. Weiters ist zu erwähnen, dass die Stentimplantation in der thorakalen Aorta im Hybrid-Verfahren eine ideale Landezone für eventuell zusätzliche Stentimplantationen in der Aorta descendens darstellt [2].

Konklusion

Die Hybridmethode bei akuter Typ-A-Aortendissektion ist eine innovative Technik, die chirurgische und endovaskuläre Therapieverfahren kombiniert, ohne das Operationsrisiko zu erhöhen. Dadurch wird die Sanierung der Aorta ascendens, des Aortenbogens als auch der proximalen Aorta descendens in einem einzeitigen Eingriff ermöglicht. Dieses Verfahren unterstützt die Thrombosierung des falschen Lumens und fördert die Stabilisierung des Aortendurchmessers in der absteigenden Aorta. Dieser Effekt hat potenziell positive Auswirkungen auf das Langzeitergebnis.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

- 1) Welche initialen typischen Symptome hat ein Patient mit akuter Typ-A-Dissektion?
- 2) Welche Untersuchung ist für die Diagnose der akuten Aortendissektion notwendig?
- 3) Was ist eine Hybrid-OP bei akuter Aortendissektion Typ A?

Lösung siehe Seite 288

Literatur:

1. Fattori R, Bacchi-Reggiani L, Bertaccini P, Napoli G, Fusco F, Longo M, Pierangeli A, Gavelli G. Evolution of aortic dissection after surgical repair. Am J Cardiol 2000; 86: 868–72.
2. Grolitz M, Weiss G, Thalmann M, Mertik G, Wislocki W, Meinhardt J, Waldenberger F, Grabenwoger M. Combined surgical and endovascular repair of complex aortic pathologies with a new hybrid prosthesis. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1971–6.
3. Di Bartolomeo R, Di Marco L, Armario A, Marsilli D, Leone A, Pilato E, Pacini D. Treatment of complex disease of the thoracic aorta: the frozen elephant trunk technique with the E-vita open prosthesis. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 671–5.
4. Uchida N, Ishihara H, Shibamura H, Kyo Y, Ozawa M. Midterm results of extensive primary repair of the thoracic aorta by means of total arch replacement with open stent graft placement for an acute type A aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 862–7.
5. Jakob H, Tsagakis K, Tossios P, Massoudy P, Thielmann M, Buck T, Eggebrecht H, Kamler M. Combining classic surgery with descending stent grafting for acute DeBakey type I dissection. Ann Thorac Surg 2008; 86: 95–101.
6. Barron DJ, Livesey SA, Brown IW, Delaney DJ, Lamb RK, Monro JL. Twenty-year follow-up of acute type A dis-

section: the incidence and extent of distal aortic disease using magnetic resonance imaging. J Card Surg 1997; 12: 147–59.

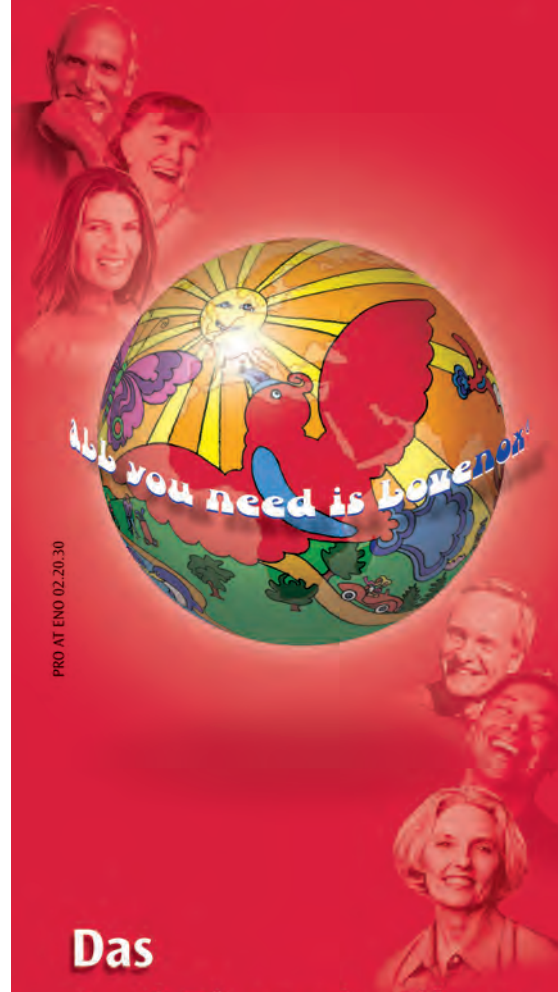
7. Park KH, Lim C, Choi JH, Chung E, Choi SI, Chun EJ, Sung K. Midterm change of descending aortic false lumen after repair of acute type I dissection. Ann Thorac Surg 2009; 87: 103–8.

8. Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano Jr RJ, Moon MR. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. Ann Thorac Surg 2007; 84: 479–86.

9. Geirsson A, Bavaria JE, Swarr D, Keane MG, Woo YJ, Szeto WY, Pochettino A. Fate of the residual distal and proximal aorta after acute type A dissection repair using a contemporary surgical reconstruction algorithm. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1955–64.

10. Uchida N, Shibamura H, Katayama A, Shimada N, Sutoh M, Ishihara H. Operative strategy for acute type A aortic dissection: ascending aortic or hemiarch versus total arch replacement with frozen elephant trunk. Ann Thorac Surg 2009; 87: 773–7.

11. Grolitz M, Weiss G, Meinhardt J, Waldenberger F, Thalmann M, Folkmann S, Moidl R, Grabenwoger M. Fate of the false lumen after combined surgical and endovascular repair treating Stanford type A aortic dissections. Ann Thorac Surg 2010; 89: 794–9.



PRO AT ENO 02.20.30

Das Anti-Thrombotikum mit einer Welt an Erfahrung.

Lovenox® – universelle Antikoagulation

- **Sicherheit**
durch breiteste klinische Evidenz
- **Schutz**
für mehr als 200.000.000 Patienten
- **Vielfalt**
bei Indikationen und Zulassung
- **Vertrauen**
bei ÄrztInnen in über 100 Ländern

Fachkurzinformation siehe Seite 308

Erfahrung macht sicher.


LOVENOX®
Das starke Antithrombotikum.

Enoxaparin

Das e-JOURNAL

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo
unter

<http://www.kup.at/gratis-abo.html>



Krause & Pachernegg
GmbH

Alle Ausgaben ab 2012 stehen auch
im Downloadcenter zur Verfügung

www.kup.at/download/kardiologie

(Passwort/Benutzername: kardiologie)

Periphere Endothelfunktionsmessung – Anwendung in der täglichen klinischen Praxis gerechtfertigt?

A. Süßenbacher¹, M. Frick¹, H. F. Alber^{1,2}

Kurzfassung: Eine Dysfunktion des Endothels ist eine der ersten messbaren Veränderungen im Rahmen der Atherogenese. Die Endothelfunktion kann in peripheren Gefäßen nicht-invasiv gemessen werden. Die am meisten gebräuchliche Methode zur Endothelfunktionsmessung ist derzeit noch die Bestimmung der Fluss-mediierten Dilatation (FMD) der Arteria brachialis. Der größte Nachteil dieser Methode ist die fehlende Standardisierung und teilweise große Interobservervariabilität. Eine neue Methode, die weitgehend automatisch und daher ohne wesentliche Interobservervariabilität durchgeführt werden kann, stellt die Messung des Peripheren Arteriellen Tonus (PAT) dar. Sowohl durch Medikamente als auch Lebensstilmodifikationen konnte eine Änderung der peripheren Endothelfunktion erzielt werden. Zudem konnte bei Gesunden und bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wiederholt gezeigt werden, dass die periphere Endothelfunktion ein prognostischer Mar-

ker zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse ist. Anhand der aktuellen Datenlage (v. a. zur FMD- und PAT-Methode) soll in dieser Übersichtsarbeit die Frage beantwortet werden, ob die Messung der peripheren Endothelfunktion in der täglichen klinischen Praxis bei der Betreuung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingeführt werden sollte.

Schlüsselwörter: Messung der peripheren Endothelfunktion, klinischer Stellenwert, prognostischer Parameter

Abstract: Assessment of Peripheral Endothelial Function – Justified Use in Daily Clinical Practice? Endothelial dysfunction represents an early step in atherogenesis, and can be non-invasively measured in peripheral vessels. The most common used technique to assess peripheral endothelial function is the ultrasound-based measurement of flow mediated di-

lation (FMD) of the brachial artery. However, this method lacks in standardization and has a well known interobserver variability. A new method to measure peripheral endothelial function represents the assessment of peripheral arterial tonus (PAT) by finger plethysmography. Due to its automatic performance this method has no relevant interobserver variability. Drugs as well as life-style modifications were shown to improve peripheral endothelial function. In healthy individuals and patients with cardiovascular diseases, peripheral endothelial function was found to be a prognostic marker. The aim of this review is to clarify – on the basis of recent data – whether peripheral endothelial function measurement should be implemented in daily clinical care of patients with cardiovascular diseases. **J Kardiologie 2012; 19 (9–10): 283–8.**

Key words: assessment of peripheral endothelial function, clinical value, prognostic parameter

■ Einleitung

R. F. Furchgott entdeckte 1980, dass sich vaskuläres Gewebe aus der Aorta von Kaninchen auf Applikation von Acetylcholin nur dann relaxiert, wenn intaktes Endothel vorhanden ist. Er postulierte daraufhin einen endothelialen relaxierenden Faktor (EDRF) [1]. Einige Jahre später wurde bewiesen, dass der EDRF mit dem schon lange bekannten Stickstoffmonoxid (NO) gleichzusetzen ist [2, 3]. In weiterer Folge zeigte sich, dass die Vasodilatation nicht auf einem einzigen Faktor beruht und dass das Endothel durch sekretorische Leistungen aktiv an der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand beteiligt ist. Neben dem Gefäßtonus reguliert das Endothel unter anderem auch noch die Zell-Zell-Adhäsion, die Koagulation, Inflammation und Permeabilität der Gefäßwand. Eine Endotheldysfunktion, welche durch reduzierte NO-Bioverfügbarkeit und einen insgesamt proinflammatorischen Zustand des Endothels gekennzeichnet ist, wird durch kardiovaskuläre Risikofaktoren induziert [4, 5]. Diese Dysfunktion des Gefäßendothels stellt den ersten Schritt im Rahmen der Atherogenese dar, indem die Adhäsion von Leukozyten an der Gefäßwand und deren subendotheliale Einwanderung ermöglicht wird [6]. Durch die verminderte NO-Bioverfügbarkeit wird die Endothelfunktion in vivo messbar, wobei das Ausmaß der NO-vermittelten Vasodilatation

gemessen wird. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang der Endotheldysfunktion mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren gezeigt werden [7–9]. Auch scheint die Endothelfunktion ein Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse zu sein [10–13], bzw. kann eine fehlende Verbesserung der Endotheldysfunktion ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse anzeigen [14]. Ob die Messung der Endothelfunktion ein Hilfsmittel zur Identifizierung möglicher Hochrisikopatienten darstellt und die Anwendung in der täglichen klinischen Routine anhand der bis dato vorliegenden Daten gerechtfertigt ist, soll in weiterer Folge diskutiert werden.

■ Messung der Endothelfunktion in vivo

In-vivo-Messungen der Endothelfunktion wurden das erste Mal 1986 von Ludmer et al. in Koronargefäßen durchgeführt [15]. Dabei wird während der Angiographie der Durchmesser der Koronararterien vor und nach intrakoronarer Applikation von Acetylcholin gemessen. In Koronararterien mit erhaltener Endothelfunktion stimuliert Acetylcholin die NO-Freisetzung, dies führt zur Vasodilatation. Bei Patienten mit Endotheldysfunktion wurde eine Vasokonstriktion beobachtet, die durch den direkten Effekt des Acetylcholins auf die glatte Gefäßmuskulatur zustande kommt. Die koronare Endothelfunktion wird von kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst [16] und dürfte auch eine prognostische Aussagekraft bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse haben [17]. Da Messungen in den Koronargefäßen eine sehr invasive Untersuchung darstellen, wurden Methoden entwickelt, durch welche die Endothelfunktion in peripheren Gefäßen gemessen werden kann. Es zeigte sich, dass die periphere Endothelfunktion mit der koronaren Endothelfunktion korre-

Eingelangt am 1. März 2012; angenommen am 21. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 26. Juni 2012.

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, und dem ²Reha-Zentrum Münster, Department für Kardiologie, Tirol
Korrespondenzadresse: Dr. med. Alois Süßenbacher, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;
E-Mail: alois.suessenbacher@uki.at

liert [18, 19], wobei die periphere Endothelfunktion mit verschiedenen Methoden (u. a. Ultraschall, Plethysmographie, Pulswellengeschwindigkeit) bestimmt werden kann. Die aktuell am häufigsten angewendeten nicht-invasiven Messmethoden stellen die ultraschallbasierte Bestimmung der flussmedierten Dilatation (FMD) der Arteria brachialis sowie die Finger-Plethysmographie zur Bestimmung des peripheren arteriellen Tonus (PAT) dar.

FMD-Messung

Um die Endothelfunktion an peripheren Gefäßen messen zu können, benötigt man einen hochauflösenden Ultraschall (7–13 MHz). Es werden dabei Veränderungen des Arterien-durchmessers an oberflächlich gelegenen Arterien (v.a. A. brachialis) nach einem Ischämieereiz gemessen. Der Ischämieereiz wird durch Anlegen und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette auf suprasystolische Werte für 5 Minuten erreicht. Die Blutdruckmanschette wird dabei entweder am Oberarm, von vielen Arbeitsgruppen aber auch am Unterarm platziert. Letztere Methode wird auch in den aktuellen Empfehlungen zur Durchführung einer FMD-Messung empfohlen, da bei Platzieren am Oberarm auch NO-unabhängige vasodilatierende Substanzen freigesetzt werden [20]. Nach Ablassen der Luft aus der Manschette tritt aufgrund der Ischämie ein vermehrter Blutfluss auf, welcher am Endothel zu „Shear Stress“ führt. Dies wiederum induziert die endotheliale NO-Synthese, es wird NO gebildet und freigesetzt, das wiederum zur Vasodilatation führt [21]. Der FMD-Wert wird als prozentuelle Änderung des Durchmessers der Arteria brachialis zwischen Ausgangswert („Baseline“) und Hyperämiephase berechnet.

Die FMD-Methode stellt zwar aktuell noch die am häufigsten publizierte Methode der peripheren Endothelfunktionsmessung dar, bei genauerer Betrachtung der Literatur finden sich aber große Unterschiede in den FMD-Werten, wenn ähnliche Studienkollektive verglichen werden [22]. Der Grund dafür liegt in unterschiedlichen Messmethoden, da bis dato noch kein wissenschaftlicher Konsens über ein standardisiertes Protokoll zur FMD-Messung gefunden werden konnte, auch wenn schon einschlägige Leitlinien veröffentlicht wurden [20, 23]. Das wohl größte Problem stellt eine große Interobservervariabilität dar. Diese kann durch automatische Messsysteme deutlich verringert werden [24, 25]. Die Anwendung solcher Systeme wird auch in den aktuellen FMD-Leitlinien empfohlen [20]: So sollte z. B. eine kontinuierliche automatische Messung der Flussgeschwindigkeit (in einem Insulationswinkel von $\leq 60^\circ$) und des Gefäßdurchmessers sowie eine kontinuierliche Edge-Detektion und ein Gefäßwand-Tracking durch automatische Messsysteme vorhanden sein, um den maximalen Diameter zu erfassen.

Finger-Plethysmographie

Mit dieser Technik werden mithilfe von pneumatischen plethysmographischen Cuffs, welche auf beiden Zeige- oder Mittelfingern platziert werden, kontinuierlich Änderungen des pulsartigen arteriellen Volumens in kleinen peripheren Gefäßen aufgezeichnet, wodurch der PAT ermittelt wird (Abb. 1). Zur Messung der peripheren Endothelfunktion werden über einen Zeitraum von 5 Minuten kontinuierlich Baseline-Messungen an den Zeigefingern beider Hände simultan



Abbildung 1: Messplatz PAT-Methode

durchgeführt, dann wird eine Blutdruckmanschette für 5 Minuten am zu testenden Arm (meistens der dominante Arm) auf suprasystolische Werte aufgepumpt. Während dieser „Ischämiephase“ wird weiterhin der arterielle Tonus kontinuierlich aufgezeichnet. Nach Öffnen der Manschette kommt es zu einer kurzzeitigen Steigerung des Blutflusses („Hyperämie-Phase“).

