

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

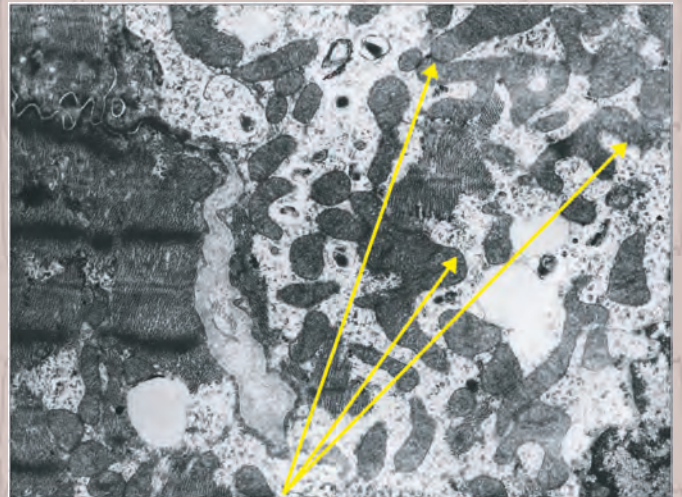
Genetik kardialer Erkrankungen

Ph. Hörmann et al.

Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen

T. Rehak, A. Gamillscheg

**Dreiländerkongress für kardiologische Rehabilitation,
12. bis 13. Oktober 2012, Wien, Abstracts**



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/kardiologie

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

Lumax 740
mit ProMRI®

Die weltweit erste MR conditional ICD-Familie

Dreikammer-ICD

Zweikammer-ICD

Einkammer-ICD
mit vollständiger
atrialer Diagnostik

Einkammer-ICD



NEU

Lumax 740 ICD-Familie mit ProMRI®

Solutions for today – innovations for tomorrow

Die neue Lumax 740 ICD-Familie mit ProMRI® setzt neue Maßstäbe in der Versorgung von Patienten mit ICD- oder CRT-D-Indikation. Innovationen wie ProMRI®, das DX-Konzept und der Intrakardiale Impedanztrend (Forschung) eröffnen neue und einzigartige diagnostische Möglichkeiten.



Weitere Informationen erhalten Sie:
www.biotronik.com/promri

BIOTRONIK
excellence for life

Inhalt

Brief des Herausgebers	317
K. Huber	
Genetik kardialer Erkrankungen	319
Ph. Hörmann, C. Fauth, J. Zschocke, G. Pözl	
Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell uni-ventrikulären Herzen	324
T. Rehak, A. Gamillscheg	
Dreiländerkongress für kardiologische Rehabilitation, 12. bis 13. Oktober 2012, Wien, Schloss Wilhelminenberg	
Vorwort	332
Abstracts	334
RUBRIKEN	
Echo	340
Softlink A11036	
EKG	344
OCT-Corner	345
Kongressbericht	348
Buchbesprechung	353
Für Sie gelesen	354
Pharma-News	358
Medizintechnik	368
Hinweise für Autoren	371
Impressum	317

Titelbild: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Endomyokardbiopsie: Größen- und Formvariabilität der Mitochondrien sind durch Pfeile gekennzeichnet. Aus: Hörmann et al., S. 320, Abb. 2.

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

Die Redaktion bedankt sich herzlich bei den Reviewern für ihre Gutachten im JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE/Jahrgang 2012:

G. Christ, Wien
G. Delle-Karth, Wien
H. Drexel, Feldkirch
H. Gabriel, Wien
F. Glaser, Krems

M. Grimm, Innsbruck
J. Mair, Innsbruck
T. Neunteufl, Wien
C. Saely, Feldkirch
H. Schuchlenz, Graz

P. Smetana, Wien
F. Weidinger, Wien
D. Zimpfer, Wien

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. Drexler, A	D. Magometschnigg, 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

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der neuen Ausgabe des JOURNALS FÜR KARDIOLOGIE darf ich besonders auf 2 wichtige Neuerungen auf kardiologischem Sektor hinweisen: 1.) Auf die zunehmende Bedeutung von gentechnischen Untersuchungen am Beispiel der Myokardbiopsie (Autoren Hörmann et al.) und 2.) auf den Kongressbericht von Dozent Saely zur renalen Denervationstherapie bei therapieresistenter Hypertonie, die diesmal Thema des von mir regelmäßig organisierten Meetings „Top-Kardiologen im Gespräch“ (Experte: Prof. Dr. Michael Böhm) war.

Ergänzt wird diese Ausgabe des JOURNALS FÜR KARDIOLOGIE durch Abstracts des Dreiländer-Kongresses für Kardiologische Rehabilitation, einer kardiochirurgischen Arbeit zum Thema Fontan-Operation bei funktionell univentrikulärem Herzen (Rehak und Gamillscheg), sowie den gerne gelesenen Rubriken.

Mit freundlichen Grüßen, 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 02Z031105 M**Erscheinungsort:** A-3003 Gablitz**Erscheinungsweise:** 6× im Jahr**Abonnement:** EUR 60,-/Jahr, im Ausland
zuzüglich Porto- und Auslandsüber-
weisungsspesen**Grundlegende Richtung:** Fachzeitschrift
zur Information und Weiterbildung, Ver-
öffentlichung von wissenschaftlichen
Originalarbeiten sowie einschlägigen
Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Bei-
trages zur Veröffentlichung erwirbt der Ver-
lag vom Autor alle Rechte, insbesondere das
Recht der weiteren Vervielfältigung zu ge-
werblichen Zwecken mithilfe fotomechani-
scher oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift
sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Bei-
träge und Abbildungen sind urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung, die nicht aus-
drücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelas-
sen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbe-
sondere für Vervielfältigungen, Bearbeitun-
gen, 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, Han-
delsnamen, Warenbezeichnungen usw. in
dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne be-
sondere Kennzeichnung nicht zu der An-
nahme, dass solche Namen im Sinne der Wa-
renzeichen- und Markenschutz-Gesetz-
gebung als frei zu betrachten wären und da-
her von jedermann benützt werden dürfen.
Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine
Gewähr übernommen werden. Derartige An-
gaben 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 eingesand-
te Manuskripte.

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

Mit Genericon - bestens unterwegs



**NEU ab
1. Oktober**

- alle IND-frei und green box
- alle zu 30 Stück
- alle einfach teilbar (Snap-Tabs)
- alle immer günstig



Fachkurzinformation siehe Seite 365



Herz, was willst du mehr!

*Candesartan Genericon 16 mg und 32 mg bzw. Candesarcomp 16 mg/12,5 mg zu jeweils 30 Stück versus Blopess® 16 mg und 32 mg + Atacand® 16 mg und 32 mg bzw. Blopess Plus® 16 mg/12,5 mg + Atacand Plus® 16 mg/12,5 mg zu jeweils 28 Stück, umgerechnet auf 30 Stück, Basis KKP 11/2012

2012_11_Candesarcomp_Candesartan_I_JK_01

Genetik kardialer Erkrankungen

Ph. Hörmann¹, C. Fauth², J. Zschocke², G. Pölzl¹

Kurzfassung: Die Genetik kardialer Erkrankungen hat sich in den vergangenen 10 Jahren rasant weiterentwickelt und ist in der klinischen Praxis angekommen. Bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie beispielsweise der hypertrophen Kardiomyopathie, der dilatativen Kardiomyopathie und dem Long-QT-Syndrom, kann der Genotyp heute wichtige zusätzliche Informationen liefern.

Aufgrund der Komplexität der Vererbung und der genetischen Testung ist die genetische Beratung von großer Bedeutung. Das optimale Management betroffener Patienten erfordert eine

multidisziplinäre Betreuung und entsprechende Expertise.

Schlüsselwörter: Genetik, Herz, hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, Long-QT-Syndrom, Kardiogenetik

Abstract: Genetics of Cardiac Diseases. Genetics of cardiac diseases has evolved rapidly during the last years and its implementation into clinical practice is steadily progressing. Geno-

typing provides important information to the work-up of various cardiac diseases, e.g. hypertrophic and dilated cardiomyopathy, and the long QT syndrome.

Due to the complexity of heredity and genetic testing comprehensive genetic counselling is mandatory. Optimal patient management calls for a multidisciplinary approach and adequate expertise. **J Kardiol 2012; 19 (11–12): 319–23.**

Key words: genetics, heart, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, long QT syndrome, cardiogenetics

■ Fallbericht

Ein 36-jähriger Patient wurde an unserer Abteilung zur Abklärung einer hypertrophen Kardiomyopathie, welche anlässlich einer kürzlich vorausgegangenen kardialen Dekompensation erstmalig diagnostiziert wurde, vorgestellt. Es bestand bereits seit ca. 3 Jahren eine zunehmende Leistungseinschränkung. An Vorerkrankungen konnte eine bilaterale Innenohrschwerhörigkeit mit Hörgerätversorgung seit dem 24. Lebensjahr, ein relativer Kleinwuchs sowie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (ED mit 21 Jahren) erfasst werden. Weiters bestand eine okuläre Apraxie, mehrmals wöchentlich auftretende Cephalaea sowie Z. n. fraglicher TIA. Klinisch fand sich kein Hinweis auf eine Myopathie. Die Mutter des Patienten war relativ jung an einem Schlaganfall verstorben, ein Bruder des Patienten leidet ebenfalls an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Echokardiographisch zeigte sich eine asymmetrische linksventrikuläre Hypertrophie ohne nachweisbare intrakavitäre Obstruktion. Die systolische LVF war deutlich eingeschränkt (Abb. 1a, b). In der Koronarangiographie fand sich eine wirkliche Stenose eines diagonalen Astes, die Füllungsdrücke waren normal. Eine kardiale Amyloidose konnte ebenso wie ein M. Fabry ausgeschlossen werden.