Das Ausmaß der hyperämischen Reaktion ergibt sich aus dem Quotienten der gemittelten PAT-Signal-Amplitude der Hyperämie- und Baseline-Phase (PAT-Index, „reactive hyperemia PAT Index“). Simultan werden Messungen auch am kontralateralen Arm durchgeführt, um das Ergebnis nach etwaigen systemischen Veränderungen, ausgelöst durch das vegetative Nervensystem, korrigieren zu können. Da das Ausmaß der Hyperämie-Reaktion vom Ausgangswert abhängig ist, wird der PAT-Index auch automatisch auf die Ausgangs-Amplitude korrigiert.

Auch die mit dieser Methode gemessene Hyperämie ist zum Großteil durch NO vermittelt [26]. Weiters konnte eine Korrelation mit der FMD-Methode nachgewiesen werden [27–29]. Da die Analyse automatisch durch eine Software durchgeführt wird, existiert *de facto* keine Interobservervariabilität. Weiters konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Messwerte nachgewiesen werden [30, 31]. Der PAT-Index korreliert darüber hinaus mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie männliches Geschlecht, erhöhter Body-mass-Index, LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, Rauchen oder Hypertonie [32].

■ Effekt von medikamentösen Interventionen auf die periphere Endothelfunktion

Eine wichtige Gruppe von kardiovaskulär sehr häufig angewandten Medikamenten stellen Statine dar. Es wurde für verschiedene Statine gezeigt, dass sie zur Verbesserung der Endothelfunktion (gemessen mittels FMD) führen können [33–35]. Die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu einem Statin führte in einer Studie mit kleiner Fallzahl ($n = 14$) zu einer Verbesserung der peripheren Endothelfunktion (gemessen mittels PAT-Index) [36].

Nach 8 Wochen Therapie mit dem ACE-Hemmer Quinapril konnte ein geringer Anstieg der FMD nachgewiesen werden [37]. Interessanterweise konnten in der gleichen Studie weder Enalapril noch der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Losartan eine Änderung der peripheren Endothelfunktion bewirken.

Bei postmenopausalen Frauen konnte unter der Einnahme von Estradiol ein Anstieg des FMD-Wertes nachgewiesen werden [38].

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie führten weder der Betablocker Atenolol noch Metoprolol-Succinat zu einer Änderung des PAT-Index [39].

Bei KHK-Patienten konnte gezeigt werden, dass es bei 20 von 43 Patienten nach 600 mg Clopidogrel zu einer Verbesserung der Endothelfunktion gekommen ist (gemessen mit der PAT-Methode) und dass diese Verbesserung mit einer optimalen Plättchenaggregation assoziiert war. Jene Patienten, die keine ausreichende Thrombozytenfunktionshemmung aufwiesen, zeigten auch keine Änderung in der peripheren Endothelfunktion [40].

Die Einnahme von Exenatid nach einer fettreichen Mahlzeit führte, verglichen mit Placebo, bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder neu diagnostiziertem Typ-II-Diabetes mellitus zu einer Verbesserung der Endothelfunktion [41].

Für Ranolazin, eine antianginöse Substanz, konnte nach einer 6-wöchigen Therapie eine Verbesserung des PAT-Index bei Patienten mit stabiler KHK nachgewiesen werden [42].

■ Effekt von Lebensstilmodifikationen auf die periphere Endothelfunktion

Adipositas ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und auch mit einer Endotheldysfunktion assoziiert [43–46]. Durch kontrollierte Lebensstilveränderungen kann das kardiovaskuläre Risiko vermindert werden. Bei 150 Patienten mit abdomineller Adipositas konnte nach einem Jahr kontrollierter Lebensstiländerung verglichen mit einer Kontrollgruppe, die keine Änderung des Lebensstils durchführte, eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion (PAT-Index) nachgewiesen werden [47]. Alleine durch Ausdauertraining (in Form von Zirkeltraining) konnte bei adipösen Jugendlichen bereits nach 8 Wochen eine deutliche Verbesserung der peripheren Endothelfunktion gesehen werden [48].

Schichtarbeit ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet [49]. Sowohl bei Ärzten [50] als auch bei

Tabelle 1: Endothelfunktion als prognostischer Parameter.

Gesunde					
Erstautor	N	Geschlecht	Methode	Prädiktor	
Shimbo [67]	68	Männer/Frauen	FMD	P (zukünft. KVE in 1. Terzile)	
Shechter [65]	435	Männer/Frauen	FMD	P (zukünft. KVK)	
Rossi [66]	2264	Frauen	FMD	P (zukünft. KVK)	
Yeboah [10]	2791	Männer/Frauen	FMD	UP (zukünft. KVK)	
Yeboah [12]	3026	Männer/Frauen	FMD	UP (zukünft. KVK)	
Kardiovaskuläre Krankheiten					
Erstautor	N	KVK	Methode	1 Messung	Serielle Messungen
Karatzis [68]	98	ACS	FMD	P (KVE)	
Fichtlscherer [80]	198	ACS	PLT		P (weniger ACS)
Modena [14]	400	Art. Hypertonie	FMD	P (KVE)	P (Verbesserung unter Therapie = weniger Ereignisse)
Neunteufl [81]	73	Brustschmerz	FMD	UP (KVE)	
Rubinshtein [77]	270	Brustschmerz	PAT	UP (höhere MACE Rate)	
Frick [79]	398	Brustschmerz/KHK	FMD	NP (KVE)	
Fathi [72]	444	KHK und Gesunde	FMD	UP (bei Hochrisiko-Patienten)	
Meyer [69]	75	CHI	FMD	UP (Verschlechterung/Tod)	
Fischer [71]	67	CHI	FMD	UP (Überleben)	
Kitta [78]	251	KHK	FMD	NP (KVE)	UP (KVE)
Süssenbacher [13]	68	KHK	FMD	NP (KVE)	P (Verbesserung = weniger Ereignisse)
Patti [70]	136	KHK	FMD	UP (In-Stent-Restenose)	
Chan [75]	152	KHK	FMD	P (KVE)	
Akcakoyun [74]	135	KHK	FMD	UP (KVE und In-Stent-Restenose)	
Gokce [73]	199	PAVK	FMD	UP (KVE)	
Brevetti [76]	131	PAVK	FMD	niedrige FMD: UP (KVE)	
Huang [11]	267	PAVK	FMD	UP (KVE)	

ACS: Akutes Koronarsyndrom; CHI: Chronische Herzinsuffizienz; FMD: Fluss-medierte Dilatation; KHK: Koronare Herzkrankheit; KVE: Kardiovaskuläre Ereignisse; KVK: Kardiovaskuläre Krankheit; MACE: „major adverse cardiovascular event“; NP: nicht-prädiktiv; P: Prädiktor; PAT: periphere arterielle Tonometrie; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PLT: Unterarm-Plethysmographie; UP: unabhängiger Prädiktor

Fabriksarbeitern [51] konnte gezeigt werden, dass Schichtarbeit mit Endotheldysfunktion assoziiert ist. In letzterer Studie konnten wir zudem Hinweise finden, dass regelmäßige körperliche Aktivität zu einer Verbesserung der Endothelfunktion beitragen könnte.

Zur kardiovaskulären Lebensstiländerung zählt auch eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten. So kann durch eine mediterrane Diät, welche reich an Omega-3-Fettsäuren ist, eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos erzielt werden. Für die tägliche Einnahme von 1,2 g Omega-3-Fettsäuren konnte bei adipösen Patienten ein Anstieg des PAT-Index und damit eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion nachgewiesen werden [52]. Eine rezente Meta-Analyse konnte diesen Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die periphere Endothelfunktion bestätigen [53]. Eine Kohlenhydrat-reduzierte Diät alleine scheint keinen Einfluss auf die periphere Endothelfunktion zu haben [54, 55]. Auch für die Substanzklasse der Flavanoide, welche u. a. im Rotwein oder im Kakao vorkommen, wurde eine kardioprotektive Wirkung beschrieben. Für Flavanoide, welche im Kakao enthalten sind, konnte durch deren gezielte Einnahme eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion nachgewiesen werden [56, 57]. Dieser Effekt dürfte bei älteren Personen, die bereits primär eine schlechtere Endothelfunktion aufweisen, verstärkt auftreten [58]. Für Quercetin, ein Flavonoid, welches v. a. in Rotwein enthalten ist, konnte nach 8 Wochen Einnahme durch gesunde Probanden keine Änderung der peripheren Endothelfunktion nachgewiesen werden, jedoch kam es zu einer Reduktion des Hüftumfangs und des systolischen Blutdrucks [59].

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, welches durch das Vorliegen einer Endotheldysfunktion erklärt werden könnte [60, 61]. Durch entsprechende Therapie mit einer Mandibularschiene [62] oder nächtlicher CPAP-Therapie [63, 64] konnte eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion erzielt werden.

■ Prognostische Aussagekraft der peripheren Endothelfunktion

Eine Übersicht über bisherige Arbeiten zur prognostischen Aussagekraft der peripheren Endothelfunktion gibt Tabelle 1. Bei Gesunden konnte gezeigt werden, dass die periphere Endothelfunktion ein Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Krankheiten sein dürfte [10, 12, 65–67]. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Datenlage nicht so eindeutig: Einige Arbeiten konnten einen Zusammenhang der peripheren Endothelfunktion mit dem Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse zeigen [11, 14, 68–77]. Es existieren aber auch Arbeiten, die keinen solchen Zusammenhang nachweisen konnten [13, 78, 79]. Wenige Arbeiten untersuchten, ob serielle Messungen zu einer Verbesserung der prognostischen Aussagekraft beitragen könnten: Alle diese Arbeiten konnten nachweisen, dass eine Änderung der peripheren Endothelfunktion mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist [13, 14, 78, 80].

■ Zusammenfassung

Messungen der peripheren Endothelfunktion in der täglichen klinischen Praxis würden Sinn machen, wenn valide Methoden ohne große Interobservervariabilitäten vorhanden wären und diese ohne großen zeitlichen und finanziellen Mehraufwand durchgeführt werden könnten. Weiters sollte sich aus dem Ergebnis der Endothelfunktionsmessung eine therapeutische Konsequenz ergeben. Valide Methoden stehen mit der FMD- und PAT-Methode zur Verfügung. Erstere ist allerdings mit einem großen Schulungsaufwand verbunden. Die PAT-Methode ist zwar leicht und schnell erlernbar und hat keine relevante Interobservervariabilität, allerdings entstehen bei jeder Messung laufende Kosten durch Verbrauchsmaterial (aktuell ca. € 40,-). Es gibt einige Arbeiten, die eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion durch kardiovaskuläre Therapie, vor allem aber durch Lebensstilmodifikation, zeigen konnten. Ob eine Verbesserung bzw. eine „bessere“ periphere Endothelfunktion aber auch mit einem reduzierten kardiovaskulären Risiko einhergeht, ist anhand der heutigen Datenlage noch nicht mit letzter Sicherheit zu sagen. Bei fehlender einfacher und günstiger Methode zur Endothelfunktionsmessung und (noch) nicht eindeutiger Datenlage, ob eine Änderung der kardiovaskulären Therapie, welche eine Änderung der Endothelfunktion herbeiführt, auch eine Änderung des kardiovaskulären Risikos ergibt, ist es aktuell wohl noch nicht gerechtfertigt, die Bestimmung der peripheren Endothelfunktion in die tägliche klinische Praxis der Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen aufzunehmen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche nicht-invasiven Methoden zur Messung der peripheren Endothelfunktion finden zur Zeit häufig Anwendung?
- 2) Für welche Medikamente konnte ein Effekt auf die periphere Endothelfunktion nachgewiesen werden?
- 3) Kann Lebensstilmodifikation eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion bewirken?
- 4) Hat die periphere Endothelfunktion eine prognostische Aussagekraft?

Lösung siehe Seite 288

Literatur:

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
2. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007–18.
3. Busse R, Edwards G, Feletou M, et al. EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 374–80.

4. Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106: 640–2.
5. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108: 2049–53.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
7. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613–9.

8. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82–8.
9. Vita JA, Keaney JF, Jr., Larson MG, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 3604–9.
10. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 115: 2390–7.
11. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2113–9.
12. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 502–9.
13. Suessenbacher A, Frick M, Alber HF, et al. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilation with cardiovascular events. *Vasc Med* 2006; 11: 239–44.
14. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505–10.
15. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046–51.
16. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491–7.
17. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.
18. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–41.
19. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2137–41.
20. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H2–12.
21. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
22. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J* 2005; 26: 363–8.
23. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–65.
24. Sonka M, Liang W, Lauer RM. Automated analysis of brachial ultrasound image sequences: early detection of cardiovascular disease via surrogates of endothelial function. *IEEE Trans Med Imaging* 2002; 21: 1271–9.
25. Woodman RJ, Playford DA, Watts GF, et al. Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. *J Appl Physiol* 2001; 91: 929–37.
26. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006; 101: 545–8.
27. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003; 146: 168–74.
28. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med* 2007; 12: 13–6.
29. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE, et al. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* 2008; 105: 427–32.
30. Liu J, Wang J, Jin Y, et al. Variability of peripheral arterial tonometry in the measurement of endothelial function in healthy men. *Clin Cardiol* 2009; 32: 700–4.
31. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr* 2009; 154: 901–5.
32. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 2467–74.
33. Alber HF, Frick M, Suessenbacher A, et al. Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 73–8.
34. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 2009; 119: 131–8.
35. Frick M, Alber HF, Hugel H, et al. Short- and long-term changes of flow-mediated vasodilation in patients under statin therapy. *Clin Cardiol* 2002; 25: 291–4.
36. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Kosugi R, et al. Effects of ezetimibe add-on therapy for high-risk patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 41.
37. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60–6.
38. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936–41.
39. Heffernan KS, Suryadevara R, Patvardhan EA, et al. Effect of atenolol vs metoprolol succinate on vascular function in patients with hypertension. *Clin Cardiol* 2011; 34: 39–44.
40. Hamilos M, Muller O, Ntalianis A, et al. Relationship between peripheral arterial reactive hyperemia and residual platelet reactivity after 600 mg clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 64–71.
41. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, et al. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1028–30.
42. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E, et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 343–7.
43. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. The impairment of flow-mediated vasodilation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 477–84.
44. Sturm W, Sandhofer A, Engl J, et al. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1783–8.
45. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, et al. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function.

Concor®
Bisoprolol

Concor®COR
Bisoprolol

Concor®plus
Bisoprolol-HCTZ

Hypertonie
KKK (Angina pectoris)
Chronische Herzinsuffizienz

Die Perspektive fürs Herz

CO-11/10-CMC-23-D * Quellen: Willenheimer R, Erdmann E. *Eur Heart J Suppl* 2009;11:A1-2. *Circulation* 2007;120:10-27. Fachkurzinformation siehe Seite 307

Concor® - Kardioprotektion durch effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung*

Merck Serono

MERCK

- tion in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1264–9.
46. Davison K, Bircher S, Hill A, et al. Relationships between Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Function. *J Obes* 2010; 2010: 191–253.
47. Ferre R, Plana N, Merino J, et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 95–102.
48. Watts K, Beye P, Siafrikas A, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1823–7.
49. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, et al. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986; 2: 89–92.
50. Amir O, Alroy S, Schliamser JE, et al. Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts. *Am J Cardiol* 2004; 93: 947–9.
51. Suessenbacher A, Potocnik M, Dorler J, et al. Comparison of peripheral endothelial function in shift versus nonshift workers. *Am J Cardiol* 2011; 107: 945–8.
52. Dangardt F, Osika W, Chen Y, et al. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis* 2010; 212: 580–5.
53. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 536–43.
54. Keogh JB, Brinkworth GD, Noakes M, et al. Effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function and markers of cardiovascular disease risk in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 567–76.
55. Davis NJ, Crandall JP, Gajavelli S, et al. Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 371–6.
56. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, et al. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens* 2003; 21: 2281–6.
57. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1024–9.
58. Fisher ND, Hollenberg NK. Aging and vascular responses to flavanol-rich cocoa. *J Hypertens* 2006; 24: 1575–80.
59. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammatory parameters in men with different APOE isoforms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; [Epub ahead of print].
60. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, et al. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep* 2005; 28: 594–600.
61. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–10.
62. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, et al. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest* 2007; 131: 740–9.
63. Imadojemu VA, Gleeson K, Kuraishi SA, et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 950–3.
64. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348–53.
65. Shechter M, Issachar A, Marai I, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol* 2009; 134: 52–8.
66. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 997–1002.
67. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007; 192: 197–203.
68. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1424–8.
69. Meyer B, Mortl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1011–8.
70. Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005; 111: 70–5.
71. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005; 26: 65–9.
72. Fathi R, Haluska B, Isbel N, et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616–23.
73. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1769–75.
74. Akcakoyun M, Kargin R, Tanalp AC, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events and restenosis in patients undergoing coronary stent implantation: a prospective study. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 337–43.
75. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1037–43.
76. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108: 2093–8.
77. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1142–8.
78. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 323–30.
79. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1006–10.
80. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the “vulnerable” patient. *Circulation* 2004; 110: 1926–32.
81. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207–10.

Richtige Lösung von S. 276:

- 1) Bei allen Patienten, die nach ROSC nicht in der Lage sind, verbalen Anweisungen Folge zu leisten.
- 2) Das Erreichen der Temperatur $\leq 35^\circ\text{C}$ vor Beginn der Reperfusion.
- 3) Zu einer Reduktion der Infarktgröße.
- 4) Das Bild wechselt vom klassischen „Wellenfront“-Muster hin zu einem „gesprenkelten“ Erscheinungsbild.

Richtige Lösung von S. 281:

- 1) Plötzlich einsetzende massive Schmerzen im Thorax, die retrosternal, jedoch auch dorsal zwischen den Schulterblättern lokalisiert sein können.
- 2) Eine Kontrastmittel-unterstützte Computertomographie oder eine Echokardiographie.
- 3) Ein einzeitiges chirurgisches Verfahren durch Ersatz der Aorta ascendens und des Aortenbogens, bei simultaner antegrader Stentimplantation in die proximale Aorta descendens.

Richtige Lösung von S. 286:

- 1) Ultraschallbasierte Messung der Fluss-medierten Dilatation der Arteria brachialis, Bestimmung des peripheren arteriellen Tonus mittels Fingerplethysmographie.
- 2) Statine, ACE-Hemmer, Estradiol (bei postmenopausalen Frauen), Clopidogrel, Exenatid (bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder Typ-II-Diabetes mellitus).
- 3) Ja. Körperliches Training bei Adipösen als auch eine mediterrane oder Flavanoid-reiche Diät führten in Studien zu einer Verbesserung der peripheren Endothelfunktion.
- 4) Bei Gesunden scheint eine periphere Endotheldysfunktion mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen vergesellschaftet zu sein. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Datenlage nicht eindeutig.

Case Report: Hidden Dissection of the Left Descending Coronary Artery Mimicking Tako-Tsubo Cardiomyopathy

A. Mayr^{1,2}, H. Alber¹, G. Klug¹, O. Pachinger¹, B. Metzler¹

¹Department of Internal Medicine III/Cardiology; ²Department of Radiology, Medical University Innsbruck, Austria

Summary

A 44-year old woman was admitted to hospital with an acute coronary syndrome ten days after an acute thoracic trauma. The promptly performed coronary angiography showed plane coronary arteries. Due to the hypokinetic anterior wall a Tako-Tsubo cardiomyopathy was supposed.

A few days later the patient again emerged massive chest pain and ST-segment elevations. In the coronary angiography now a spontaneous dissection of the left descending coronary artery could be shown. The current case demonstrates the importance of clarifying ambiguous myocardial infarctions by using diagnostic tools such as intravascular ultrasound or optical coherence tomography.

Case Report

A 44-year-old woman without classical cardiovascular risk factors was referred to the coronary care unit (CCU) with severe angina pectoris lasting for 90 min. The initial ECG demonstrated significant elevations of ST segments in leads V2–V5 and distinct Q waves were already apparent in leads V1–V3 (Fig. 1a). Also cardiac enzymes were slightly elevated with troponin T of 16.3 ng/l. Coronary angiography (CAG) revealed mostly plane coronary arteries without any significant stenosis, whereas the mid part of the left descending coronary artery (LAD) appeared somewhat slightly hazy (Fig. 1b). The global systolic left ventricular function was moderately reduced (ejection fraction of 45%). Because of a severe hypokinesis of the anterolateral, apical as well as parts of the inferior segments, a Tako-Tsubo cardiomyopathy was supposed. This suspicion was strengthened by the presence of enhanced contraction of the anterobasal and posterobasal segments as well as by the fact that the patient was female. In addition, the patient had suffered stress, having tumbled off a bicycle [1, 2] (Fig. 1c). A conservative treatment approach was decided upon; therapy was initiated with a beta blocker, ACE inhibitor and statin, and continued with acetyl salicyl-amide 100 mg and clopidogrel 75 mg. The patient reported being free from chest pain, and the ECG showed the stage of a subacute myocardial infarction with deep negative T-waves in the chest leads V2–V6 (Fig. 2a).

On day 3 of hospital stay, she again emerged massive chest pain and presented new significant elevations of ST segments in the chest leads V2–V5 (Fig. 2b). Troponin T levels rose to 828 ng/l. Coronary angiography was performed again and revealed now a spontaneous dissection of the mid-LAD with subsequent complete occlusion of the LAD (Fig. 2c). An attempt at revascularisation by percutaneous transluminal coronary angioplasty failed, and the decision was made in consultation with cardiac surgeons to continue with conservative therapy with dual antiplatelet therapy, beta blocker, ACE-in-

hibitor, and a statin. The decision was based on the triple event with already distinct Q-waves in leads V2–V4.

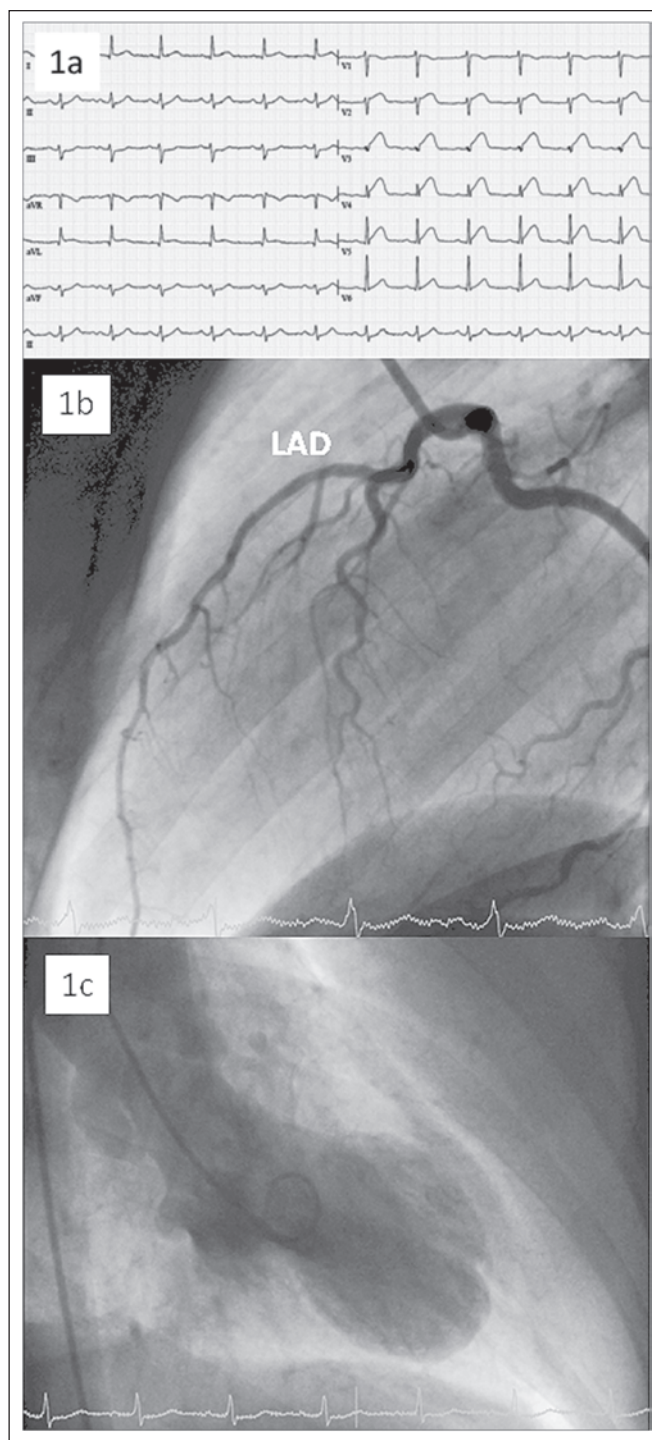


Figure 1. (a): Initial ECG showing anterior STEMI; **(b):** First coronary angiography showing no obstruction/stenosis of the left descending coronary artery (LAD). Right coronary artery and circumflex artery also showed no abnormalities; **(c):** Global left ventricular function was reduced moderately with anterolateral, apical as well as inferior hypokinesis.

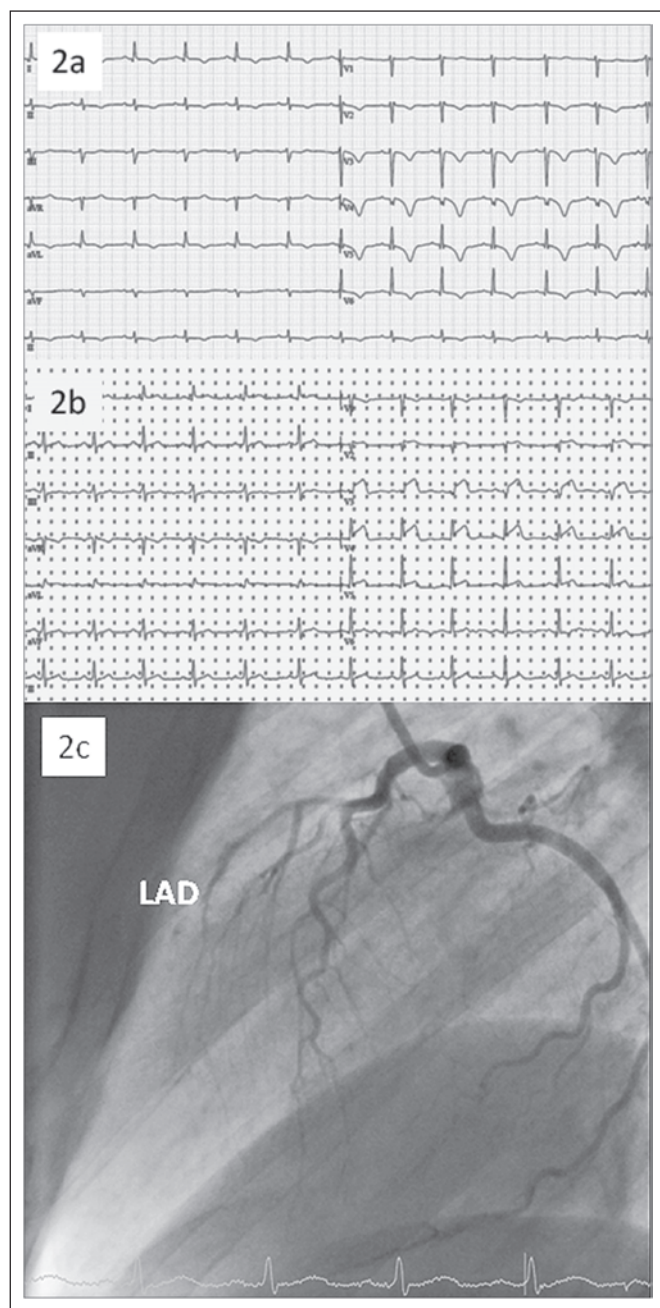


Figure 2. (a): ECG one day after the first coronary angiography showing subacute anterior STEMI; (b): ECG three days after the first coronary angiography showing again significant anterior ST segment elevations; the patient once again developed massive retrosternal chest pain; (c): Second coronary angiography revealed complete occlusion of the proximal LAD due to spontaneous dissection.

The case history of the patient showed that she had suffered blunt thoracic trauma about ten days before admission to the CCU; she had hit her chest against the handlebars of the bicycle with which she had jumped into a lake in playful spirit, and had developed severe chest pain.

It is likely that the prolonged and massive chest pain she suffered was caused not only by musculoskeletal trauma *per se*, but also by an acute myocardial infarction due to a coronary artery dissection. This supposition is supported by the fact that, when she again experienced the same kind of oppressive chest pain about ten days later for which she was admitted to hospital, in the ECG slight Q waves in V1–V3 were already present, suggesting that a myocardial infarction had taken place in a part of the anterior wall.

On admission to hospital for the intermittent angina pectoris occurring again ten days after the trauma, recurring myocardial infarction was diagnosed. Strikingly, no stenotic coronary artery disease could be seen at that time. In retrospect the dynamic dissection of the LAD was not visible at that time.

Despite ongoing dual antiplatelet therapy, extensive dissection of the LAD progressed to complete occlusion, which was revealed by the second coronary angiography.

After the initial, inconspicuous coronary angiography, and despite markedly elevated cardiac enzymes, Tako-Tsubo cardiomyopathy was suspected. However, when the patient three days later again showed symptoms of acute myocardial infarction, a second coronary angiography was performed, revealing dissection of the LAD.

The patient herself considered her chest pains after the blunt thoracic trauma as being musculoskeletal in character; however, they were no doubt compounded by myocardial infarction she had suffered. She was advised to continue therapy with aspirin, clopidogrel, beta blocker, ACE inhibitor, and statin.

Cardiac magnetic resonance imaging performed four days after the second coronary angiography revealed a transmural late enhancement pattern of the pronounced akinetic anterior myocardial wall showing early and late microvascular obstruction with a left ventricular ejection fraction of 40% and elevated end-systolic volume.

Coronary artery dissection is a rare clinical condition with variable causes including trauma, iatrogenic lesions from angiography and spontaneous dissections [3, 4]. The possibility of severe injury to the heart even after primarily blunt chest trauma requires careful follow-up monitoring and, if indicated, extensive non-invasive as well as invasive diagnosis and treatment. The current case demonstrates the clinical importance of clarifying ambiguous myocardial infarctions by using, if necessary, diagnostic tools such as intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT).

■ Disclosures

None.

References:

1. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858–65.
2. Klug G, Wolf C, Trieb T, et al. Evaluation of transient apical ballooning with cardiac magnetic resonance imaging and 31-phosphorous magnetic resonance spectroscopy. *Intern J Cardiol* 2007; 118: 249–52.
3. Holanda MS, Dominguez MJ, Lopez-Espadas F, et al. Cardiac contusion following blunt chest trauma. *Eur J Emerg Med* 2006; 13: 373–6.
4. Mayr A, Klug G, Jaschke W, et al. Persistent spontaneous dissection of the left anterior descending coronary artery after emotional pressure. *Wien klin Wochenschr* 2010; 22: 515–7.

Correspondence:

Bernhard Metzler, MD

Department of Internal Medicine III/Cardiology, Innsbruck Medical University,

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: bernhard.metzler@uki.at

Für mehr Compliance

Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten



90 Stück



Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten

30 Stück



-19%*

Grüße aus
Genericon

-  bei ACS + Stent + Kombination mit ASS
-  nach Myokardinfarkt
-  bei Insult
-  bei PAVK



ECHT ÖSTERREICHISCH – ECHT GENERICON

* Clopidogrel Genericon zu 30 Stück versus Clopidogrel Erstanbieter zu 28 Stück umgerechnet auf 30 Stück Basis KKP 09/2012

Echokardiographie aktuell: Quadrikuspide Aortenklappe – eine Rarität

G. Walzl, W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz West

A10854
Softlink

Anamnese

Eine 28-jährige Patientin wird von einer Neurologischen Abteilung an die Kardiologische Ambulanz überwiesen. Es wurde zuvor im Rahmen einer transthorakalen Echokardiographie der Verdacht auf das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe mit einer mittelgradigen Aorteninsuffizienz geäußert.