Die Befundkonstellation – Kardiomyopathie, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, okuläre Apraxie, relativer Kleinwuchs, erhöhtes Laktat im Serum und Laktatpeaks in der zerebralen MRT-Spektroskopie – waren hinweisend auf eine Mitochondriopathie. Die histopathologische Aufarbeitung der Endomyokardbiopsie unterstützte diese Vermutung (Abb. 2).

Die molekulargenetische Mutationsanalyse, der aus dem Herzmuskelgewebe gewonnenen mitochondrialen DNA, er-

gab eine Mutation im Gen der t-RNA für Leucin (MTTL1-Gen), m.3243A>G. Diese Mutation ist in Zusammenhang mit verschiedenen syndromalen und nicht-syndromalen Mitochondriopathien (insbesondere MELAS, Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis, Stroke like episodes) beschrieben. Bei diesem Patienten konnte daher die Diagnose einer Mitochondriopathie mit Kardiomyopathie, Schwerhörigkeit, Diabetes mellitus und okulärer Apraxie gestellt werden.

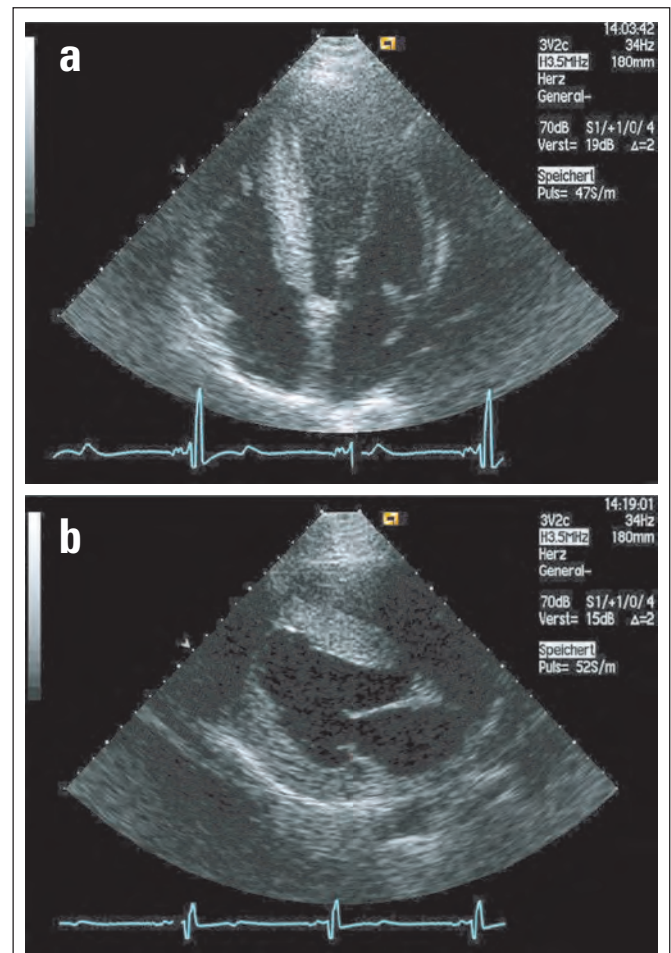


Abbildung 1: Transthorakale Echokardiographie (TTE): Im apikalen Vierkammerblick (a) und im parasternalen Längsschnitt (b) zeigt sich eine konzentrische LV-Hypertrophie ohne intraventrikuläre Gradienten.

Eingelangt am 10. April 2012, angenommen am 11. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 3. Juli 2012.

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie und der ²Division für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Philipp Hörmann, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: philipp.hoermann@uki.at

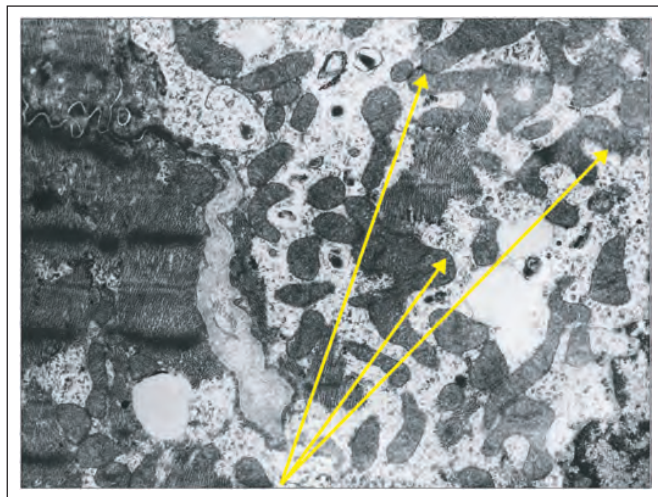


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Endomyokardbiopsie: Größen- und Formvariabilität der Mitochondrien sind durch Pfeile gekennzeichnet.

■ Einleitung

Seit Entdeckung der ersten mit Kardiomyopathie und Rhythmusstörungen assoziierten Gene in den 1990er-Jahren [1–3] hat sich die Genetik kardiologischer Erkrankungen, nicht zuletzt aufgrund neuer technischer Möglichkeiten, rasant weiterentwickelt und ist mittlerweile in der klinischen Praxis angekommen. Heute wird die molekulargenetische Untersuchung verschiedener, kardiologischer Erkrankungen zugrundeliegender Gene kommerziell angeboten.

■ Möglichkeiten der genetischen Testung in der Kardiologie

Die Anzahl der kommerziell angebotenen genetischen Tests für kardiale Erkrankungen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Einen Überblick bezüglich der genetischen Testung von Kardiomyopathien und Kanalerkrankungen gibt das rezente Konsensus-Statement der HRS/EHRA (Tab. 1) [4]. Weitere wichtige genetische Ursachen für Herzerkrankungen sind Stoffwechselkrankheiten mit kardialer Beteiligung, wie z. B. M. Fabry, ATTR-Amyloidose, Hämochromatose oder wie im vorgestellten Fall Mitochondriopathien.

Im Folgenden wird auf genetische Ursachen der HCM, des LQTS sowie der DCM eingegangen und die sinnvolle Anwendung von genetischen Untersuchungen im Hinblick auf Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie diskutiert.

Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM gehört mit einer Prävalenz von 1:500 zu den häufigen genetisch bedingten kardialen Erkrankungen; sie zählt zu den häufigsten Ursachen des plötzlichen Herztodes bei jungen Athleten [5]. Sie ist definiert durch eine idiopathische Hypertrophie des linken Ventrikels, welche häufig asymmetrisch ist und vorwiegend das interventrikuläre Septum betrifft.

Neben der „idiopathischen“ HCM kann das Bild einer kardialen Hypertrophie auch durch verschiedene andere genetische Erkrankungen, beispielsweise durch Stoffwechselkrankheiten (M. Fabry, Danon Disease, M. Pompe, Mitochondriopathie) bedingt sein. Während die idiopathische HCM überwiegend

Tabelle 1: Überblick über wichtige Kardiomyopathien (a) und Rhythmusstörungen (b), für die eine genetische Testung angeboten wird.

a) Kardiomyopathien

- Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Linksventrikuläre Noncompaction (LVNC)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

b) Rhythmusstörungen

- Long-QT-Syndrom (LQTS)
- Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)
- Brugada-Syndrom (BrS)
- Short-QT-Syndrom (SQTS)
- Vorhofflimmern (AF)

autosomal dominant vererbt wird, folgen die beschriebenen Stoffwechselkrankheiten unterschiedlichen Erbgängen (X-chromosomal, autosomal-rezessiv, mitochondrial).

Die phänotypische Ausprägung der idiopathischen HCM variiert stark und reicht von nur geringen Veränderungen bis hin zur ausgeprägten Hypertrophie. Ebenso variabel ist der klinische Verlauf, welcher von fehlenden Symptomen bis hin zur schweren Herzinsuffizienz oder dem plötzlichen Herztod reichen kann.

Aktuell sind in Zusammenhang mit der HCM Mutationen in zumindest 27 verschiedenen Genen beschrieben. Mutationen in 9 Genen, welche für verschiedene Proteine des Sarkomers kodieren, gelten als sicher ursächlich relevant [6, 7]. Bei bis zu 2/3 der Patienten mit HCM kann eine Mutation in diesen Genen nachgewiesen werden, wobei eine positive Familienanamnese mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Mutationsnachweis assoziiert ist [8]. Jeweils 1/4 bis 1/3 der gefundenen Mutationen entfallen auf die Gene MYH7 („beta myosin heavy chain“) sowie MYBPC3 („cardiac myosin binding protein C“) [9]. Bei ca. 3–5 % der Patienten sind 2 Mutationen nachweisbar, die entweder das gleiche oder aber auch unterschiedliche Gene betreffen können. Sporadische Fälle können entweder Ausdruck einer unvollständigen Familienanamnese, inkompletten Penetranz oder einer Neumutation sein.

Patienten mit vermeintlich idiopathischer linksventrikulärer Hypertrophie, welche das Bild einer HCM imitieren – man spricht in diesem Fall von Phänokopien – stellen eine besondere Herausforderung dar. Es empfiehlt sich speziell bei atypischer Präsentation des Phänotyps, nach weiteren Symptomen wie z. B. einer Präexzitation, neurologischer Symptomatik (z. B. Muskelschwäche, Ataxie oder Schwerhörigkeit) sowie morphologischen Auffälligkeiten (z. B. faziale Dysmorphien), welche hinweisend für eine syndromale Erkrankung (Noonan-Syndrom, Leopard-Syndrom) sein könnten, zu suchen.

Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die Ursachen einer DCM, definiert durch die Dilatation des linken Ventrikels und einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion, reichen von ischämisch über hypertensiv, entzündlich, toxisch bis zur valvulär bedingten CM. Kann keine zugrundeliegende Ursache gefunden werden, liegt eine

idiopathische DCM (IDC) vor. Wenn bei ≥ 2 erstgradig miteinander verwandten Familienmitgliedern eine IDC diagnostiziert wurde oder ein Familienmitglied in jungem Alter einen plötzlichen Herztod erlitten hat, spricht man von einer familiären dilatativen Kardiomyopathie (FDC) [10]. Bei zumindest 20–35 % der IDC-Patienten ergibt sich im Rahmen des empfohlenen Screenings (EKG und Echokardiographie) erstgradiger Verwandter die Diagnose einer FDC. Eine ausschließliche Erhebung der Familienanamnese ohne klinische Screeninguntersuchungen ist deutlich weniger sensitiv [11, 12].

Es sind Mutationen in über 30 verschiedenen mit DCM assoziierten Genen beschrieben. Die Vererbung erfolgt meist autosomal dominant, jedoch gibt es auch autosomal rezessive, X-chromosomale sowie mitochondriale Erbgänge. Insgesamt sind ca. 30–35 % der zugrundeliegenden Gene bekannt, wobei auf jedes der bislang bekannten Gene nur ein kleiner Prozentsatz der Mutationen entfällt [13]. Zusätzlich auftretende Reizleitungsstörungen (AV-Block $\pm$ ventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblock) oder eine Muskeldystrophie sind hinweisend für eine zugrundeliegende Mutation im LMNA-Gen [11]. DCMs, welche durch Mutationen im LMNA-Gen verursacht werden, treten im Erwachsenenalter auf. Sie sind charakterisiert durch eine hohe Rate an Herzinsuffizienz und potenziell lebensbedrohliche Rhythmusstörungen [14].

Long-QT-Syndrom (LQTS)

Das LQTS ist charakterisiert durch eine verlängerte QT-Zeit (QTc) und ein erhöhtes Risiko für maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien, welche bei jungen, sonst gesunden Patienten zu einem plötzlichen Herztod führen können [15, 16]. Die Prävalenz liegt bei 1:2500 [17]. Aktuell sind Mutationen in wenigstens 13 Genen bekannt. Eine Mutation in den bekannten Genen kann in ca. 75 % der Fälle nachgewiesen werden. 90–95 % der bekannten Mutationen finden sich in den Genen KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) und SCN5A (LQT3) [18]. Die Vererbung erfolgt in den meisten Fällen autosomal dominant. Beim Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom, bei dem zusätzlich ein sensorineuraler Hörverlust besteht, liegt ein autosomal rezessiver Erbgang vor. Das Andersen-Tawil-Syndrom (LQT 7) und das Timothy-Syndrom (LQT 8) sind neben dem verlängerten QT-Intervall noch durch weitere klinische Auffälligkeiten, wie beispielsweise Syndaktylie und andere Anomalien, charakterisiert.

Die phänotypische Ausprägung ist sehr variabel und wird durch Alter, Geschlecht, andere modifizierende Gene und den Genotyp beeinflusst [15, 16, 19]. In Abhängigkeit vom Genotyp wird außerdem eine unterschiedliche T-Wellen-Morphologie beschrieben [20]. Ungefähr 25 % der Patienten mit nachgewiesener Mutation (Genotyp positiv) haben ein normales QT-Intervall (Phänotyp negativ) [21].

In Abhängigkeit vom veränderten Gen erfolgt eine Einteilung in verschiedene LQT-Typen. Die häufigsten, LQT 1, 2 und 3, sind durch unterschiedliche Trigger kardialer Ereignisse gekennzeichnet. Bei Patienten mit LQT1 werden kardiale Ereignisse vor allem durch körperliche Anstrengung, z. B. Schwimmen, getriggert, während bei LQT2 überwiegend akustische Stimuli sowie emotionaler Stress auslösend sind. Kardiale Ereignisse treten bei LQT2-Patientinnen speziell postpartal

auf, während Ereignisse, welche in Ruhe bzw. im Schlaf auftreten, charakteristisch für LQT 3 sind [22].

■ Wie und wo kann Genetik im klinisch-kardiologischen Alltag sinnvoll eingesetzt werden?

Eine genetische Testung ist nur nach vorheriger genetischer Beratung sinnvoll. Dies ist bei kardiogenetischen Erkrankungen umso mehr von Bedeutung, als viele Mutationen eine inkomplette (= nicht alle Personen mit einer Mutation entwickeln Zeichen der Erkrankung) und altersabhängige Penetranz sowie eine variable Expressivität (= der Ausprägungsgrad der Erkrankung variiert) zeigen. Die Stammbaumanalyse liefert in vielen Fällen einen Hinweis auf den Vererbungsmodus. Anhand des Stammbaums sowie einer genauen phänotypischen Charakterisierung ist oftmals eine Eingrenzung der zu untersuchenden Gene möglich. In einer Familie mit mehreren Betroffenen sollte eine Testung der klinisch am schwersten betroffenen Person erfolgen. Wie der Fallbericht zeigt, erfordert die Diagnosestellung sehr häufig die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen.

Diagnose

Während das HRS/EHRA-Expert-Konsensus-Statement [4] eine genetische Testung bei jedem Patienten mit der klinischen Diagnose einer HCM empfiehlt, geben die ACCF/AHA-Guidelines [23] diesbezüglich keine klare Empfehlung. Bei atypischer HCM sowie klinischen und anamnestischen Hinweisen auf eine bestimmte, übergeordnete genetische Grunderkrankung (siehe Fallbeispiel) ist eine genetische Testung klar indiziert, da sie einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosestellung und zum weiteren Management leistet.

Bei Patienten mit FDC ist aufgrund der genetischen Heterogenität sowie der niedrigeren Sensitivität des genetischen Screenings (< 20 %) eine routinemäßige genetische Testung gegenwärtig nicht sinnvoll. Eine Ausnahme stellt die Kombination mit einer Reizleitungsstörung (AV-Block $\pm$ ventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblock) oder Muskeldystrophie dar. In diesem Fall kann der Nachweis einer malignen Laminopathie zu einer möglichen ICD-Indikation beitragen.

Screeninguntersuchung erstgradiger Verwandter

Die Erhebung eines ausführlichen Stammbaums ist integraler Bestandteil der klinischen Evaluierung von Patienten mit HCM und DCM. Auch beim LQTS kommt der Familienanamnese eine wichtige Bedeutung zu. Erstgradige Verwandte von Patienten mit HCM und DCM sollen regelmäßig mittels TTE und EKG untersucht werden. Ein initial unauffälliger Befund schließt aufgrund der altersabhängigen Penetranz eine mögliche spätere Entwicklung einer HCM oder DCM nicht aus.

Ist die pathogene Mutation beim Indexpatienten nachgewiesen, kann eine Untersuchung erstgradiger Verwandter auf die bekannte Mutation erfolgen. Bei Familienmitgliedern ohne entsprechende Genmutation sind im Allgemeinen keine weiteren Untersuchungen erforderlich [4, 23]. In einer rezent publizierten Studie zeigte sich die Kosteneffektivität dieses Vorgehen bei HCM [24].

Prognostische Implikation/Risikostratifizierung und ICD-Therapie

Eine positive Familienanamnese im Hinblick auf SCD ist ein validierter klinischer Risikofaktor im Rahmen der Risikoeinschätzung der HCM. Für Patienten mit HCM und Nachweis einer pathogenen Mutation zeigte sich eine ungünstigere Prognose als für HCM-Patienten, bei denen keine Mutation nachgewiesen werden konnte, sodass ein negativer Test möglicherweise eine prognostische Aussage zulässt [25]. In mehreren Studien zeigte sich bei Vorliegen von mehr als einer HCM-assoziierten Mutation eine schwerere Ausprägung der Erkrankung [26]. Aussagen im Hinblick auf die „Malignität“ einzelner Mutationen sind bei einem großen Anteil an „privaten“, d. h. nur in einer Familie vorkommenden Mutationen, mit Vorsicht zu betrachten. Die aktuellen ACCF/AHA-HCM-Guidelines diskutieren die Einbeziehung des Mutationsstatus in die Risikostratifizierung in Hinblick auf eine ICD-Implantation in Grenzfällen [4].

DCMs, welche durch Mutationen im LMNA-Gen verursacht werden, sind im Erwachsenenalter auftretende maligne Erkrankungen mit hoher Penetranz. Sie sind charakterisiert durch eine hohe Rate an Herzinsuffizienz und potenziell lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen [14]. In den HFSA-Practice-Guidelines wird eine ICD-Implantation bei Patienten mit DCM und nachgewiesener LMNA-Mutation besonders bei bestehender Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation diskutiert [11].

Beim LQTS spielt neben QT-Dauer, Alter und Geschlecht auch der jeweilige Genotyp eine wichtige Rolle in der Risikostratifizierung [16; siehe dort Fig. 4]. So haben Patienten mit LQT1 und LQT2 ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse. LQT3 ist mit einer erhöhten Letalität der Ereignisse assoziiert [19, 27]. In bestimmten Fällen können auch Art und Lokalisation der Mutation zur weiteren Risikostratifizierung beitragen [20, 28, 29].

Die Risikogruppen wurden auf Basis der Wahrscheinlichkeit für ein erstes kardiales Ereignis (Synkope, Herzstillstand, plötzlicher Herztod) vor dem 40. Lebensjahr und vor Therapie erstellt.

Die aktuellen Guidelines von ACC/AHA/ESC aus dem Jahr 2006 [30] und von ACC/AHA/HRS aus dem Jahr 2008 [31] sind in Bezug auf den Stellenwert des Genotyps bei der Indikationsstellung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation nicht einheitlich. Während Erstere eine Klasse-IIb-Empfehlung zur prophylaktischen ICD-Implantation für Patienten mit LQT2 und LQT3 abgeben, hat der Genotyp in der Risikostratifizierung bei Letzteren keinen Stellenwert. Das HRS/EHRA-Konsensus-Statement von 2011 betont, dass eine Therapieentscheidung nicht alleine in Abhängigkeit vom Genotyp getroffen werden darf. Zur Abwägung einer prophylaktischen ICD-Implantation beim asymptomatischen LQT3-Patienten müssen auf Basis rezenter Studien [32] auf jeden Fall weitere Risikofaktoren einbezogen werden [23]. Mutations-träger ohne QTc-Verlängerung haben ein höheres Risiko für lebensbedrohliche kardiale Ereignisse als Familienmitglieder ohne nachgewiesene Mutation und bedürfen daher einer besonderen Betreuung. Speziell in dieser Gruppe scheinen der

LQT-Typ sowie die Art der Mutation eine wichtige Rolle im Hinblick auf das Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand/Herztod zu spielen [32].