Anamnestisch hatte die Patientin zuvor eine Subarachnoidalblutung aus einem rupturierten Aneurysma der A. carotis interna erlitten. Es erfolgten eine Embolisation sowie in weiterer Folge eine Ballondilatation der A. cerebri media rechts. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos, die Patientin war zuletzt neurologisch unauffällig. Kardialerseits war die Patientin immer beschwerdefrei.

Bei der klinischen Untersuchung finden sich keine wesentlichen Auffälligkeiten, insbesondere kein pathologischer Geräuschbefund über dem Herzen. Die Patientin nimmt keine Medikamente ein.

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie, insbesondere das apikale Fenster, ist durch einen asthenischen Habitus erschwert. Im parasternalen Längsschnitt zeigt sich eine Aortenklappe mit zarten Klappentaschen. Die Öffnungsfunktion scheint unbehindert und es stellt sich auch kein typisches systolisches „doming“ dar (Abb. 1). In der farbkodierten Dopplersonographie kommt eine Aorteninsuffizienz zur Darstellung. Diese wird bei schmaler Vena contracta im Längs- und Querschnitt

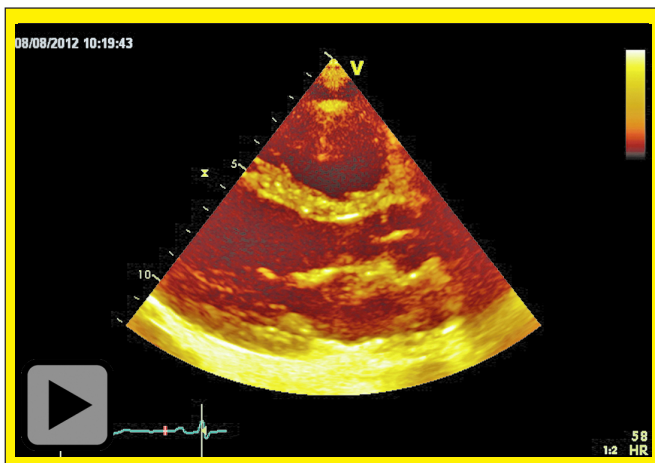


Abbildung 1: Parasternaler Längsschnitt: Die Aortenklappe weist zarte Klappentaschen mit einer unbehinderten Öffnungsfunktion auf.

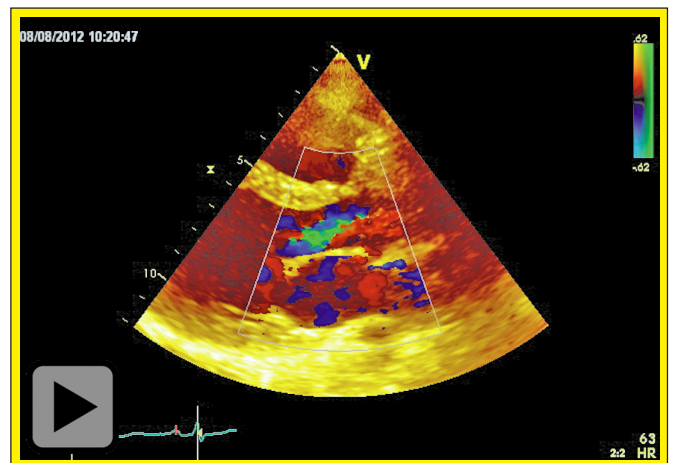


Abbildung 2: Parasternaler Längsschnitt mit Farbdoppler: Aorteninsuffizienz mit schmalen Jet (Vena contracta < 0,3 cm, < 25 % des LVOT).

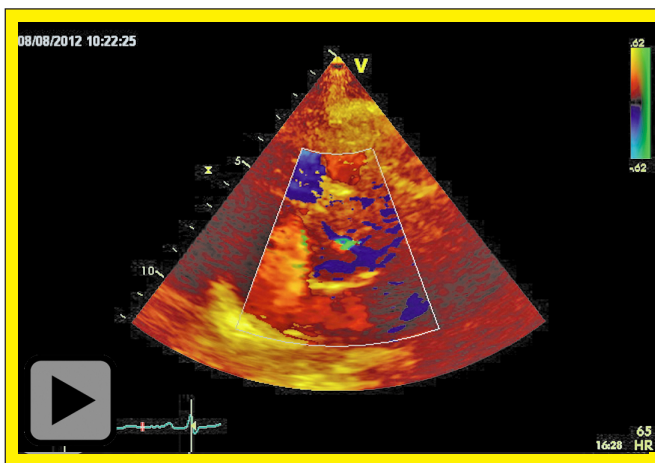


Abbildung 3: Parasternaler Querschnitt der Aortenklappe mit Farbdoppler: Geringgradige Aorteninsuffizienz mit schmalen Jet.

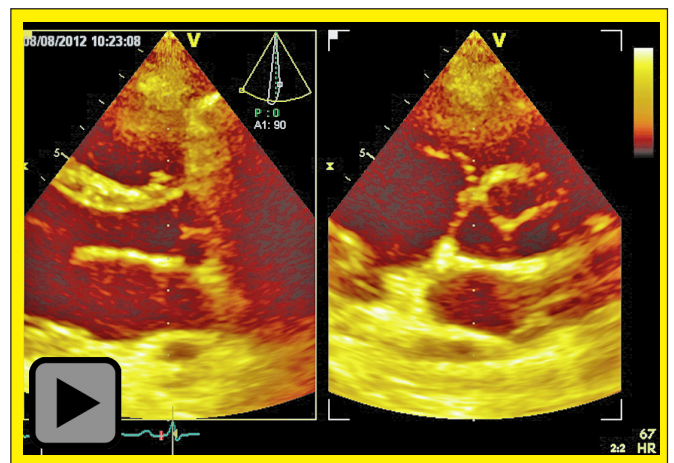


Abbildung 4: Simultane Darstellung des parasternalen Längs- und Querschnittes: Die Aortenklappe imponiert am ehesten als trikuspid.

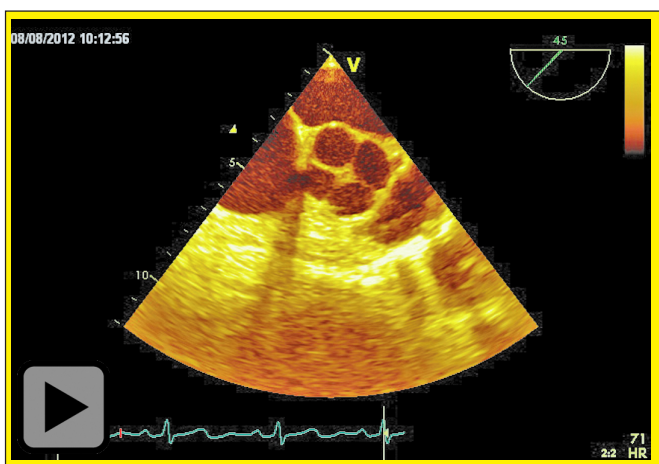


Abbildung 5: Transösophageale Echokardiographie mit Darstellung der Aortenklappe im Querschnitt: Quadrikuspidale Aortenklappe mit 4 Klappentaschen.

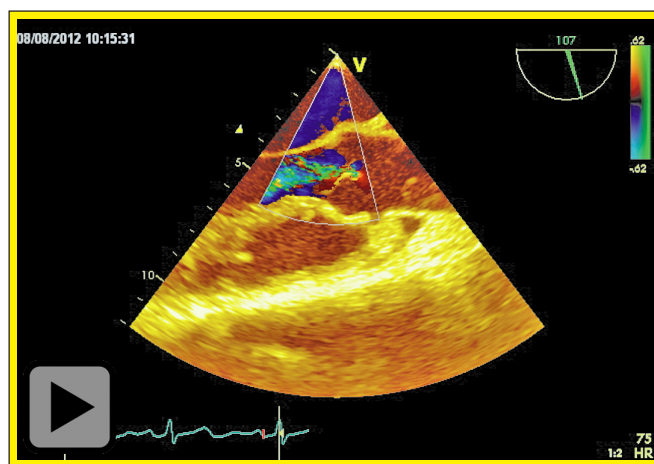


Abbildung 6: Transösophageale Echokardiographie mit Darstellung der Aortenklappe im Querschnitt mit Farbdoppler: Zentrale (schmale) Regurgitation an der Koaptationsstelle der 4 Klappentaschen.

(Abb. 2, 3) als geringgradig eingestuft. Die Aortenklappe selbst erscheint eher trikuspid (Abb. 4), sodass die Genese der Aorteninsuffizienz nicht eindeutig erklärbar ist.

Die ergänzende transösophageale Echokardiographie bringt des Rätsels Lösung: Es liegt eine quadrikuspidale Aortenklappe vor. In Abbildung 5 ist die Aortenklappe in einem Querschnitt dargestellt. Es liegen eindeutig 4 Klappentaschen von etwa gleicher Größe vor. Die Aorteninsuffizienz ist zentral an der Koaptation der Klappentaschen lokalisiert (Abb. 6, 7).

■ Verlauf

Aufgrund der Beschwerdefreiheit und der nur gering ausgeprägten Aorteninsuffizienz wird ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Kontrollen empfohlen.

■ Kommentar

Die quadrikuspidale Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 0,013 % bis 0,043 % sehr selten, wobei die tatsächliche Prävalenz geringfügig höher liegen dürfte. Eine Kombination mit weiteren kongenitalen kardialen Anomalien ist zwar möglich, aber insgesamt eher selten. Im Gegensatz zur bikuspidalen Aortenklappe ist nicht mit einer Erweiterung der Aorta ascendens zu rechnen. Die quadrikuspidale Aortenklappe ist in der Regel mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Aorteninsuffizienz vergesellschaftet. Die Aorteninsuffizienz kann, in erster Linie infolge einer zunehmenden Fibrosierung der Klappentaschen,

mit dem Alter zunehmen, sodass regelmäßige Kontrollen notwendig sind. In der Literatur wird in bis zu 2 % der Fälle über eine Endokarditis als Komplikation berichtet, sodass eine Endokarditisprophylaxe befürwortet wird.

Die Klassifizierung der quadrikuspidalen Aortenklappe erfolgt nach Hurwitz und Roberts anhand der Größenverhältnisse der 4 Klappentaschen. Im vorliegenden Fall sind die 4 Klappentaschen gleich groß (Typ A). Typ A ist mit Typ B (3 gleiche Taschen und eine kleinere) am häufigsten vertreten.

Die Methode der Wahl in der Diagnostik einer quadrikuspidalen Aortenklappe ist die Echokardiographie. Im Querschnitt lassen sich die 4 Klappentaschen darstellen, wobei sich dadurch bei geschlossener Klappe ein X statt dem typischen Y (bei trikuspidaler Aortenklappe) zeigt. Dies gelingt jedoch nicht immer in der transthorakalen Untersuchung, sodass vor allem bei unklarer Aorteninsuffizienz eine weiterführende transösophageale Echokardiographie empfohlen wird. Die Konsequenz aus der Kenntnis der quadrikuspidalen Aortenklappe sind eine etwaige Endokarditisprophylaxe sowie die regelmäßigen Kontrollen, die durch die zu erwartende Progredienz der Aorteninsuffizienz notwendig sind.

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/A10854 oder mittels Eingabe von A10854 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Unser neuer Service: Die Filme sind auch im Online-PDF direkt zum Download verfügbar.



**<http://www.kup.at/download/kardiologie.html>
Benutzername: kardiologie – Passwort: kardiologie**

EKG-Beispiel: Komplexe Arrhythmie bei Intoxikation mit blauem Eisenhut

T. Michalski¹, M. Dünser², G. Fritsch², P. Hohenauer², K. Rack¹

Aus der ¹Zentralen Notaufnahme und der ²Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Landeskrankenhauses Salzburg, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

Der 23-jährige Patient kam agitiert mit der Rettung zur Aufnahme, nachdem er sich zur Berausung aus Wurzelknollen des heimischen blauen Eisenhuts einen Joghurt zubereitet hatte. Der Patient war hypotensiv und somit kreislaufinstabil, der GCS 11.

Das EKG zeigte eine komplexe arrhythmische Tachykardie mit ventrikulären Extrasystolen (Abb. 1).

Nach einer 24-stündigen Observanz auf der Intensivstation und symptomatischer Therapie konnte der Patient zur weiteren psychiatrischen Behandlung kreislaufstabil im normfrequenten Sinusrhythmus entlassen werden.

Eisenhut (*Aconitum napellus*; Abb. 2) zählt zu den giftigsten Pflanzen Europas. Zu den Vergiftungserscheinungen zählen vor allen Dingen Lähmungserscheinungen und komplexe

Herzrhythmusstörungen. Alle Bestandteile der Pflanze sind giftig (Aconitin), auch die Berührung kann zu lokalen Parästhesien führen. Die LD des Aconitin liegt bei 10 mg/kg KG. Bei unserem Patienten wurde die Tachyarrhythmie mit Amiodaron behandelt.

Die intrahospitale Mortalität wird in der Literatur mit 5,5 % angegeben. Prominenteste Opfer sollen der römische Kaiser Claudius und Papst Hadrian VI gewesen sein.

Korrespondenzadresse:

Ltd. OA Dr. Thomas Michalski
Zentrale Notaufnahme
Universitätsklinikum Salzburg
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: t.michalski@salk.at
<http://www.salk.at/9836.html>

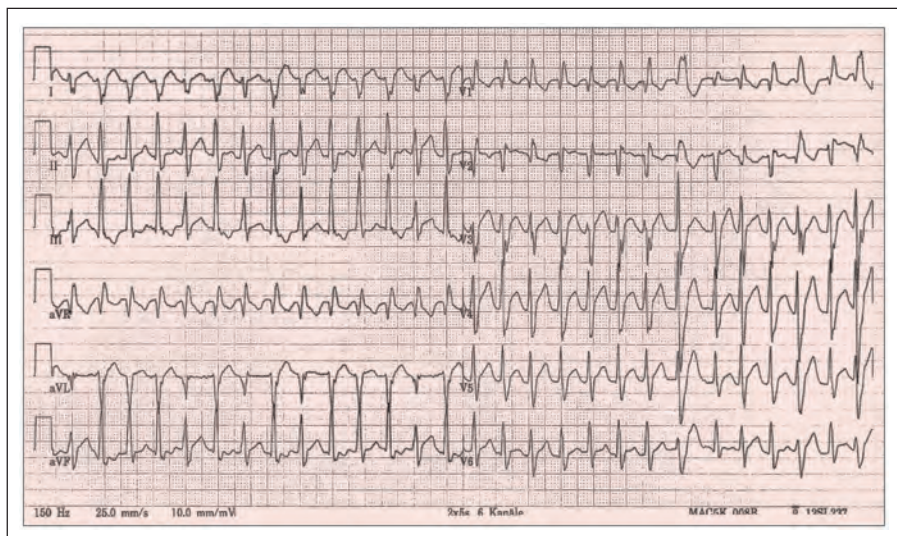


Abbildung 1: Aufnahme-EKG: komplexe Tachykardie mit einer Frequenz von 170/min.