Therapeutische Implikation

Momentan gibt es keine Genotyp-spezifische medikamentöse Therapie für HCM. Die laufende DELIGHT- (Diltiazem Long-term In Genotype-positive Hypertrophic cardiomyopathy as preclinical treatment-) Studie untersucht, ob bei Genotyp-positiven/Phänotyp-negativen Patienten die Entwicklung einer Hypertrophie durch die Gabe von Kalziumkanalantagonisten günstig beeinflusst werden kann [33]. Die Identifikation einer Phänotypkopie, wie beispielsweise M. Fabry, kann zu einer spezifischen Therapie, in diesem Fall einer Enzyersatztherapie, führen.

Bei LQTS sind Lebensstilveränderungen auf Basis des bestehenden Genotyps zur Vermeidung von Triggersituationen für kardiale Ereignisse erforderlich (siehe oben). Patienten mit LQT1 sprechen im Vergleich zu Patienten mit LQT2 und LQT3 deutlich besser auf Betablocker an [34]. Bei zugrundeliegenden Natriumkanalmutationen stellen Natriumkanalblocker eine Therapieoption bei Patienten mit LQT3 dar. Allerdings zeigen Fallberichte und In-vitro-Analysen, dass beispielsweise Mexiletin abhängig von der individuellen Mutation unwirksam oder sogar schädlich sein kann [35, 36].

Zusammenfassung

Die zunehmenden Möglichkeiten der genetischen Testung im klinischen Alltag stellen eine wertvolle Ergänzung zu konventionellen diagnostischen Verfahren dar. Eine ausführliche Anamnese inklusive Stammbaumerhebung sowie eine sorgfältige klinische Untersuchung werden durch genetische Testung nicht ersetzt, sondern sind vielmehr eine Grundvoraussetzung für einen sinnvollen Einsatz von genetischen Untersuchungen. Aufgrund der Komplexität der Vererbung (genetische Heterogenität, inkomplette Penetranz, variable Expressivität) und den daraus resultierenden Implikationen soll eine Testung immer erst nach genetischer Beratung erfolgen. Das optimale Management betroffener Patienten erfordert eine multidisziplinäre Betreuung und entsprechende Expertise.

Interessenkonflikt

Seitens des korrespondierenden Autors bestehen keine Interessenkonflikte.

Fragen zum Text

- 1) Wann spricht man von einer FDC?
- 2) In welchem Fall sollte bei einer DCM eine genetische Testung überlegt werden?
- 3) Wer sollte in einer Familie mit mehreren Betroffenen primär genetisch getestet werden?
- 4) Welche Unterschiede bestehen zwischen LQT 1, 2 und 3?

Lösung siehe Seite 365

Literatur:

1. Geisterfer-Lowrance AA et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006.
2. Curran ME, Splawski I, Timothy K, Vincent GM, Green E, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long-QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
3. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson DL, Li Z, Robinson J, Moss A, Towbin J, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long-QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–11.
4. Ackerman MJ et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace* 2011; 13: 1077–109.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308–20.
6. Tester DJ et al. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation* 2011; 123: 1021–37.
7. Watkins H. et al. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364: 1643–56.
8. Morita H et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008; 358: 1899–908.
9. Bos JM et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2009; 54: 201–11.
10. Mestroni L et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *EHJ* 1999; 20: 93–102.
11. Hershberger RE et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Cardiac Fail* 2009; 15: 83–97.
12. Michels VV. et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77–82.
13. Hershberger RE et al. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genetics in Medicine* 2010; 12: 655–67.
14. Pasotti M et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *JACC* 2008; 52: 1250–60.
15. Moss AJ et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–44.
16. Priori SG et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–74.
17. Schwartz PJ et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761–67.
18. Goldenberg I et al. Long QT syndrome. *JACC* 2008; 51: 2291–300.
19. Zareba W et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *JACC* 2003; 42: 103–9.
20. Zhang L et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–55.
21. Goldenberg I et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotypically confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT-intervals. *JACC* 2011; 57: 51–9.
22. Schwartz PJ et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
23. Gersh BJ. Et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 58: 212–60.
24. Wordsworth S et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010; 31: 926–35.
25. Olivetto I et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 630–8.
26. Kelly M et al. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 182–90.
27. Zareba W et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–5.
28. Liu JF et al. Mutation-specific risk in two genetic forms of type 3 long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 210–3.
29. Moss AJ et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481–9.
30. Zipes DP et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006; 114: e385–e484.
31. Epstein AE et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *JACC* 2008; 51: 1–62.
32. Schwartz PJ et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? *Circulation* 2010; 122: 1272–82.
33. <http://clinicaltrials.gov/ct2/NCT00319982?term=hypertrophic+cardiomyopathy+boston%26rank>. (Zuletzt gesehen am 13.03.2012.)
34. Priori SG et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341–4.
35. Ruan Y et al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007; 116: 1137–44.
36. Ruan Y et al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ Res* 2010; 106: 1374–83.

1fach Lantus®.

Konsequent

von Anfang an.

Lantus®:
1fach & effektiv!

- 24-Stunden Wirkung^{1) 2)}
- Mehr Sicherheit: Weniger Hypoglykämien vs. NPH-Insulin³⁾
- Mehr Betazellschutz – weniger Betazellstress vs. NPH-Insulin⁴⁾

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland • **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. • **Stand der Information:** Mai 2012. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

SANOFI DIABETES

LANTUS®
Insulin glargin

- 1) Lepore M et al. *Diabetes*(2000); 49: 2142-2148
- 2) Linn T et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*(2008); 93: 3839-3846
- 3) Home PD et al. *Diabetes Obes Metab*(2010); 12: 772-779
- 4) Forst T et al. *Diabetes Obes Metab*(2010); 12: 437-441

Fachkurzinformation siehe nebenstehend

Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen*

T. Rehak, A. Gamillscheg

Kurzfassung: Unter funktionell univentrikulären Herzfehlern fasst man eine Gruppe von sehr heterogenen, komplexen, angeborenen Herzfehlern zusammen, bei denen eine biventrikuläre Korrekturoperation aus anatomischen Gründen nicht möglich ist.

Erst seit Einführung der Fontan-Operation als definitive Palliation kann bei diesen Herzfehlern eine Trennung des Systemkreislaufs vom Pulmonalkreislauf erreicht werden. Es handelt sich um eine mehrstufige chirurgische Therapie, wobei das systemvenöse Blut direkt über Anastomosen ohne zwischengeschalteten Ventrikel in das pulmonale Gefäßsystem geleitet wird.

Verschiedene Voraussetzungen sind für diese passive pulmonale Perfusion notwendig. Neben einer guten Funktion des Systemventrikels ohne relevante Atrioventrikularklappen-Insuffizienzen ist vor allem ein normal entwickeltes pulmonales Gefäßsystem wichtig. Jede Behinderung der pulmonalen Perfusion bei der Fontan-Zirkulation führt zu einer übermäßigen venösen Hypertonie, aber auch durch eine verminderte Vorlast zu einer Dysfunktion des

Systemventrikels. Die Folge ist ein Versagen des Fontan-Kreislaufs.

Eine adäquate Patientenselektion, die Weiterentwicklung der chirurgischen Therapie und Fortschritte der Intensivmedizin und Nachsorge haben die Ergebnisse seit Beginn der Fontan-Ära erheblich verbessert. Nach derzeitiger Erfahrung treten gravierende Komplikationen im Langzeitverlauf nur selten auf. In der Mehrzahl haben Patienten nach Fontan-Operation eine gute Lebensqualität.

Schlüsselwörter: Fontan-Operation, univentrikuläres Herz, Selektionskriterien, Komplikationen, pulmonaler Gefäßwiderstand

Abstract: Fontan-Operation as Definitive Palliation in Patients with Functionally Univentricular Hearts. Univentricular hearts comprise a heterogeneous group of complex congenital heart defects unsuitable for biventricular repair. As definitive palliation the Fontan operation provides a separation of the systemic and pulmonary circulation. In a multistage surgical procedure the systemic venous return is directly

diverted to the pulmonary arteries without interposition of a subpulmonary ventricle.

As the systemic venous blood flows passively through the lungs the functionality of the Fontan circulation depends on various hemodynamic conditions. The ventricular function and the status of pulmonary vessels are the most important criteria. Any disturbance of pulmonary blood flow in the Fontan circulation may cause excessive venous hypertension and ventricular dysfunction due to a decreased preload of the systemic ventricle resulting in a "Fontan failure".

Adequate preoperative selection of patients, the development of various modifications of the Fontan Operation and improvements of postoperative intensive care resulted in an improved survival in the postoperative period as well as in the long term outcome. In general despite possible severe complications patients after Fontan operation report a satisfactory quality of life. **J Kardiologie 2012; 19 (11–12): 324–31.**

Key words: univentricular heart, selection criteria, pulmonary vascular resistance, failing Fontan

■ Einleitung

Unter univentrikulären Herzen (UVH) fasst man eine heterogene Gruppe von zum Teil sehr komplexen angeborenen Herzfehlern zusammen, bei denen aus anatomischen Gründen eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich ist. Etwa 1–3 % aller angeborenen Herzfehler weisen funktionell nur einen Ventrikel auf. Es handelt sich um Herzen mit Atresie einer atrioventrikulären (AV-) Klappe (Trikuspidalatresie, Mitralatresie), Herzen mit 2 AV-Klappen, die in einen Ventrikel münden (Double Inlet Ventricle), Herzen mit einem hypoplastischen Ventrikel (z. B. Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, Hypoplastisches Linksherzsyndrom) oder um seltene andere Herzfehler [1, 2].