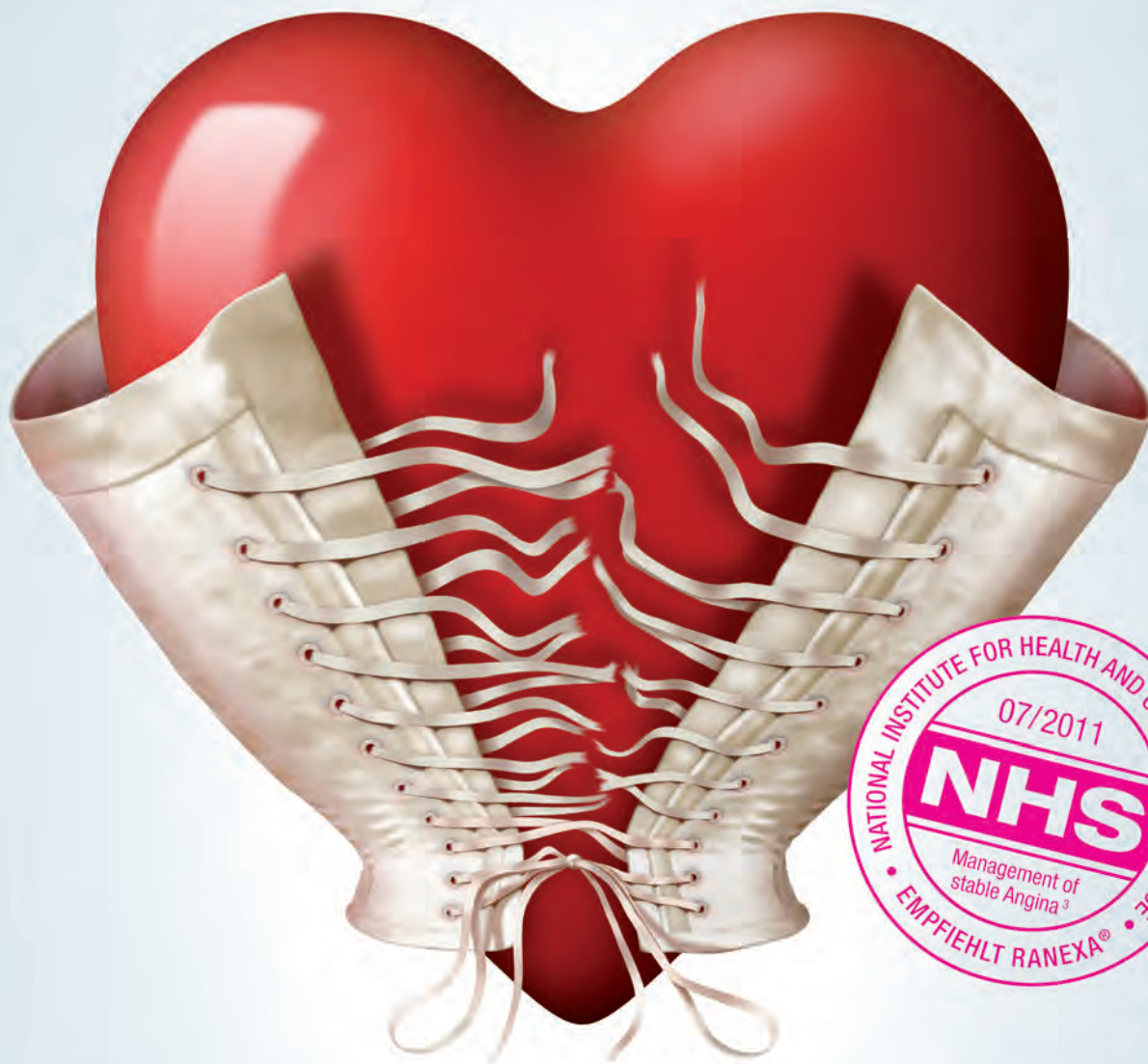


Abbildung 2: Eisenhut. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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:** Macrogol Polyvinylalkohol, 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/Brilliantblau 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

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht damit den koronaren Blutfluss und reduziert pektanginöse Beschwerden.²



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite



OCT-Corner: Plaque-Prolaps

C. Gangl, G. Delle-Karth

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

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A10852 oder mittels Eingabe von A10852 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Anamnese

Zur Aufnahme gelangt eine subjektiv kardial beschwerdefreie 65-jährige Patientin zur elektiven Kontroll-Herzkatheteruntersuchung. Bei der Patientin besteht ein Status post HTX vor Jahren. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese und ein Zustand nach Nikotinabusus (ca. 30 „pack years“) auszumachen, der Status gestaltet sich unauffällig. Die medikamentöse Therapie besteht in: Renitec 20 mg, Sortis 20 mg, Tenormin 25 mg, Cellcept 1000 mg, Prednisolon 2,5 mg jeden 4. Tag, Prograf 3 mg (alle Dosisangaben *per diem*).

Das Aufnahme-EKG zeigt einen normofrequenten Sinusrhythmus mit 74 Schlägen/min, einen Normaltyp, einen Rechtsschenkelblock und negative Ts in den Vorderwandableitungen V1–V5. Im Aufnahmelauf zeigen sich die Herzenzyme negativ, die restlichen Parameter bis auf ein proBNP von 1203 pg/ml sind ebenfalls unauffällig.

Herzkatheter

Nach der Punktion der rechten A. radialis und Legen einer 6-French-Schleuse kommt die linke Koronararterie unauffällig zur Darstellung. In der angiographischen Darstellung der rechten Koronararterie zeigt sich im proximalen Abschnitt eine Aufhellung (Abb. 1).

Eine daraufhin durchgeführte OCT-Untersuchung des beschriebenen Segments zeigt eine rupturierte atheromatöse Plaque mit Ausquellung des lipidreichen Inhalts in das Gefäßlumen und intramuralem Hämatom (Abb. 2–6).

Die Plaque war über eine Länge von 2,5 mm rupturiert und nahm an ihrer stärksten Ausprägung ungefähr 22 % des Lumens ein. Die Läsion wurde mittels direktem Stenting mit einem Drug-eluting Stent (Xience® Prime 3,5x15 mm) versorgt. Proximal und distal des rupturierten Plaques zeigten sich mehrere bereits kalzifizierte Plaques.

Die Patientin wurde im Herzkatheterlabor mit 180 mg Brilique geloadet, des Weiteren erhielt sie im Lauf der Intervention 5000 I. E. Heparin. Eine leichte vagale Reaktion während des Eingriffs wurde mit 0,5 mg Atropin behandelt.

Verlauf

Am ersten postinterventionellen Tag kam es zu einer Auslenkung der initial negativen kardialen Enzyme (Troponin T 0,12 ng/ml, CK 185 U/l; CK-MB 24,7 U/l [13,4 %]). Die Patientin wurde nach dem Absinken der kardialen Enzyme am 3. postinterventionellen Tag mit dualer antithrombotischer Therapie (Brilique 90 mg 2x1 für 12 Monate; T-ASS 100 mg 1x1 Dauertherapie) entlassen.

Diskussion

Bei der beschriebenen Läsion handelt es sich um einen Zufallsbefund, wobei naturgemäß bei Zustand nach HTX eine spezifische Anamnese für ein Akutes Koronarsyndrom nicht zu erwarten ist. Neuere Daten weisen darauf hin, dass Plaque-Rupturen bei nicht-stenosierenden Koronarläsionen relativ häufige, aber klinisch stumme Bestandteile des Atherosklerose-Prozesses darstellen [1, 2].

Letztlich bleibt es unklar, wie sich der weitere klinische Verlauf der Patientin ohne Stenting gestaltet hätte. Für die ge-

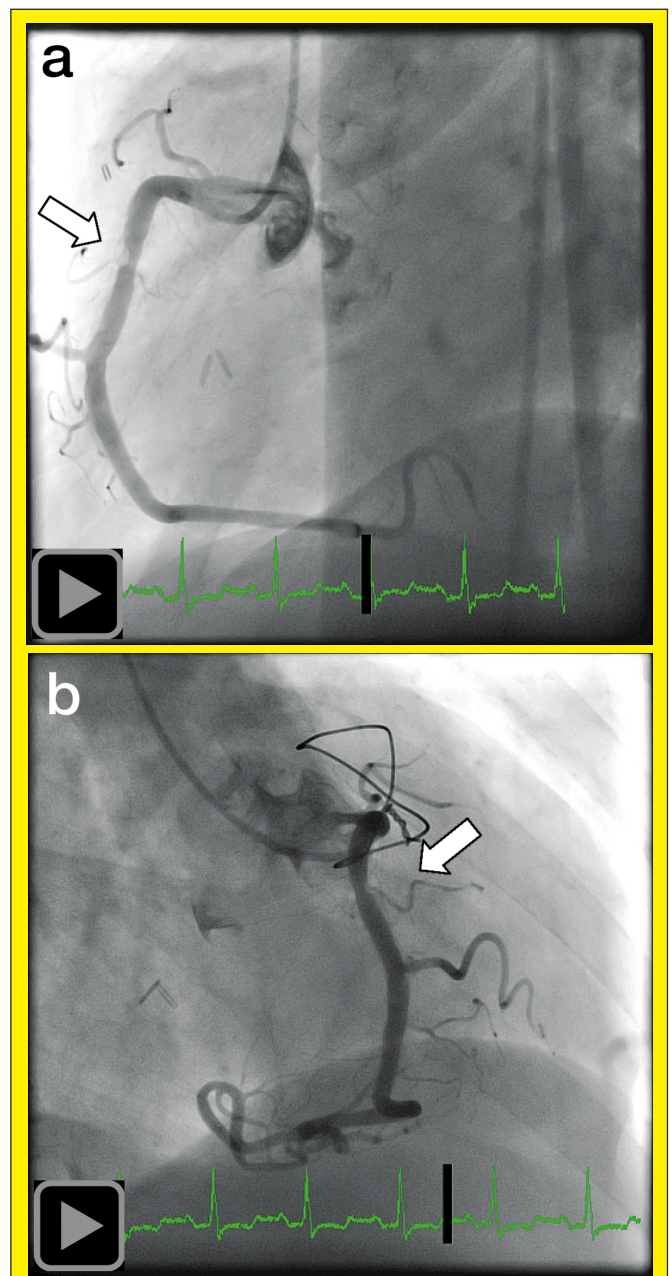


Abbildung 1: Angiographische Darstellung der rechten Koronararterie

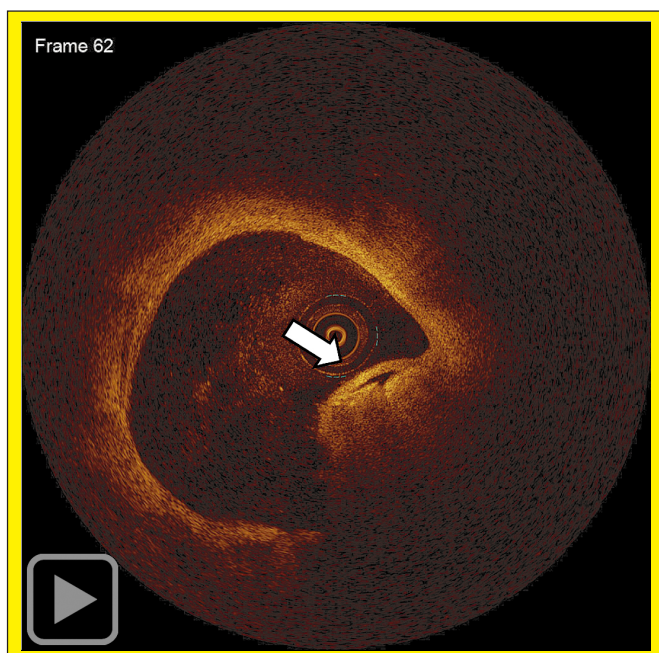


Abbildung 2: OCT-Bild der rupturierten Plaque mit sichtbarer Lamelle

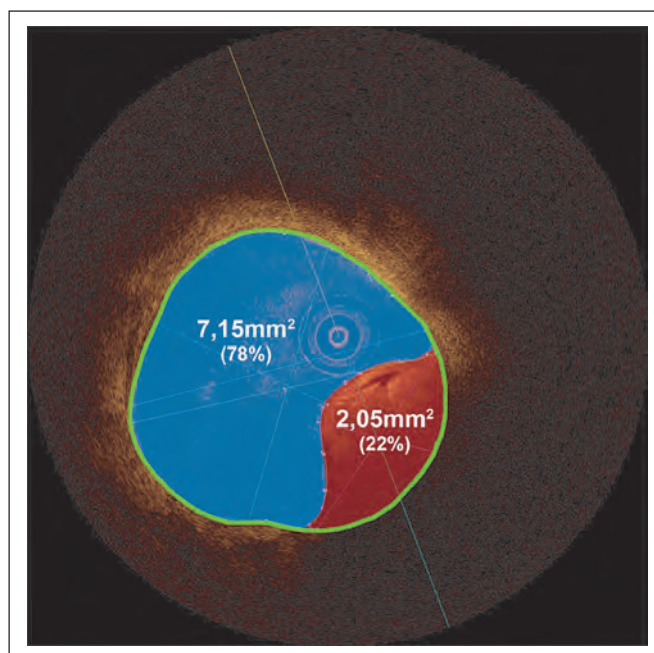


Abbildung 3: Flächen in Relation gesetzt

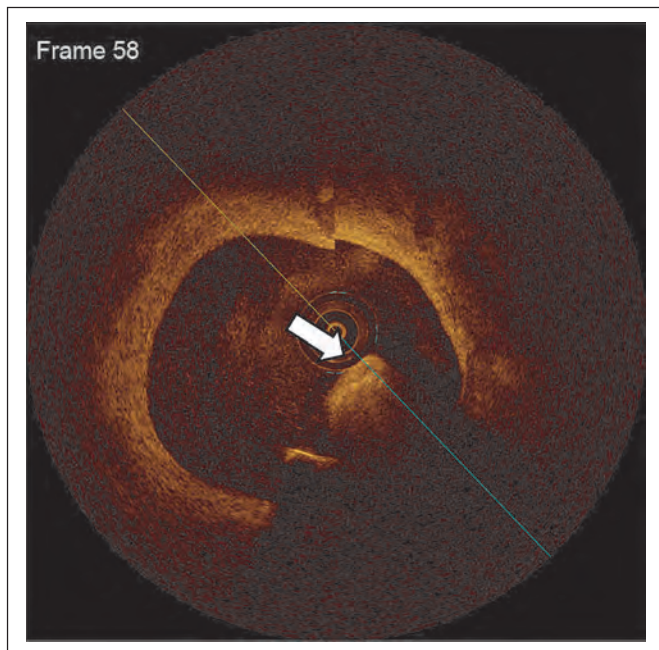


Abbildung 4: Distales Ende der Ruptur

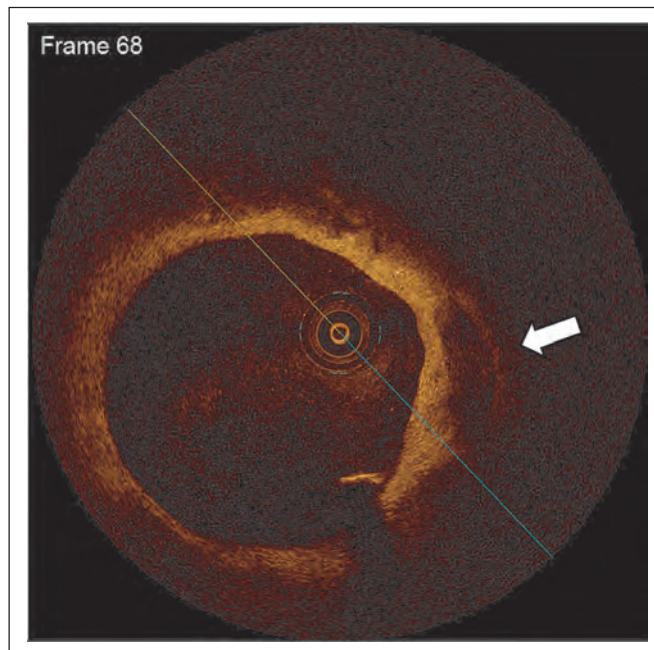


Abbildung 5: Kalzifizierte Plaque proximal des rupturierten Bereiches

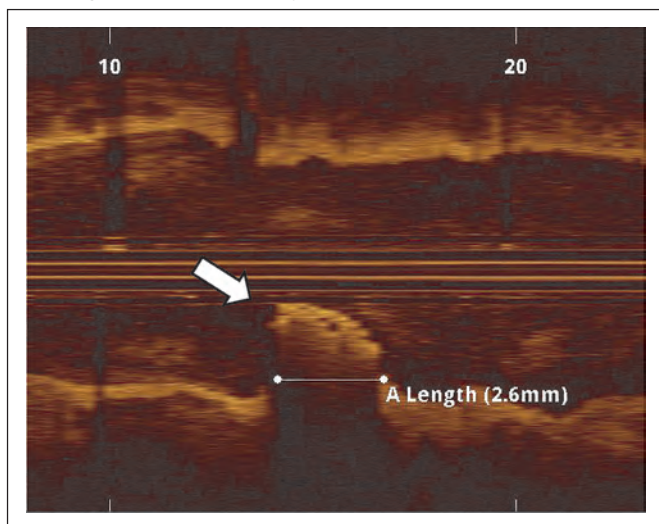


Abbildung 6: Plaque-Ruptur im Längsschnitt, Ausdehnung > 2,6 mm

wählte Strategie der Versorgung mittels Drug-eluting Stent sprach, dass der Prozess der Ruptur aufgrund der noch sichtbaren Lamelle und des suspektierten intramuralen Hämatoms noch nicht abgeschlossen war und die Gefahr eines thrombotischen Gefäßverschlusses bestand.

Literatur:

1. Stone GW, et al. PROSPECT investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
2. Libby P, et al. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Clemens Gangl, a. o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth
 Medizinische Universität Wien/AKH Wien
 Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. für Kardiologie
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: clemens.gangl@meduniwien.ac.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia

ORIGIN Trial Investigators et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.

Background

Eine ausreichende Versorgung mit Basalinsulin zur Normalisierung des Nüchtern-Plasma-Glukosespiegels könnte das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren, eine Hypothese, welche bislang formal noch nicht untersucht wurde.

Einleitung

Ein erhöhter Nüchtern-Plasma-Glukosespiegel ist ein unabhängiger Risikofaktor für adverse kardiovaskuläre Ereignisse [1]. Die Sekretion von basalem Insulin ist notwendig, um den Nüchtern-Glukosespiegel $< 5,6$ mmol/Liter zu halten. Ein erhöhter Nüchtern-Glukosespiegel indiziert eine ungenügende endogene Insulinsekretion und die Korrektur dieses Defizits reduziert möglicherweise das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse [2].

Die Ergebnisse der UKPDS-Studie (eine 15%ige Reduktion bei Myokardinfarkten und eine 13%ige Reduktion der Todesfälle bei erstmals auftretendem Typ-2-Diabetes) [3] und die potenziellen kardioprotektiven Effekte von Insulin [4] weisen darauf hin, dass die frühe Versorgung mit ausreichend Basalinsulin zur Normalisierung des Nüchternglukosespiegels das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen reduziert. Die Evidenz, dass endogenes Insulin möglicherweise die Verschlechterung der Pankreasfunktion verlangsamt [5], legt nahe, dass eine solche Intervention auch das Auftreten von Diabetes bei Risikopatienten reduziert. Diese Hypothesen wurden in der vorliegenden ORIGIN- (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention-) Studie überprüft.

Methode

An der ORIGIN-Studie haben 12.537 Teilnehmer (mittleres Alter 63,5 Jahre) mit hohem kardiovaskulären Risiko entweder mit Prädiabetes oder mit Typ-2-Diabetes im frühen Stadium teilgenommen. 6264 Teilnehmer wurden zur Einstellung einer normnahen Nüchtern-Plasma-Glukose (Zielwert $< 5,3$ mmol/Liter) auf Insulin glargin randomisiert, die anderen Teilnehmer erhielten eine Standardtherapie. Die zusätzlichen primären Endpunkte waren die Kombination kardiovaskulär bedingte Mortalität oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall bzw. die Kombination von kardiovaskulär bedingter Mortalität oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall oder koronare Revaskularisierungen oder stationärer Aufenthalt wegen Herzversagen. Mikrovaskuläre Ereignisse, inzidenter Diabetes, Hypoglykämie, Gewicht und Krebserkrankungen wurden ebenfalls zwischen den Gruppen verglichen.

Ergebnisse

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 6,2 Jahre (IQR 5,8–6,7 Jahre). Die Raten kardiovaskulärer Ereignisse waren in der

Insulin glargin-Gruppe (IG) und in der Standardtherapie-Gruppe (ST) ähnlich: Die Inzidenzrate lag bei 2,94 bzw. 2,85 pro 100 Patientenjahre beim ersten primären Endpunkt (HR = 1,02; $p = 0,63$) bzw. bei 5,52 und 5,28 beim zweiten primären Endpunkt (HR = 1,04; $p = 0,27$). Ungefähr 3 Monate nach Therapieende wurde Diabetes in 30 % bzw. 35 % von 1456 Teilnehmern neu diagnostiziert ($p = 0,05$). Die Rate schwerer Hypoglykämien lag bei 1,00 pro 100 Patientenjahren bei IG bzw. bei 0,31 pro 100 Patientenjahren in der ST. Die Rate aller symptomatischen Hypoglykämien unter Insulin glargin lag bei 16,7 Patienten mit Ereignissen in 100 Patientenjahren im Vergleich zu 5,2 Patienten mit Ereignissen in 100 Patientenjahren bei ST. Das Gewicht stieg in der IG um durchschnittlich 1,6 kg, während es bei ST um 0,5 kg abnahm. Es zeigte sich kein Zusammenhang hinsichtlich der Gabe von Insulin und einem erhöhten Risiko für jedwede Krebserkrankung ($p = 0,97$). Sekundäre Ergebnisse waren kombinierte mikrovaskuläre Endpunkte zu Nieren- oder Augenerkrankungen ($p = 0,43$) und allgemeine Mortalität ($p = 0,70$).

Konklusion

Die Studie zeigte, dass bei diesen Teilnehmern mit hohem kardiovaskulären Risiko – entweder mit Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes im frühen Stadium – die normnahe Einstellung des Nüchtern-Glukosespiegels während der gesamten Studiendauer keine Wirkung bzw. einen neutralen Effekt auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse hat. Insulin glargin zeigte einen niedrigen HbA1c, der dauerhaft im Zielbereich lag. Weder die Analyse aller Krebsarten kombiniert noch die Analyse zu organspezifischen Krebsarten zeigte einen Einfluss auf ein Krebsrisiko durch die Gabe von Insulin glargin. Die Ergebnisse der Studie zeigen auch, dass Insulin glargin das Fortschreiten der Erkrankung vom Prädiabetes zu Typ-2-Diabetes um 28 % ($p = 0,006$) verlangsamt.

Mit dieser Studie wurden neue Daten zum potenziellen Nutzen und zu Risiken einer frühen Behandlung des Diabetes mit Insulin (durchschnittliche Erkrankungsdauer seit Diagnose bei Studienbeginn: 5,8 Jahre) erhalten.

Literatur:

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res* 2007; 32: 19–37.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
4. Franklin VL, Khan F, Kennedy G, et al. Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 353–60.
5. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753–60.

CRESTOR 5 mg-Filmtabletten, CRESTOR 10 mg-Filmtabletten, CRESTOR 20 mg-Filmtabletten, CRESTOR 40 mg-Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ATC-Code: C10A A07. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält: *Crestor 5 mg:* 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 94.88 mg Lactose-Monohydrat; *Crestor 10 mg:* 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 91.3 mg Lactose-Monohydrat; *Crestor 20 mg:* 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 182.6 mg Lactose-Monohydrat; *Crestor 40 mg:* 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 168.32 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Tricalciumphosphat, Crospovidon, Magnesiumstearat. *Tablettenhülle:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171); 10, 20 und 40 mg-Filmtabletten: Eisenoxid rot (E172), 5 mg-Filmtabletten: Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie: Erwachsene, Jugendliche oder Kinder ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen: Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis, in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Crestor ist kontraindiziert: – bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontraceptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min), – Hypothyreose, – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese, – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität, – Alkoholmissbrauch, – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können, – asiatische Patienten, – gleichzeitige Anwendung von Fibraten. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, E-Mail: info.at@astrazeneca.com **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand:** 07/2012. **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.**

Das Powerstatin

CRESTOR®: starke Wirkung¹

- Starke Wirkung auf das gesamte Lipidprofil¹
- Gutes Verträglichkeitsprofil²
- Einfach zu verordnen (RE2 – hellgelbe Box):³

CRESTOR® 10 mg ist OP II verschreibbar³

Bei mangelnder Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
eines Statins aus der grünen Box



Lunch-Symposium „Diabetes und Hypertonie – zwei üble Komplizen!“ im Rahmen der 28. Frühjahrs-tagung der Österreichischen Diabetesgesellschaft am 1. Juni 2012 in Wien*

■ Hypertonie im Alter

In der medizinischen Literatur gilt allgemein ein Patient ab dem 75. Lebensjahr als alt und ab dem 85. Lebensjahr als sehr alt bzw. hoch betagt. In Österreich liegt derzeit die durchschnittliche Lebenserwartung beim Mann bei knapp 78 und bei der Frau bei knapp 83 Jahren. Dementsprechend steigt auch die Anzahl hoch betagter Patienten in Ordinationen und Spitälern.

In diesem Kontext ist zu diskutieren, ob die von internationalen Fachgesellschaften definierten „Normwerte“ für bestimmte Labor- und Vitalparameter, wie den arteriellen Blutdruck, auch in dieser Altersgruppe anwendbar sind zur Diagnose von „Krankheiten“ und/oder als anzustrebende Zielwerte in der Therapie.

Als „ideale“ Blutdruckwerte werden auch von der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie [1] Blutdruckwerte von $< 120/80$ mmHg definiert, als normal Blutdruckwerte bis $129/84$ und als „noch normal“ Werte bis $139/89$. Ab einem Blutdruckwert von $140/90$ mmHg ist somit die Diagnose einer arteriellen Hypertonie zu stellen.

Legt man diese Diagnosekriterien an, so haben in europäischen Ländern 55-jährige Personen, die zur Zeit (noch) normotensiv sind, eine 90%ige Wahrscheinlichkeit, im Laufe ihres weiteren Lebens eine Hypertonie zu entwickeln. Von diesem sukzessiven Anstieg des Blutdrucks in den weiteren Lebensdekaden ist fast ausschließlich die Systole betroffen (aufgrund einer zunehmenden Gefäßstarre der Arterien), während der diastolische Blutdruck tendenziell abfällt.

Laut epidemiologischen Studien stellt die systolische Hypertonie bei Patienten > 50 einen wichtigeren kardiovaskulären Risikofaktor dar als die diastolische und erhöht auch bei Patienten > 80 das Schlaganfallrisiko. Umgekehrt zeigten Metaanalysen aus großen prospektiven Blutdruckstudien für die Gruppe der > 80 -Jährigen zwar eine signifikante Reduktion für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse im besser (= niedriger) eingestellten Therapiearm, aber gleichzeitig eine nicht signifikante Erhöhung der Mortalität [2]. Auch epidemiologische Beobachtungen sprechen gegen eine erhöhte Mortalität bei unbehandelter Hypertonie bei > 80 -jährigen Personen, wobei einerseits die These des „Erfordernishochdrucks“ und andererseits das Vorliegen von Komorbiditäten bei nicht hypertensiven Individuen als Erklärung diskutiert wird [3].

Erst die HYVET-Studie konnte bei etwa 3700 > 80 -jährigen hypertensiven Personen zeigen, dass eine Absenkung des Blutdrucks mittels ACE-Hemmer und Diuretikum (Perindopril

und Indapamid) auf einen Zielblutdruck von $< 150/80$ mmHg die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Ereignisrate, das Auftreten von Herzinsuffizienz sowie die Mortalität an Schlaganfall zwischen 30 und 60 % signifikant im Vergleich zum unbehandelten Placeboarm senkt. In der HYVET-Studie war der Anteil diagnostizierter diabetischer Patienten sehr gering (< 7 %).

Große Interventionsstudien bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus (Durchschnittsalter etwa 65 Jahre) (UKPDS, ADVANCE, ACCORD) haben gezeigt, dass eine Kombination von schlechter Stoffwechselkontrolle und hohem Blutdruck in erster Linie das Neuauftreten bzw. das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie fördert. In der ACCORD-Studie hat sich ein Blutdruckzielwert von $< 140/90$ (konkret $135/80$ mmHg) als einer Blutdruckabsenkung auf $< 120/80$ mmHg ebenbürtig hinsichtlich der Prävention makro- und mikrovaskulärer Komplikationen herausgestellt.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus stellen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) eine leitlinienkonforme antihypertensive Basistherapie dar (in erster Linie ACE-Hemmer und AT-1-Blocker).

Da zumeist zur Erreichung der Blutdruckziele eine Kombinationstherapie erforderlich ist, wird im Bedarfsfall eine Therapieerweiterung um Kalziumantagonisten und/oder Diuretika empfohlen in Abhängigkeit von den Komorbiditäten des einzelnen Patienten.

Mit dem AT-1-Blocker Olmesartan steht eine Therapieoption zur Verfügung, welche im direkten Vergleich mit Atenolol zu einer Reduktion des atherosklerotischen Plaquevolumens in Koronararterien führt (MORE-Studie) und welche sich bei > 1000 älteren Patienten zwischen 65 und 89 Jahren im direkten Vergleich mit dem ACE-Hemmer Ramipril als klinisch wirksamer und gut verträglich erwiesen hat (ESPORT-Studie). In Abhängigkeit von der klinischen Notwendigkeit steht auch eine 3-Fach-Fixkombination aus Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid in unterschiedlichen Dosierungen zur Verfügung, um die Einnahme-Compliance bei häufig gegebener Multimedikation im Alter zu erleichtern (TRINITY-Studie).

Zusammenfassung

Generell ist auch bei > 80 -Jährigen ein Blutdruckziel $< 150/90$ mmHg anzustreben. Bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus (> 65 Jahre) ist auf Basis der verfügbaren Evidenz ein Blutdruckzielwert von $< 140/85$ mmHg anzunehmen. Junge hypertensive Patienten bzw. spezielle Patientengruppen (z. B. mit Nephropathie) können von niedrigeren Blutdruckzielwerten bis $< 120/80$ mmHg profitieren.

* Nachdruck aus J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 43–5.

Literatur:

1. Slany J, Magometschnigg D, Mayer G, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. *J Hypertens* 2007; 11: 7–11.
2. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999; 353: 793–6.
3. Van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* 2006; 24: 287–92.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie

Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

■ Hypertonie und Gender

Hypertonie gehört zu den häufigsten, kardiovaskulären modifizierbaren Risikofaktoren und ist laut WHO für fast die Hälfte aller kardiovaskulären Erkrankungen weltweit mitverantwortlich [1]. Meist tritt die Hypertonie kombiniert mit anderen Parametern des Metabolischen Syndroms wie Insulinresistenz, (zentral betontem) Übergewicht, Dyslipidämie und einer gestörten Glukosetoleranz auf. Bei manifestem Diabetes ist eine Hypertonie besonders häufig und diese Kombination steigert dann das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen beträchtlich. Bei Prädiabetes wie auch bei Diabetes ist besonders auf die Wahl der Erstmedikation zu achten und es sind Substanzen einzusetzen, die das Renin-Angiotensin-System (RAS) hemmen (wie ACE-Hemmer und ARB), damit keine weitere Verschlechterung der Stoffwechselsituation eintritt und ein potenzieller nephroprotektiver Effekt genutzt wird. Weiters sind Kalziumkanalblocker stoffwechselneutral und in der Kombination gut geeignet. Gerade diese meist übergewichtigen Patienten benötigen oft eine Mehrfachkombination in der Pharmakotherapie, wobei moderne Fixkombinationen besonders günstig sind und eine bessere Therapietreue beschrieben wurde. Während im jüngeren Lebensalter Männer deutlich häufiger hypertensiv sind, steigt nach der Menopause das Risiko von Frauen steil an und ab 65 Jahren sind Frauen sogar häufiger als Männer betroffen. Östrogen wirkt bei gesunden prämenopausalen Frauen über endotheliale NO-Freisetzung vasodilatatorisch, antiinflammatorisch und antiproliferativ. Östrogen dämpft die RAS-Aktivität, während Testosteron die Renin- und ATII-Bildung steigert. Bei Männern ist ein Metabolisches Syndrom oft mit niedrigen Testosteronspiegeln und häufig auch einer erektilen Dysfunktion verbunden. Weiters sind auch psychosoziale Faktoren in der Entstehung der Hypertonie zu berücksichtigen. Ein höherer Bildungsgrad (Ausbildungsstufe) scheint vor allem bei Frauen, aber nicht bei Männern mit einer signifikanten Abnahme der Wahrscheinlichkeit einherzugehen, eine Hypertonie zu entwickeln.