Meist liegt neben dem dominanten Ventrikel ein kleiner oder rudimentärer Ventrikel vor, sehr selten ist tatsächlich nur ein Ventrikel angelegt. Beim dominanten Ventrikel handelt es sich meist um einen morphologisch linken oder morphologisch rechten Ventrikel, ist eine Zuordnung nicht möglich, wird der Ventrikel als intermediär bezeichnet.

*Aktualisierte und komplettierte Überarbeitung des Beitrags von: Gamillscheg A, et al. Fallbericht: Fontanzirkulation und pulmonaler Gefäßwiderstand. J Kardiologie 2010; 17: 419–22.

Eingelangt am 8. November 2011; angenommen nach Revision am 18. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 26. Juni 2012.

Aus der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Thomas Rehak, Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2; E-Mail: thomas.rehak@klinikum-graz.at

Zusätzlich können die großen Gefäße in Transpositionsstellung mit oder ohne Ausflussbahnostruktionen vorliegen. Die Lungenperfusion kann daher sowohl vermehrt als auch drastisch vermindert sein. Assoziierte intra- und extrakardiale Fehlbildungen, wie z. B. eine Aortenisthmusstenose oder eine Lungenvenenfehlmündung bzw. Systemvenenanomalien, tragen zu der Heterogenität der UVH bei.

Die Prognose für Kinder mit solch komplexen Herzfehlern ist ohne Therapie sehr schlecht. Vor der Einführung operativer Verfahren betrug die 15-Jahres-Überlebensrate etwa 50 % [3], wobei der natürliche Verlauf bei Vorliegen eines morphologisch rechten Systemventrikels deutlich schlechter ist [4].

Seit 40 Jahren werden operative Therapieverfahren eingesetzt und optimiert, um bei UVH eine Trennung zwischen dem system- und pulmonalvenösen Kreislauf zu ermöglichen. Die Grundlage all dieser Bestrebungen liegt in der Tatsache, dass unter gewissen Voraussetzungen für eine adäquate Lungenperfusion ein „subpulmonaler“ pumpender Ventrikel (im Sinne eines Rechtsherz-Bypass) nicht notwendig ist.

Bereits 1956 wurde erstmals von Meshalkin [5] erfolgreich eine Anastomose zwischen Vena cava superior (VCS) und rechter Pulmonalarterie (RPA) angelegt. 1958 berichteten Glenn et al. [6] über den palliativen Eingriff einer End-zu-End-Anastomose der VCS mit der RPA (klassische Glenn-Anastomose). Die komplette Trennung der beiden Kreisläufe wurde schließlich durch F. Fontan und E. Baudet 1971 bei einer Patientin mit Trikuspidalatresie vorgestellt [7].

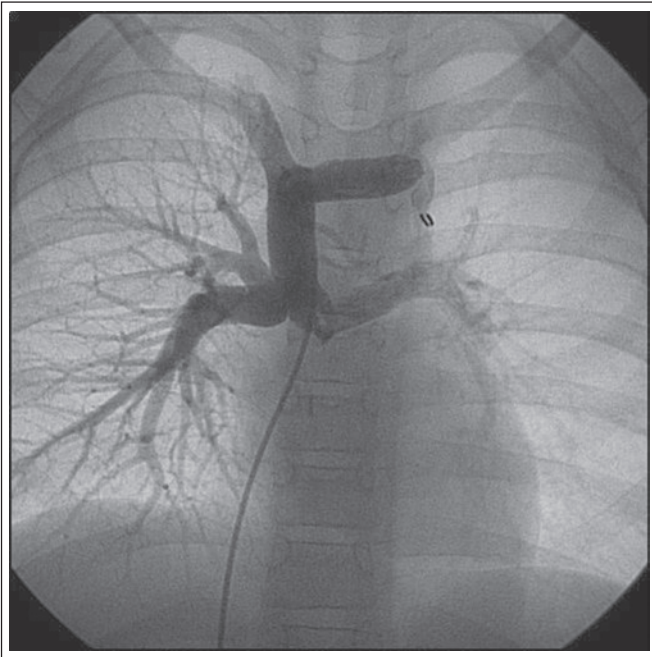


Abbildung 1: Angiographie der Vena cava superior mit Abfluss in beide Pulmonalarterien nach BDGA.

Es folgten verschiedene Modifizierungen der Methode, um die Operationsergebnisse und die Überlebensraten zu verbessern [8–10]. Außerdem wurde die Anwendung der Fontan-Operation für die ursprüngliche Behandlung der Trikuspidalatresie auf alle anderen UVH ausgeweitet. Ein wichtiger Meilenstein war die Einführung der bidirektionalen kavo-pulmonalen (Glenn-)Anastomose (BDGA) 1985 durch Hopkins et al. [11, 12].

De Leval et al. beschrieben erstmals 1988 als weitere Modifikation die „Totale Cavopulmonale Anastomose“ (TCPA) [13]. Sie besteht in der Anlage einer BDGA mit Atrioseptektomie und Durchtrennung des Truncus pulmonalis. Das systemvenöse Blut von der Vena cava inferior wird durch einen intraatrialen Tunnel und über die distale Vena cava superior, die an die rechte Pulmonalarterie anastomosiert wird, in das Pulmonalarteriensystem geleitet. Dieser intraatriale Tunnel wird durch Implantation eines Patches zwischen den Einmündungen der beiden Hohlvenen in das rechte Atrium geschaffen und einerseits von der lateralen Wand des rechten Vorhofs, andererseits von dem implantierten Patch begrenzt. Jener Teil des rechten Atriums, der außerhalb des intraatrialen Tunnels liegt, wird funktionell nach der Atrioseptektomie ein Teil des linken Atriums.

Seit dem Jahre 1995 wird die extrakardiale Fontan-Operation (ECFO) als letzte Modifikation durchgeführt. Die ECFO erfolgt heute meist in 2 Teilschritten. In einem ersten Schritt, meist im späteren Säuglingsalter, wird eine BDGA durchgeführt, wobei die VCS vom rechten Atrium (RA) abgesetzt und End-zu-Seit mit der RPA anastomosiert wird. Gleichzeitig wird der Truncus pulmonalis abgesetzt und meist eine Atrioseptektomie durchgeführt. Somit fließt nun das systemvenöse Blut aus der oberen Körperhälfte unter Umgehung des Herzens direkt in das Pulmonalarteriensystem, während der systemvenöse Rückfluss aus der unteren Körperhälfte weiterhin über die Vena cava inferior (VCI) über

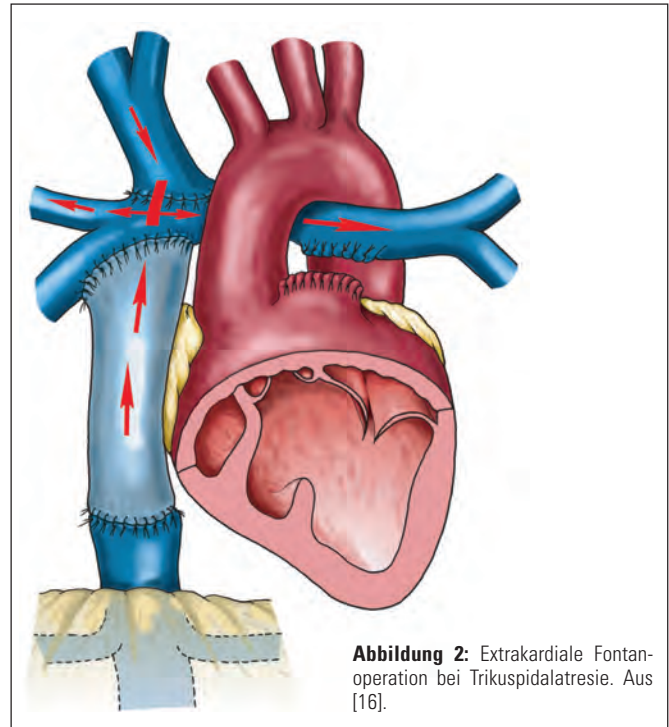


Abbildung 2: Extrakardiale Fontanoperation bei Trikuspidalatresie. Aus [16].

das nun gemeinsame Atrium dem singulären Ventrikel zugeleitet wird (Abb. 1).

In einem zweiten Teilschritt, meist im Alter ab 2 Jahren, erfolgt die Komplettierung des Fontankreislaufs. Die VCI wird vom RA abgesetzt und ein extrakardiales Conduit (Fontan-tunnel) zwischen der VCI und der rechten Pulmonalarterie extrakardial interponiert. Nun fließt auch das systemvenöse Blut aus der unteren Körperhälfte direkt in das Pulmonalarteriensystem, während der singuläre Ventrikel nun ausschließlich oxygeniertes Blut erhält. Somit ist die komplette Trennung zwischen systemvenösem und pulmonalvenösem Rückfluss erzielt worden (Abb. 2).