Viele Studien zeigen, dass bei älteren Frauen die Blutdruckzielwerte schlechter als bei Männern erreicht werden. In der antihypertensiven Therapie sind auch pharmakokinetische und -dynamische geschlechtsspezifische Unterschiede auffällig. Bei den Betablockern sind bei Metoprolol höhere Plasmaspiegel bei Frauen gefunden worden, die unter oralen Kontra-

zeptiva weiter ansteigen und für eine höhere Nebenwirkungsrate verantwortlich sind. Auch bei anderen, über CYP2D6 abgebauten Betablockern wurden bei Frauen mehr schwerwiegende unerwünschte Wirkungen beschrieben. Sotalol hingegen erhöht bei Frauen das Risiko für arzneistoffinduzierte Torsades-de-Pointe-Arrhythmien.

ACE-Hemmer könnten einen größeren nephroprotektiven Effekt bei Frauen haben, zeigen aber auch bei Frauen häufiger Nebenwirkungen wie Reizhusten. ARB sind bei Männern und Frauen sehr effektive Medikamente und vor allem in Kombination mit Kalziumkanalblockern (CB) vorteilhaft, da die bei Frauen häufiger diagnostizierten Ödeme unter CB dadurch reduziert werden. In einigen Studien wurden unter ARB auch weniger sexuelle Funktionsstörungen gesehen.

In der Dreifachkombinationstherapie mit Diuretikum konnte der Blutdruck bei Männern und Frauen gleich effektiv gesenkt werden. Die Ergebnisse der TRINITY- und BP-Crush-Studien bestätigen unter einer Dreifachtherapie mit Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid bei hypertensiven Patienten die Wirksamkeit, Sicherheit und gute Verträglichkeit unabhängig von Alter, Geschlecht oder Schweregrad der Hypertonie.

Literatur:

1. Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, Geneva, 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf [gesehen 01.08.2012].

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

■ Gibt es die bessere oder die beste Kombinationstherapie?

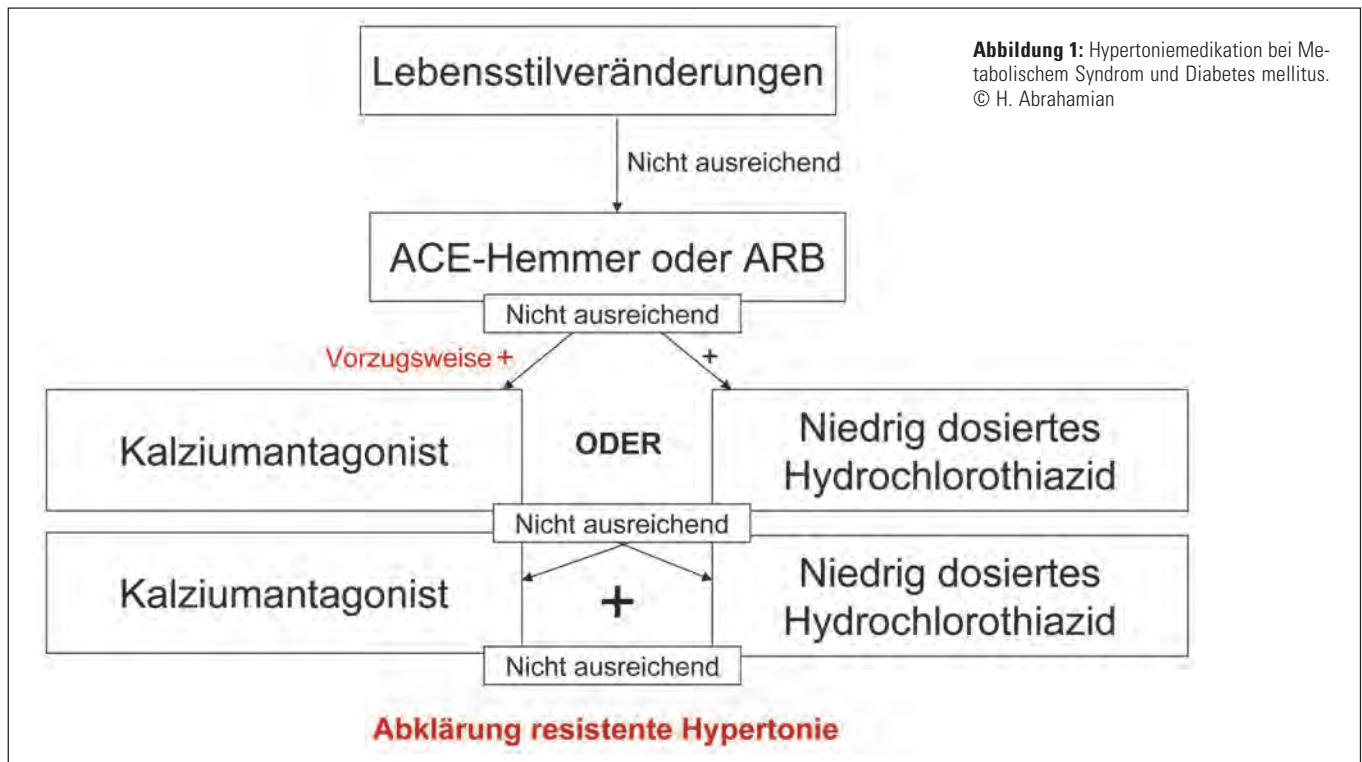
Die Prävalenz der Hypertonie liegt europaweit für Menschen > 35 Jahre bei 44 %. Bei diabetischen Patienten findet sich bei fortgeschrittener Diabetesdauer eine weitaus höhere Prävalenz von ca. 70 %.

Geht man davon aus, dass lediglich 50 % der betroffenen Patienten gut eingestellt sind, das heißt mit ihren Blutdruckwerten im von nationalen und internationalen Hypertoniengesellschaften definierten Zielbereich liegen, sind die anderen 50 % dem Risiko der Entwicklung von Sekundärkomplikationen bzw. Endorganschäden ausgesetzt.

Die Hauptursachen der relativ hohen Proportion an Patienten mit unzureichender Blutdruckeinstellung sind mangelnde Therapieadhärenz von Seiten der Patienten, zu wenig konsequente Therapieanpassung von Seiten der Ärzteschaft und schwierig einzustellende Hypertonie bzw. therapieresistente Hypertonie.

Kombinationstherapie bei diabetischen Patienten

Bei diabetischen Patienten mit multifaktoriellen Ursachen der Hypertonie empfiehlt sich zur Risikoreduktion die frühe



Initiierung einer effektiven antihypertensiven Kombinationstherapie. In einer rezenten Metaanalyse wurde festgestellt, dass die Blutdruckreduktion bei Kombination zweier unterschiedlicher Substanzen 5× höher ist als bei Verdoppelung der Dosis einer Monosubstanz [1]. Die vorliegende Datenlage erlaubt den Schluss, dass zumindest 75 % der hypertensiven Patienten eine Kombinationstherapie zur Zielerreichung brauchen. Da offenbar die Frage nach Kombinationstherapie mit einem klaren „Ja“ zu beantworten ist, bleibt lediglich die Frage nach der wirkungsvollsten bzw. besten Kombination offen (Abb. 1).

Die „beste“ Kombinationstherapie sollte nach Möglichkeit alle folgenden Anforderungen erfüllen: Effektivität, Sicherheit, Nebenwirkungsfreiheit, einfache Einnahme und hohe Patientenakzeptanz für eine nachhaltige Wirkung.

Aus mehreren Studien geht hervor, dass primär die Blutdrucksenkung *per se* das Wesentlichste an der Hypertonie-therapie ist. Allerdings konnte in vergleichenden Untersuchungen bei diabetischen Patienten demonstriert werden, dass die Kombinationsfolge ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) + Kalziumkanalblocker + Thiazid-Diuretikum günstige Auswirkungen hat und die 3 wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen der Hypertonie reguliert. In diesem Sinne dient der ACE-Hemmer oder ARB zur Regulierung des RAAS, der Kalziumkanalblocker zur Regulation des Gefäßtonus und das Diuretikum zur Volumenregulation. Bei der Auswahl der Zweifachkombination ist, wie aus Daten der ACCOMPLISH-Studie (Avoiding Cardiovascular events in COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension [2]) hervorgeht, die Kombination aus ACE-Hemmer oder ARB mit dem Kalziumkanalblocker Amlodipin aufgrund der effektiveren Reduktion des Endpunktes fataler und nicht-fataler kardiovaskulärer Ereignisse der Kombination mit Hydrochlorothiazid vorzuziehen. Die

duale RAAS-Blockade in Form der Kombination ACE-Hemmer und ARB wird derzeit aufgrund weniger Benefits bei erheblichen Nebenwirkungen nicht empfohlen. Für den Einsatz direkter Renin-Inhibitoren in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARBs können derzeit keine klaren Empfehlungen abgegeben werden, wesentliche Studien zu dieser Fragestellung sind noch nicht abgeschlossen [3].

Bei der Auswahl der Kombinationspartner ist natürlich auch die Präsenz von Komorbiditäten zu berücksichtigen, wobei koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz die Kombination mit einem Betablocker erfordern.

Zusammenfassend und in Anbetracht der aktuellen Studienlage wird für Patienten mit Diabetes mellitus und Metabolischem Syndrom die Kombinationsfolge von ACE-Hemmer oder ARB, Kalziumkanalblocker (Amlodipin) und Hydrochlorothiazid empfohlen. Langzeitdaten der TRINITY-Studie bestätigen Langzeiteffektivität und Sicherheit der Kombinationstherapie aus Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid in unterschiedlichen Dosierungen [4].

Literatur:

1. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
2. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
3. Pichler RH, de Boer IH. Dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade for diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 297–305.
4. Kereiakes DJ, Chrysant SG, Izzo JL Jr, et al. Long-term efficacy and safety of triple-combination therapy with olmesartan medoxomil and amlodipine besylate and hydrochlorothiazide for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 149–57.

Korrespondenzadresse:

Primaria Dr. med. Heidemarie Abrahamian
Privates Institut für Medizin & NLP
A-1040 Wien, Goldeggasse 2/3
E-Mail: dr.abrahamian@mednlp.com

Angina pectoris und KHK

Nitro-Spray ist ein essenzieller Bestandteil der kardialen Rehabilitation

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) wieder körperlich zu aktivieren, sollte eine zentrale Komponente der kardiologischen Rehabilitation sein, fordern Experten. Die positive Rolle schnell- und kurz-wirksamer Nitrate werde dabei unterschätzt: Mit ihrer Hilfe lassen sich in der Sekundärprävention deutliche Verbesserungen der Morbidität, Mortalität und Lebensqualität erreichen.

„Kurzwirksame Nitrate können effektiv genutzt werden, um pektanginösen Beschwerden bei körperlichen Aktivitäten vorzubeugen“, berichten **Dr. William E. Boden** vom Albany Medical Center in Albany, New York, und seine Kollegen in einem kürzlich publizierten Review [1]. Sie weisen darauf hin, dass der körperlichen Aktivierung von KHK-Patienten mit Angina pectoris vielfach zu wenig Beachtung geschenkt wird.

Sinkende Mortalitätsraten unter trainingsbasierter Rehabilitation

Patienten mit Angina pectoris neigen dazu, sich körperlich zu schonen, um pektanginöse Beschwerden zu vermeiden. Dabei ist nachgewiesen worden, dass eine trainingsbasierte kardiale Rehabilitation unter optimaler medikamentöser Therapie (OMT) die Gesamtmortalität signifikant um 20 % und die kardial bedingte Mortalität um 26 % senkt. Auch die Häufigkeit notwendiger Revaskularisationen geht zurück [2].

Im Unterschied dazu finden sich keine prognostischen Unterschiede beim direkten Vergleich einer OMT und der perkutanen koronaren Intervention (PCI) plus OMT bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. So hatte in der COURAGE- (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation-) Studie mit 2287 Teilnehmern 5 Jahre nach Beginn der Un-

tersuchung jeweils etwa ein Drittel der Patienten in beiden Studiengruppen noch pektanginöse Beschwerden.

Im Nachbeobachtungszeitraum von 2,5–7 Jahren gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit nicht-tödlicher Herzinfarkte und dem Sterberisiko [3]. Bestätigt werden diese Daten durch Erkenntnisse bei Diabetikern mit Angina pectoris in der BARI-2D- (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes-) Studie. Auch bei ihnen unterschieden sich nach 5 Jahren die Überlebensraten in den beiden Gruppen nicht [4].

Positive Effekte von Nitro-Spray auf kardiovaskuläres System

Fachgesellschaften empfehlen daher für KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris primär die optimierte medikamentöse Therapie sowie Lebensstiländerungen inklusive eines angepassten körperlichen Trainings. 30–60 Minuten moderater aerober Aktivität an 5 Tagen der Woche sollten es mindestens sein. Nitroglycerin (Nitrolingual® Pumpspray) hat in diesem Zusammenhang multiple positive Effekte auf das kardiovaskuläre System: die Koronargefäße werden weit gestellt, der Gefäßwiderstand sinkt und der koronare Blutfluss in Kollateralgefäßen nimmt zu. Die Wahrscheinlichkeit eines koronaren Steal-Phänomens (Blutentzug zuungunsten eines bestimmten Gefäßabschnitts) wird vermindert und die kardiale Vorlast reduziert [1].

Kurzwirksame Nitrate, die oft zur Linderung pektanginöser Schmerzen verordnet werden, sollten nach Auffassung von Boden und seiner Koautoren zudem prophylaktisch eingesetzt werden, um die Belastungstoleranz der Patienten zu erhöhen und aktivitätsinduzierten Ischämien vorzubeugen. Nitroglycerin-Spray verlängert dosisabhängig die Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris und einer ST-Streckensenkung im Elektrokardiogramm. Es ermöglicht außerdem vergleichsweise längere Belastungszeiten.

Verbesserte körperliche Belastbarkeit unter Nitroglycerin

Dies geht aus mehreren randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien hervor [5–7]. So wurden in einer Untersuchung mit 51 Patienten die Zeitintervalle bis zum Auftreten einer moderaten Angina pectoris unter Belastung mit ansteigenden Nitrolingual® Spray-Dosen zwischen 0,2 mg und 1,6 mg linear größer und unterschieden sich in allen Dosierungen signifikant von Placebo [5].

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die prophylaktische Anwendung von Nitro-Spray als Bestandteil der Rehabilitation von Angina-pectoris-Patienten eine verbesserte körperliche Funktionalität und Lebensqualität gewährleistet. Dr. William Boden und seine Koautoren: „Es ist erforderlich, sowohl Ärzte als auch Patienten über den Nutzen von Nitraten und der kardialen Rehabilitation als Sekundärprävention bei KHK aufzuklären.“ [1]

Literatur:

1. Boden WE, et al. Nitrates as an Integral Part of Optimal Medical Therapy and Cardiac Rehabilitation for Stable Angina: Review of Current Concepts and Therapeutics. Clin Cardiol 2012; 35: 263–71.
2. Talyor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004; 116: 682–92.
3. Boden WE, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–16.
4. Frye RI, et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 2503–15.
5. Wittig T, Beuscher N. Erhöhte körperliche Belastbarkeit nach Gabe von Glyceroltrinitrat in Sprayform. Fortschr Med 1999; 117: 109–13.
6. Kimchi A, et al. Increased exercise tolerance after nitroglycerin oral spray: a new and effective therapeutic modality in angina pectoris. Circulation 1983; 67: 124–7.
7. Parker JO, et al. Nitroglycerin lingual spray: clinical efficacy and dose-response relation. Am J Cardiol 1986; 57: 1–5.

Weitere Informationen:

Pohl-Boskamp GmbH
A-1160 Wien, Rankgasse 11/34
E-Mail: kontakt@pohl-boskamp.at
Internet: www.pohl-boskamp.de

Dyslipidämie-Management mit CRESTOR®: Das Risiko bestimmt das Ziel

Außer einer Lebensstilmodifikation benötigen Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, wie Patienten mit KHK, Diabetes, PAVK und/oder ischämischen Schlaganfall, eine sofortige aktive Behandlung aller Risikofaktoren. Konkret bedeutet dies bei Dyslipidämie laut ESC/EASD-Richtlinie ein LDL-C-Ziel von < 70 mg/dl oder eine LDL-C-Reduktion von $\geq 50\%$ [1].