■ Fontan-Physiologie

Durch die direkte Anbindung des gesamten systemvenösen Rückflusses an das Pulmonalarteriensystem ohne einen dazwischen geschalteten subpulmonalen Ventrikel kommt es zu einer Angleichung des zentralvenösen Druckes (ZVD) an das höhere Niveau des Pulmonalarteriendruckes, wobei jedoch auch der pulsatile Pulmonalarterienfluss verloren geht. In den Hohlvenen, im extrakardialen Tunnel und im pulmonalarteriellen Stromgebiet liegt nun konstant ein etwas erhöhter venöser Druck vor. Bei einem normalen (niedrigen) linksatrialen Druck (LAD) entsteht ein transpulmonaler Gradient ($TPG = ZVD - LAD$) von wenigen mmHg, der die treibende Kraft für die pulmonale Perfusion darstellt. Die diastolische Saugkraft des Systemventrikels als auch der intrathorakale Sog während der Inspiration unterstützt diese „passive“ pulmonale Perfusion. Die pulmonale Perfusion bzw. der pulmonale Gefäßwiderstand bestimmen die Vorlast des Systemventrikels und damit auch zu einem wesentlichen Teil das Herzzeitvolumen [14]. Jede Behinderung der pulmonalen Perfusion kann daher bei der Fontan-Zirkulation zu einer übermäßigen venösen Hypertonie, aber auch durch eine verminderte Vorlast zu einer Dysfunktion des Systemventrikels führen [15, 16].

■ Selektionskriterien

Damit diese „passive“ pulmonale Perfusion überhaupt möglich ist, sind gewisse präoperative Voraussetzungen erforderlich. Bereits 1978 wurden von Choussat et al. [17] Selektionskriterien zur erfolgreichen Durchführung der Fontan-Operation, die „ten commandments“, postuliert. Verschiedene weitere Selektionskriterien wurden eingeführt, wobei in den vergangenen Jahrzehnten die strikte Einhaltung aller Kriterien nicht mehr als absolute Vorbedingung eingestuft wurde.

Folgende Selektionskriterien bzw. Risikofaktoren erscheinen aus heutiger Sicht wichtig [18–25]:

- pulmonaler Mitteldruck < 15 mmHg
- pulmonaler Gefäßwiderstand (RPI) < 2 Wood Units $\times$ m²
- ausreichender Pulmonalarterienkaliber (Nakata-Index > 250 mm²/m² Körperoberfläche (KOF), Mc Goon-Index > 1,8)
- Fehlen von Pulmonalarterienstenosen und -distorsionen
- normale systolische und diastolische Funktion des Systemventrikels (EF > 50 %, enddiastolischer Druck des Systemventrikels < 12 mmHg)
- AV-Klappe ohne Insuffizienz und ohne Stenose
- Fehlen einer ausgeprägten Hypertrophie und einer signifikanten Ausflusstraktobstruktion des Systemventrikels
- Fehlen von System- bzw. Pulmonalvenenanomalien (Heterotaxiesyndrom)
- Operationsalter > 2 Jahre
- Fehlen von Herzrhythmusstörungen mit Schrittmacherindikation

Die Erfüllung der Kriterien wird kontrovers diskutiert und unterschiedlich gehandhabt [21, 22, 25, 26], von größter Wichtigkeit ist jedoch ein normales pulmonales Gefäßbett.

Der Großteil der Patienten erfüllt nicht alle Selektionskriterien. Bei Fontan-Patienten mit erhöhtem Risiko wird daher heute intraoperativ zusätzlich eine Verbindung (im Durchmesser meist 4 mm) zwischen dem Fontan-Tunnel und dem (nach Atriioseptektomie) funktionellen linken Vorhof (LA) geschaffen. Diese Fenestration des extrakardialen Tunnels dient als „Überlaufventil“, verhindert vor allem in der frühen postoperativen Phase durch den daraus resultierenden geringen Rechts-Links-Shunt einen exzessiven Anstieg des ZVD (zum Preis einer meist mäßigen Zyanose) und gewährleistet eine ausreichende Vorlast des Systemventrikels. Nach hämodynamischer Stabilisierung können diese Fenestrationen interventionell verschlossen werden (Abb. 3). Mitunter kommt es zu einem Spontanverschluss [27]. Die Anlage einer Fenestration wird unterschiedlich gehandhabt, vor allem bei Patienten mit primär erhöhtem Risiko erscheint sie jedoch nach wie vor von großer Bedeutung [18, 28, 29].

■ Aktuelles Vorgehen

Im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter ist eine Fontan-Operation aufgrund des schon physiologisch erhöhten RPI nicht möglich. Jedoch sind bei den meisten Patienten mit UVH vor der Durchführung der Fontan-Operation eine oder mehrere Palliativoperationen im frühen Säuglingsalter

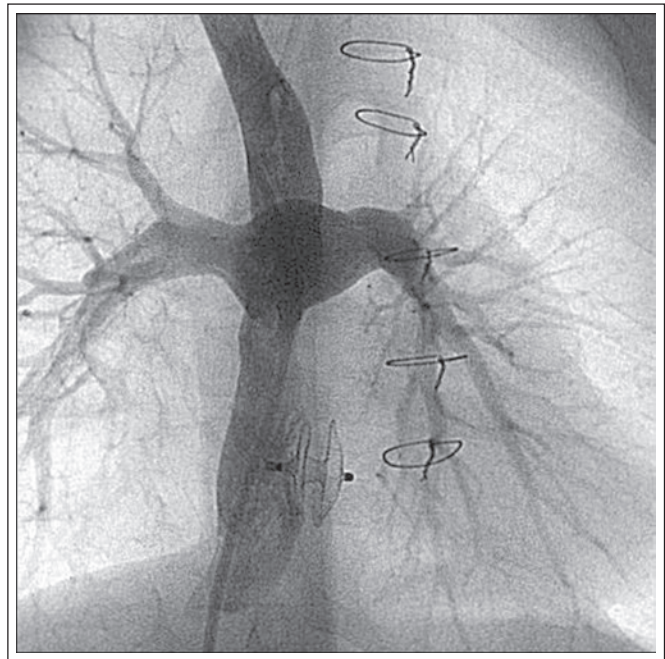


Abbildung 3: Angiographie des extrakardialen Tunnels nach interventionellem Schirmverschluss einer Tunnelfenestration.

nötig [30], insbesondere ist je nach Anatomie und Hämodynamik die Erhaltung bzw. Schaffung eines möglichst normalen pulmonalen Gefäßbettes für eine spätere Fontanoperation entscheidend. Bei zu hoher pulmonaler Perfusion ist ein Pulmonalarterienbanding [31], bei zu geringer Lungendurchblutung ein aorto- bzw. arteriopulmonaler Shunt notwendig. Bei einer restriktiven intraatrialen Kommunikation ist eine Ballonatriioseptostomie oder Atriioseptektomie nötig, bei massiver Ausflussbahnobstruktion des Systemventrikels kann eine Vergrößerung eines restriktiven Ventrikelseptumdefekts eine Damus-Kaye-Stansel-Operation [32], eine Norwood-I-Operation [33] oder die Korrektur einer Aortenisthmusstenose bereits in der Neugeborenenperiode erforderlich sein.

Die anfangs unweigerlich bestehende Druck- und Volumenbelastung des Systemventrikels wird durch Ausflusstraktobstruktionen, Klappeninsuffizienzen, systemisch-pulmonalarterielle Shunts, Pulmonalarterienbanding und Herzrhythmusstörungen verstärkt [34]. Nach dieser in den ersten Lebensmonaten bestehenden Belastung des singulären Ventrikels soll durch die zweistufige Fontan-Operation eine Hypertrophie und Dilatation des Systemventrikels infolge der Volumenentlastung möglichst früh reduziert werden [18].

■ Komplikationen

Trotz aller Fortschritte der postoperativen Intensivmedizin und in der Nachsorge kann bei Fontan-Patienten nach wie vor eine zum Teil beträchtliche Morbidität in der frühen postoperativen Phase als auch im Langzeitverlauf auftreten.

Früh-postoperative Komplikationen

In der frühen postoperativen Phase nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine können verschiedene Ursachen zu einem passageren reaktiven Anstieg des RPI führen [35]. Dies führt

auf der einen Seite zu einem massiven Anstieg des ZVD mit der Entwicklung von protrahierten Pleuraergüssen, Aszites und Ödemen, auf der anderen Seite kommt es durch Verminderung der pulmonalen Perfusion zur Hypoxämie und Hyperkapnie, die ihrerseits wiederum zur Erhöhung des RPI führen. Durch die Reduktion der Vorlast des Systemventrikels als Folge der verminderten pulmonalen Perfusion oder durch eine hypoxämisch bedingte Ventrikeldysfunktion kann es in weiterer Folge zu einem schwer therapierbaren Low-Cardiac-Output- (LCO-) Syndrom mit Multiorganversagen kommen.

Um diesen *Circulus vitiosus* zu durchbrechen, kann inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) als selektiver pulmonaler Vasodilator ohne wesentliche Nebenwirkungen auf den Systemkreislauf früh postoperativ eingesetzt werden [36]. Die Entwöhnung von inhalativem NO gelingt in der Regel nach wenigen Tagen, bei Bedarf kann eine kurzfristige perorale Therapie mittels Sildenafil, einem Phosphodiesterasehemmer, angeschlossen werden, um ein eventuelles Reboundphänomen nach Absetzen der NO-Therapie zu verhindern.

Die maschinelle Beatmung hat nach BDGA oder Fontan-Kompletzierung durch Erhöhung des intrathorakalen Drucks negative Auswirkungen auf die passive Lungenperfusion, es sollte daher eine Beatmungsform mit möglichst geringem Spitzendruck und geringem PEEP gewählt werden. Die Extubation ist sobald wie möglich anzustreben [14].

Tachykarde Rhythmusstörungen können in der früh-postoperativen Phase durch die fehlende Synchronisation zwischen Vorhöfen und dem Systemventrikel zu einer schweren Funktionseinschränkung des Systemventrikels und damit zu einer Verstärkung eines LCO-Syndroms führen [37].

Komplikationen im Langzeitverlauf

Pulmonaler Gefäßwiderstand

Trotz präoperativ normalem RPI zeigt sich bei manchen Fontan-Patienten, dass der RPI im Langzeitverlauf nach erfolgreicher Fontan-Operation ansteigen kann. Ein wesentlicher Mechanismus scheint eine endotheliale Dysfunktion mit Freisetzung von vasoaktiven Substanzen als Folge der nicht-pulsatilen Perfusion der Lungengefäße zu sein [38–40]. So wurden bei Fontan-Patienten als pulmonale Vaskokonstriktoren deutlich erhöhte Endothelin-1-Spiegel gemessen [41].

Als weitere mögliche Gründe für den Anstieg des RPI im Langzeitverlauf wurden auch Mikro-Embolien aus dem venösen System [42] oder eine pulmonale lymphatische Dysfunktion mit konsekutiver Luftwegsobstruktion [28] angegeben.

Als Folge einer auch nur geringen chronischen Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes kann es bei der Fontan-Zirkulation zu einer extensiven systemvenösen Hypertonie mit chronischen Ödemen, Aszites und Pleuraergüssen, Eiweißverlustenteropathie, „plastic bronchitis“ und schließlich zu einem „Rückwärtsversagen“ des Fontan-Kreislaufs, einem „late Fontan-failure“, kommen [14, 15, 19–21].

In den vergangenen Jahren eröffnete die Einführung von Medikamenten zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie neue

Möglichkeiten in der Therapie eines „late Fontan-failure“. In einigen Studien konnte ein positiver Effekt von Bosentan, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist, gezeigt werden [42–44]. Eine jüngst veröffentlichte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie [45] zeigte eine signifikante Steigerung der Belastbarkeit bei Kindern und jungen Erwachsenen nach Fontan-Operation durch Sildenafil. In einzelnen Fallberichten wurde von einer erfolgreichen Behandlung der „plastic bronchitis“ und der Eiweißverlustenteropathie [46, 47] durch Sildenafil berichtet. Allerdings sind Daten über die Langzeiteffektivität dieser Therapien noch ausständig.

Herzrhythmusstörungen

Nicht nur in der frühen postoperativen Phase, sondern auch im Langzeitverlauf können Herzrhythmusstörungen, insbesondere atriale Arrhythmien, zu einer beträchtlichen Morbidität beitragen. Bei der Anlage eines intrakardialen Tunnels bei der TCPA ist eine ausgedehnte chirurgische Manipulation im rechten Atrium unvermeidbar. Daher werden bei der TCPA einerseits der chronisch erhöhte zentralvenöse Druck im intrakardialen Fontan-Tunnel, andererseits Narbengewebe im Bereich des rechten Atriums und die intraoperative Schädigung des Sinusknotens bzw. seiner vaskulären Versorgung als Ursachen für frühe und späte Rhythmusstörungen gesehen [48, 49]. Nach Einführung der ECFO konnte eine Reduktion der Inzidenz von atrialen Tachyarrhythmien gezeigt werden [15, 30, 50].

Die Angaben zur Häufigkeit von Arrhythmien nach Fontan-Operation variieren stark. Im Langzeitverlauf beträgt die Inzidenz von supraventrikulären Rhythmusstörungen zwischen 15 und 50 % [32, 51]. Mit der Dauer des Follow-up sowie mit einem höheren Operationsalter nimmt die Inzidenz von Rhythmusstörungen zu. Die Therapie besteht je nach Rhythmusstörung aus Antiarrhythmika mit und ohne Schrittmacherimplantation oder einer elektrophysiologischen Untersuchung mit Katheterablation.

Leberfunktionsstörung

Bei der Fontanzirkulation führt der chronisch erhöhte ZVD [52] häufig zu einer graduell unterschiedlichen Leberfunktionsstörung [53]. Laborchemisch finden sich meist normale bis leicht erhöhte Aspartat-Aminotransferase- (AST-) und Alanin-Aminotransferase- (ALT-) Werte, während die γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT) regelmäßig gering erhöht ist; Bilirubin dagegen liegt meist im Normalbereich [54]. In bisher einzeln durchgeführten Leberbiopsien wurden in einer Mehrzahl der Fontan-Patienten Bezirke von Fibrose und Atrophie mit Zirrhose gefunden [55].

Thromboembolische Komplikationen

Im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation gehören Thromboembolien zu den häufigsten Todesursachen [56].

Die klinische Relevanz kann von asymptomatischen Verläufen bis hin zu letalen zerebralen Insulten sehr unterschiedlich sein [57]. Eine noch offene Fenestration oder andere persistierende intra- oder extrakardiale Kommunikationen können Ursache einer paradoxen Embolie sein. Intrakardiale Thromben werden bei bis zu 33 % asymptomatischer Patienten gefunden [58, 59].

Pathophysiologisch begünstigen der erhöhte ZVD, eine Stase im venösen Abschnitt des Fontankreislaufs, Fremdmaterialien, Rhythmusstörungen sowie Imbalancen in der Homöostase als Folge der Leberfunktionsstörung die Entstehung von intra- und extrakardialen Thromben [60].

Das Thema der antikoagulativen Dauerprophylaxe wird kontrovers diskutiert und unterschiedlich durchgeführt. Eine routinemäßige Dauerprophylaxe bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren wird teils abgelehnt [32]. In vielen Zentren wird in den ersten Monaten nach einer Fontan-Operation eine orale Antikoagulation mittels Kumarin durchgeführt. Im weiteren Verlauf wird bei unkomplizierten Patienten auf eine Dauerprophylaxe mit Acetylsalicylsäure p. o. umgestellt [59]. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie Arrhythmien, Eiweißverlustenteropathie oder ventrikulärer Dysfunktion wird die lebenslange perorale Antikoagulation mittels Kumarin empfohlen [57].

An unserem Zentrum werden Patienten nach Fontan-Komplettierung für 12 Monate peroral antikoaguliert (Ziel-INR 2,0–2,5). Nach nochmaliger hämodynamischer Reevaluierung mittels Herzkatheteruntersuchung und transösophagealer Echokardiographie zum Ausschluss von thrombotischen Veränderungen erfolgt die Umstellung auf Acetylsalicylsäure (2–3 mg/kg/d). Falls eine noch offene Fenestration interventionell verschlossen wird, wird die perorale Antikoagulation noch mindestens 6 Monate fortgesetzt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (s. o.) bleibt die perorale Antikoagulation mittels Kumarin weiter bestehen.

Zunehmende Zyanose

Auch ohne Fenestration des Fontan-Tunnels zeigen Fontan-Patienten meist eine geringe arterielle Untersättigung. Diese beruht darauf, dass der Koronarsinus weiterhin in das funktionell (pulmonalvenöse) LA mündet [18, 32]. Im Langzeitverlauf kann sich jedoch wieder eine zunehmende Hypoxämie bzw. Zyanose entwickeln.

Durch den chronisch erhöhten ZVD können sich rudimentäre präexistente venöse Kommunikationen zwischen dem system- und pulmonalvenösen Stromgebiet zu sehr großen und bizarr verlaufenden veno-venösen Kollateralen entwickeln, die durch den Rechts-Links-Shunt zu einer progredienten Zyanose führen [32]. Die Häufigkeit solcher Kollateralen wird mit bis zu 40 % aller Fontan-Patienten angegeben [18, 61]. Durch die damit verbundene Polyglobulie und der häufig bestehenden Hyperkoagulabilität ist damit auch das Risiko von paradoxen Embolien erhöht. Weiters sind auch intrapulmonale arteriovenöse Fisteln bei Fontan-Patienten mit einer Inzidenz von bis zu 25 % nachweisbar [62]. Eine Abnahme der Funktion des Systemventrikels mit einer zunehmenden AV-Klappeninsuffizienz sowie primär pulmonale Erkrankungen einschließlich kleiner rezidivierender Pulmonalarterienembolien können weiter zu dieser Entwicklung beitragen.

Große veno-venöse Kollateralen mit massiver Zyanose können interventionell mittels Katheterembolisation verschlossen werden [63]. Allerdings ist die Entwicklung dieser veno-venösen Kollateralen als Folge eines chronisch erhöhten RPI

bzw. des chronisch erhöhten ZVD zu interpretieren, weshalb die Effektivität im Langzeitverlauf fraglich ist. Eine zusätzliche Therapie zur Verbesserung der Fontan-Hämodynamik ist daher meist erforderlich.

Eiweißverlustsyndrome (Eiweißverlustenteropathie und „plastic bronchitis“)

Eine schwere und prognostisch ungünstige Komplikation mit Verlust von Serumproteinen über den Gastrointestinaltrakt tritt mit einer Inzidenz von 4–13 % auf [64, 65]. Die Mortalität dieser Eiweißverlustenteropathie beträgt nach 5 Jahren bis zu 50 % [23, 66, 67].

Die Eiweißverlustenteropathie kann Wochen bis Jahre nach der Fontan-Operation auftreten. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht bekannt. Mögliche Ursachen sind eine eingeschränkte lymphatische Zirkulation durch den chronisch erhöhten ZVD, ein erhöhter Widerstand in den Mesenterialgefäßen durch ein chronisches Low-Cardiac-Output oder auch inflammatorische Mechanismen [64, 68, 69].

Die klinische Manifestation variiert sehr stark von einer milden Hypoproteinämie bis hin zu massiven Befunden wie Aszites, Ödeme, chronische Durchfälle, Pleuraergüsse. Laborchemisch sind die Serumproteine und Gamma-Globuline stark erniedrigt. Typisch ist eine Lymphozytopenie und ein erhöhtes α 1-Antitrypsin im Stuhl [32].

In sehr seltenen Fällen kann es zur Ausbildung einer membranösen Bronchitis („plastic bronchitis“) kommen. Hierbei kommt es zu einer Obstruktion der Bronchien durch sogenannte „casts“, die durch Sekretion von Proteinen durch die Bronchialschleimhaut entstehen. Als Mechanismus wird eine ähnliche Ätiologie wie bei der Eiweißverlustenteropathie angenommen [34, 60].