In der Voyager-Meta-Analyse [2] wurde bei 25.075 Patienten mit Diabetes, atherosklerotischen Erkrankungen und atherogenem Lipidprofil untersucht, bei wie vielen Patienten dies mit Crestor® (Rosuvastatin), Atorvastatin und Simvastatin gelingt. Im Vergleich der jeweiligen Rosuvastatin-Dosis mit der gleichen oder höheren Dosis von Atorvastatin und Simvastatin konnten mit Rosuvastatin 10 mg signifikant mehr Patienten das LDL-C-Ziel als mit Atorvastatin 10–20 mg und Simvastatin 10–20 mg erreichen. Mit Rosuvastatin 20 mg gelang dies bei signifikant mehr Patienten als mit Atorvastatin 20–40 mg und Simvastatin 20–80 mg, mit Rosuvastatin 40 mg bei signifikant mehr Patienten als mit Atorvastatin 40–80 mg und Simvastatin 40–80 mg ($p < 0,001$) [3].

Trotz dieser Wirksamkeitsanalyse bei einer großen Anzahl von Patienten fehlte bis dato eine systematische Evaluierung der Beeinflussung des Lipidprofils bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), die besonders gefährdet sind und laut einzelner spezifischer Studien und einer Meta-Analyse eine prompte Therapie mit einem hochpotenten Statin benötigen [1].

In der rezenten Lunar-Studie [4] wurden deswegen die LDL-C-senkende und HDL-C-steigernde Potenz von Rosuvastatin (Crestor®) 20 mg und 40 mg mit der von Atorvastatin 80 mg bei 825 Patienten mit ACS untersucht.

Nach einem 12-wöchigen Behandlungszeitraum, in dem die Studienarme randomisiert verglichen wurden, konnte mit Rosuvastatin 20 mg das LDL-C – im Vergleich zu Atorvastatin 80 mg und Rosuvastatin 40 mg – gleich signifikant gesenkt werden.*

Die HDL-C-Steigerung war sowohl mit Rosuvastatin 20 mg als auch mit 40 mg bereits nach 2 Wochen bis zum Studienende anhaltend signifikant stärker ausgeprägt als mit Atorvastatin 80 mg, was von den Studienautoren als äußerst positiv erwähnt wurde. Denn von epidemiologischen Studien weiß man, dass ein niedriges HDL-C einen starken unabhängigen Prädiktor für frühzeitige Herz-Kreislauferkrankungen darstellt [1].

Das hochpotente Crestor® ist somit nicht nur in der LDL-Zielwerterreichung Atorvastatin und Simvastatin überlegen, sondern erhöht – wie in der Lunar-Studie ersichtlich – im Vergleich mit Atorvastatin auch das HDL-C signifikant stärker. Was das Verträglichkeitsprofil betrifft, zeichnet es sich – bedingt durch seine Hydrophilie [5] und dem

* Die empfohlene Anfangsdosis bei Patienten mit Hypercholesterinämie beträgt 10 mg, in manchen Fällen 5 mg.



damit verbundenen klinisch nicht-relevanten CYP3A4-Metabolismus [6] – durch Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsarmut aus.

Literatur:

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Karlson BW et al. Abstract 184. XVI International Symposium on Atherosclerosis – ISA2012, March 25–29, 2012, Sydney, Australia. <http://www.arinex.com.au/abstracts/isa2012/pdf/1203015Abstract01027.pdf>
3. Brewer HB. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. Am J Cardiol 2003; 92 (Suppl): 23K–29K
4. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). Am J Cardiol 2012; 109: 1239–46.
5. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963–70.
6. Fachinformation Crestor®

Fachkurzinformation siehe Seite 299.

Weitere Informationen:

AstraZeneca Österreich GmbH

Dr. Brigitte Schwarz

A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7

E-Mail:

brigitte.schwarz@astrazeneca.com

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 Seite 310

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

Dancor® – Eine Woche außerhalb des Blisters haltbar

Als klarer Marktführer in der Klasse der Koronartherapeutika konnte Dancor® in den vergangenen 16 Jahren seine potente antianginöse Wirkung unter Beweis stellen [1]. Eine japanische Observationsstudie (JCAD – Japanese Coronary Artery Disease) bei 5116 Patienten mit einer zumindest 75%igen Stenose einer der Hauptkoronararterien zeigt eindrucksvoll, dass Nicorandil auch die Prognose von Patienten mit stabiler Angina pectoris verbessern kann [2]. Dies bestätigt die Ergebnisse der doppelblind placebokontrollierten IONA-Studie, in der unter Nicorandil eine signifikante Reduktion aller kardiovaskulären Ereignisse sowie eine 21%ige Reduktion des akuten koronaren Syndroms erreicht werden konnte [3].

Dancor® zählt somit neben Betablockern zu jenen Substanzen in der Therapie von chronisch stabiler Angina pectoris, die sowohl symptomatisch als auch prognostisch wirksam sind.

Indikationen: Dancor® kann zusätzlich zur symptomatischen Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris auch zur Risikoreduktion des akuten Koronarsyndroms angewendet werden.



Die Initialdosis ist 2 × täglich 10 mg für 2 Wochen. Die Dosierung soll entsprechend dem klinischen Ansprechen titriert werden, die übliche Dosis für die Dauertherapie beträgt 2 × täglich 10–20 mg.

Je nach Wirkung und Verträglichkeit kann die Dosierung auf bis zu 2 × täglich 30 mg gesteigert werden. Bei Patienten, die besonders stark zu Kopfschmerzen neigen, kann mit 2 × täglich 5 mg über einige Tage begonnen werden.

Die Tabletten sind nachweislich geprüft bis zu 7 Tage außerhalb des Blisters haltbar und können somit auch z. B. in einer Tablettenbox aufbewahrt werden [4].

Literatur:

1. IMS DPMÖ MAT/06/2012. C01D+C01E, IMS MDGMO MAT/Q2/2012: I20+I25
2. Horinaka S. et al. for the JCAD Study Investigators. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74: 503–9.
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
4. Fachinformation Dancor, Stand Juni 2012 (Siehe nachstehend).



Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH Österreich
Mag. Astrid Wenzl
A-1147 Wien
Zimbagasse 5
E-Mail: astrid.wenzl@merckgroup.com

Fachkurzinformation

Dancor 10 mg-Tabletten, Dancor 20 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Dancor 10 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 10 mg Nicorandil. Dancor 20 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 20 mg Nicorandil. **Anwendungsgebiete:** • Zur Behandlung von chronischer stabiler Angina pectoris. • Zur Risikoreduktion des akuten koronaren Syndroms bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: – Myokardinfarkt in der Anamnese, – CABG (coronary artery bypass graft) in der Anamnese, – Diagnostizierte koronare Herzkrankheit mit zusätzlichen Risikofaktoren wie linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre Dysfunktion, Alter ≥ 65 Jahre, Diabetes mellitus (Typ I oder II, exklusive Sulfonylharnstoff-therapiert), Hypertonie oder dokumentierte Gefäßerkrankung. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Nicorandil oder einen der sonstigen Bestandteile, • Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel, • kardiogener Schock, • schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg), • akute Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck, z. B. bei akutem Myokardinfarkt, • Hypovolämie, • akutes Lungenödem, • Stillzeit, • Patienten, die Phosphodiesterase-5-hemmer, wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil (Potenzmittel), einnehmen, da die gleichzeitige Anwendung von Nicorandil zu einer gefährlichen Blutdrucksenkung führen kann. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Vasodilatoren bei Herzerkrankungen, ATC-Code: C01DX16. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure, Mannitol (E-421). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbagasse 5, 1147 Wien. **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 2012

Concor 5 mg-Filtabletten, Concor 10 mg-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Concor 5 mg-Filtablette enthält 5 mg Bisoprolol Hemifumarat. Concor 10 mg-Filtablette 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, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **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-Filtabletten, Concor Cor 2,5 mg-Filtabletten, Concor Cor 3,75 mg-Filtabletten, Concor Cor 5 mg-Filtabletten, Concor Cor 7,5 mg-Filtabletten, Concor Cor 10 mg-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filtablette 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 herzinsuffizienten 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 rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **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-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit b-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, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **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

Efient 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 **4.1. Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- (Strecken-)Herbungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Herbungsinfarkt [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 5 mg: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Talkum Filmüberzug 10 mg: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × 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

Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg-Spritzampullen, Pen/10 × 40 mg Pen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: • *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen:* 1 Fertigspritze zu 0,2/0,4/0,6/0,8/1,0/0,8/1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 20,00 mg/40,00 mg/60,00 mg/80,00 mg/100,00 mg/120,00 mg/150,00 mg, entsprechend ca. 2.000/4.000/6.000/8.000/10.000/12.000/15.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 500–1.000/1.000–2.000/1.500–3.000/2.000–4.000/2.500–5.000/3.000–6.000/3.750–7.500 aPTT) • *Lovenox 10 × 40 mg Pen:* 1 Pen zu 3,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 400,00 mg, entsprechend ca. 40.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 10.000–20.000 aPTT), entsprechend 10 Einzeldosen zu 40 mg Enoxaparin-Natrium. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol 45 mg/3 ml. • *Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* 1 Ampulle zu 1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg, entsprechend ca. 10.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000 aPTT) • *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* 1 Durchstichflasche zu 10,0 ml/3 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg/300,00 mg, entsprechend ca. 10.000/30.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000/7.500–15.000 aPTT) • * Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt. Die Aktivität liegt zwischen 90 und 125 I.E. Anti-Faktor-Xa-Aktivität je Milligramm, berechnet auf die getrocknete Substanz. Das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anti-Faktor-IIa-Aktivität liegt zwischen 3,3 und 5,3. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Wasser für Injektionszwecke • *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* zusätzlich Natriumchlorid • *Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Lovenox 10 × 40 mg Pen; Lovenox 40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche; Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmurales Myokardinfarkts. Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI) • **Zusätzlich für Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:** Zur Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration • **Zusätzlich für Lovenox 40 mg Spritzampullen/Lovenox 10 × 40 mg Pen:** Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten. Zur Reisetromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden • *Lovenox 20 mg Spritzampullen:* Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko • *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Heparin oder Heparin-Derivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder einen der sonstigen Bestandteile; Thrombozytopenie mit positivem In-vitro-Aggregationstest in der Gegenwart dieses niedermolekularen Heparins; Hämorrhagische Diathese, z.B. Purpura, Hämophilie, Patienten mit erhöhter Kapillarpermeabilität; aktive starke Blutungen und Zustände mit einem hohen Risiko für unkontrollierte Blutungen; Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intrakranielle Blutungen; Operationen am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathia diabetica; Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt; Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose; schwere Leberinsuffizienz, Pankreatitis; Blutungen der Niere und der ableitenden Harnwege; unkontrollierte schwere Hypertonie; Endocarditis lenta; Abortus imminens • **Zusätzlich für Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:** Anwendung bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren: Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche beinhaltet Benzylalkohol als Konservierungsmittel und darf daher nicht bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen (die Verabreichung von Medikamenten, die Benzylalkohol beinhalten, wurde mit tödlichen Fällen von „Gaspig Syndrome“ assoziiert). **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Heparingruppe (ATC-Code B01AB05). **Stand der Information:** 04/2011, 09/2010, 08/2010, 06/2012. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Jede Filmtablette enthält 2,80 mg Lactose-Monohydrat. Kern: Vorverkleisterte Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure Typ 50. Überzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisenoxid rot (E172). Poliermittel: Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erwachsene Patienten mit akutem Koronarsyndrom: akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC-04. **Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten, OP zu 20, 30 und 90 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**.
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mög-

liche Schlussfolgerungen gezogen werden.

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Rammer M, Punzengruber C, Weber T, Porodko M, Ammer M, Laßnig E, Eber B. Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. J Kardiologie 2009; 16: 417–21.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Fragen zum Text:** Im Anschluss an den Artikel sollen 3–5 praxisrelevante Fragen formuliert werden, deren Lösung durch das Studium des Textes gegeben ist. Fragen und Antworten sind online über einen direkten Link abrufbar.
- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 Jahre beziehen, an.
Beispiele:
 - Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
 - Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig/erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingebracht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0)2231/61258-0
Fax +43 (0)2231/61258-10

Homepage: www.kup.at/kardiologie

Sedacoron® 150 mg – Konzentrat zur Infusionsbereitung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid (= 50 mg/ml). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 60 mg Benzylalkohol/3 ml (entspricht 20 mg/ml). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: höhergradige Komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammerflimmern, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer und nodale Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; Aufgrund des Gehaltes von Benzylalkohol ist die intravenöse Anwendung von Amiodaron kontraindiziert bei Früh- und Neugeborenen und Kindern bis zu 3 Jahren; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80, Benzylalkohol (60 mg) und aqua ad injectionem. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5 Glasampullen zu 3 ml. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2012. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Sedacoron® 200 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen, rezidivierende Kammerflimmern, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock, Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer und nodale Leitungsverzögerung, Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands), Torsade de Pointes, schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen, Jodallergie, Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung, Lungenfibrose, schweren Leberparenchymschäden, gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern, gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können (siehe Abschnitt 4.5), gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg (siehe Abschnitt 4.5), gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5), während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** Blisterpackung zu 20 und 50 Stück. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** März 2012. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Hypotrit 5 mg/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 5,47 mg Urapidilhydrochlorid (entspricht 5 mg Urapidil). **Sonstige Bestandteile:** Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Peripher wirksame antiadrenerge Substanzen, Alpha-Adrenozeptor Antagonisten. ATC-Code: C02C A06. **Anwendungsgebiete:** Hypertensive Krise; schwere, schwerste und therapieresistente Formen der Hypertonie; kontrollierte intra- und/oder postoperative Blutdrucksenkung bei Hypertonien oder Blutdruckkrisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Urapidil oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 2H₂O, Salzsäure 10%, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5/50 × 5 ml/25 mg Ampullen, 5/50 × 10 ml/50 mg Ampullen, 5/50 × 20 ml/100 mg Ampullen. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Oktober 2009. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Nomexor plus HCT 5 mg/12,5 mg Filmtabletten, Nomexor plus HCT 5 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette Nomexor plus HCT enthält 5 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid: 2,5 mg SRRR-Nebivolol oder d-Nebivolol und 2,5 mg RSSS-Nebivolol oder l-Nebivolol) und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Polysorbat 80 (E433), Hypromellose (E464), Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium (E468), mikrokristalline Cellulose (E460), hochdisperses Siliciumdioxid, (E551), Magnesiumstearat (E572). *Überzug:* Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat (40) Typ I, Titandioxid (E171), Carmine (Carminsäurealuminiumlack, E120). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essentieller Hypertonie. Nomexor plus HCT 5 mg/12,5 mg bzw. Nomexor plus HCT 5 mg/25 mg als fixe Dosiskombination ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck durch gleichzeitige Gabe von Nebivolol 5 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg bzw. 25 mg hinreichend kontrolliert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamidderivaten (insofern, als Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamid abgeleiteter Arzneistoff ist), Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen, Anurie, schwere renale Insuffizienz (Kreatinin Clearance < 30 ml/min.), Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die einer intravenösen inotropen Therapie bedürfen, Sick-Sinus-Syndrom (Syndrom des kranken Sinusknotens), inklusive sinuatrialer Block, AV-Block zweiten oder dritten Grades (ohne Herzschrittmacher), Bradykardie (Herzfrequenz unter 60/Minute vor Beginn der Therapie), Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mm Hg), schwere periphere Durchblutungsstörungen, Krankheitsverlauf mit Bronchospasmen und Bronchialasthma, Unbehandeltes Phäochromozytom, Metabolische Azidose, Refraktorische Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperuricämie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC-Code: C07BB. **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 Unerwünschte Wirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Jänner 2011

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 gegenüberliegende Seite

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.

Nomexor[®] plus HCT
Nebivolol + HCT



Sie schnallen sich doch auch an, oder?

Denn Sie wissen: Hypertonie ist mit einer der wichtigsten Risikofaktoren für Arteriosklerose und ihre Folgeerkrankungen. Dank seines dualen Wirkmechanismus - höchste β_1 -Selektivität¹⁾ seiner Substanzklasse und einzigartige NO-Freisetzung am Endothel²⁾ - senkt Nomexor[®] nicht nur den Blutdruck, sondern schützt auch die Gefäße³⁾. Fazit: Die Lebensqualität Ihrer Patienten bleibt erhalten.

¹⁾ K. Brixius et al., Clin and Experimental Pharmacol (2007) 34, 327-331 ²⁾ J. Ignarro et al., Nitric Oxide 7 (2002) 75-82 ³⁾ R. Klopp et al., Euro J Ger Vol.9(2007) No.1