Therapeutisch gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, im Vordergrund steht die Optimierung der Fontan-Hämodynamik, wie Verbesserung der Funktion des Systemventrikels einschließlich einer konsequenten Behandlung von Herzrhythmusstörungen sowie als neuer Therapieansatz der Einsatz von pulmonalen Vasodilatoren. Eventuell vorhandene Obstruktionen im Fontan-Tunnel oder in den Pulmonalarterien müssen interventionell durch Stentimplantation oder operativ behoben werden. Eine sekundäre Fenestration des Fontan-Tunnels zur Senkung des erhöhten ZVD stellt eine weitere Option dar [28]. Symptomatisch müssen Proteine und Immunglobuline substituiert werden. Therapien mit hochmolekularem Heparin und Kortikosteroiden wurden mit unterschiedlicher Effektivität beschrieben [70, 71]. Bei der „plastic bronchitis“ wurden Inhalationen mit rt-PA (Gewebe-Plasminogen-Aktivator) als weitere Option eingesetzt [72].

Nach Ausschöpfung all dieser Therapieoptionen und supportiven Maßnahmen bei Versagen des Fontan-Kreislaufs müssen Patienten einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um eine Herztransplantation optimal vorbereiten zu können [28, 73]. Einheitliche Richtlinien für die Listung von Fontan-Patienten mit „late failure“ zur Herztransplantation bestehen nicht.

Belastbarkeit und Lebensqualität

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Belastbarkeit bei Patienten nach Fontan-Operation reduziert [74]. Patienten mit linksmorphologischem Systemventrikel zeigen in der Regel eine bessere Belastbarkeit als jene mit rechtsmorphologischem Systemventrikel [75].

Die Lebensqualität von Fontan-Patienten ist im Allgemeinen zufriedenstellend. Etwa 90 % der Patienten präsentieren sich im Langzeitverlauf in einem NYHA-Stadium I oder II [67, 76, 77] und einem entsprechend guten Ability-Index. Etwa 2/3 der Patienten benötigen keine kardiale Medikation [77].

Der Großteil der Fontan-Patienten zeigt eine normale mentale Entwicklung [78]. Allerdings wurden bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom gering verminderte Intelligenzquotienten im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen [78].

In unkomplizierten Fällen ist sogar eine Schwangerschaft möglich [79], die jedoch in interdisziplinärer Zusammenarbeit geplant und überwacht werden muss, am besten im Rahmen einer Ambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern in Zusammenarbeit mit einer geburtshilflichen Abteilung an einem geeigneten Zentrum.

■ Welche Faktoren beeinflussen den Langzeitverlauf?

Die wichtigste Vorbedingung für ein gutes Outcome ist neben einem guten operativen Ergebnis der präoperative Status. Je komplexer die Anatomie, je mehr Risikofaktoren bestehen, je mehr Voroperationen stattgefunden haben, desto schwieriger gestaltet sich der Langzeitverlauf [21, 77]. Zudem erscheint die Morphologie des Systemventrikels von entscheidender Bedeutung, ein rechtsmorphologischer Systemventrikel ist sowohl postoperativ als auch im Langzeitverlauf mit einem schlechteren Outcome verbunden [34, 56, 77, 80].

Seit der Einführung der Fontan-Operation vor 40 Jahren hat sich die Prognose durch die Entwicklung der Fontan-Modifikationen, eine adäquate Patientenselektion, durch die Fortschritte in der Intensivmedizin sowie der Möglichkeiten in der Nachsorge drastisch verbessert [76, 81, 82]. Die perioperative Letalität der Fontan-Operation liegt derzeit bei 6–10 % [83], die 10-Jahres-Überlebensrate nach ECFO bei 91 % [77].

■ Konklusion

Die Fontan-Operation stellt eine etablierte Methode zur Behandlung von Patienten mit UVH dar. Seit ihrer Einführung vor 40 Jahren wurden die Kurz- und Langzeitergebnisse durch Entwicklung von verschiedenen Modifikationen bis hin zur heute angewandten ECFO, durch eine adäquate Erfassung von Risikofaktoren (Patientenselektion), sowie durch die Fortschritte in der postoperativen Intensivmedizin und in der Nachsorge stetig verbessert. Vor allem durch die mehrstufige Therapie konnte das perioperative Risiko gesenkt werden.

Überwiegend haben Patienten mit UVH, die unter guten Voraussetzungen einer Fontan-Operation unterzogen wurden und

keine schwerwiegenden Probleme im Langzeitverlauf aufweisen, eine zufriedenstellende Lebensqualität mit guter schulischer und beruflicher Integration.

Trotz dieser positiven Entwicklungen können im Langzeitverlauf beträchtliche Morbiditäten bis hin zu einem Versagen des Fontan-Kreislaufs auftreten. Die frühzeitige Erkennung und Therapie dieser Komplikationen macht eine lebenslange regelmäßige Betreuung dieser Patienten in entsprechenden Zentren unabdingbar. Die Einführung neuer medikamentöser Behandlungen zur Optimierung des Fontan-Kreislaufs, wie z. B. Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, versprechen in Zukunft eine weitere Verbesserung des Langzeit-Outcomes.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche der folgenden Aussagen trifft auf den Fontan-Kreislauf zu?
 - a) Die pulmonale Perfusion wird vom Gradienten zwischen zentralvenösem Druck und linksatrialem Druck bestimmt.
 - b) Der zentralvenöse Druck ist etwas höher als bei herzgesunden Menschen.
 - c) Es besteht weiterhin ein pulsatile Fluss in den Pulmonalarterien.
 - d) Das Herzzeitvolumen hat nichts mit der pulmonalen Perfusion zu tun.
 - e) Der pulmonale Gefäßwiderstand spielt keine Rolle.
- 2) Welche der folgenden Herzfehler können nicht biventrikulär korrigiert werden und kommen daher für eine Fontanoperation in Betracht?
 - a) Trikuspidalatresie
 - b) Vorhofseptumdefekt
 - c) Hypoplastisches Linksherzsyndrom
 - d) Aortenisthmusstenose
 - e) AV-Kanal (AVSD)
- 3) Welche der folgenden Aussagen trifft auf die Fontan-Operation zu?
 - a) Sie ist die letzte von meist mehreren Operationen, die letztendlich den Fontankreislauf ermöglichen.
 - b) Sie kann ohne Voruntersuchungen jederzeit durchgeführt werden.
 - c) Es müssen Voraussetzungen wie zum Beispiel ein normales pulmonales Gefäßbett erfüllt werden.
 - d) Eine Fenestration zwischen Fontantunnel und (funktionell) linkem Atrium wird geschaffen, um einen Links-Rechts-Shunt zu ermöglichen.
- 4) Auf welche Komplikationen ist im Langzeitverlauf zu achten?

a) Obstipation	d) Ödeme
b) Herzrhythmusstörungen	e) Anurie
c) zunehmende Zyanose	

Lösung siehe Seite 365

Literatur:

- Jacobs ML, Mayer JE. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 (4 Suppl): S197–204.
- Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, Macartney FJ, Quero-Jimenez M, Shinebourne EA, et al. Sequential segmental analysis of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1984; 5: 281–7.
- Kuczyński W. Entwicklung der Fontan-Prozedur als Behandlungskonzept für Kinder mit angeborenen komplexen Herzfehlern. *Herz* 2007; 32: 241–7.
- Moodie DS, Ritter DG, Tajik AJ, O'Fallon WM. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1124–8.
- Robicsek F, Watts LT. A prelude to Fontan. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 422–5.
- Glenn WW, Ordway NK, Talner NS, Call EP. Circulatory bypass of the right side of the heart. VI. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application in thirty-eight cases. *Circulation* 1965; 31: 172–89.
- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240–8.
- Kreutzer G, Galindez E, Bono H, Palma C de, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 613–21.
- Kreutzer GO, Vargas FJ, Schlichter AJ, Laura JP, Suarez JC, Coronel AR, et al. Atriopulmonary anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 427–36.
- Björk VO, Olin CL, Bjarke BB, Thorén CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 452–8.
- Hopkins RA, Armstrong BE, Serwer GA, Peterson RJ, Oldham HN. Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt. A versatile complement to the Fontan principle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 391–8.
- Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* 1990; 82 (5 Suppl): IV170–6.
- MR Leval de, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 682–95.
- Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, Gerche AL, Gorenflo M. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 428–33.
- Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* 2005; 91: 839–46.
- Gamillscheg A, Nagel B, Heinzl B, Köstenberger M, Zobel G, Knez I. Fontanzirkulation und pulmonaler Gefäßwiderstand. *J Kardiologie* 2010; 17: 419–22.
- Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Andersson RH, Shinebourne EA. *Paediatric Cardiology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1977; 559–66.
- Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 1990; 82: 1681–9.
- Knott-Craig CJ, Danielson GK, Schaff HV, Puga FJ, Weaver AL, Driscoll DD. The modified Fontan operation. An analysis of risk factors for early postoperative death or taken down in 702 consecutive patients from one institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1237–43.
- Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992; 85: 469–96.
- Gentles TL, Mayer JE, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 376–91.
- Mair DD, Hagler DJ, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Fontan operation in 176 patients with tricuspid atresia. Results and a proposed new index for patient selection. *Circulation* 1990; 82 (5 Suppl): IV164–9.
- Fontan F, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, Blackstone EH, et al. The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98 (5): 711–9.
- Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 610–9.
- Graham TP, Johns JA. Pre-operative assessment of ventricular function in patients considered for Fontan procedure. *Herz* 1992; 17: 213–9.
- Stern HJ. Fontan „Ten Commandments“ revisited and revised. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1131–4.
- Pearl JM, Laks H, Barthell S, Drinkwater DC, Capouya ER, Chang PA. Spontaneous closure of fenestrations in an interatrial Gore-Tex patch: application to the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 611–4.
- Bridges ND, Mayer JE, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation* 1992; 86: 1762–9.
- Black MD, van Son JA, Haas GS. Extracardiac Fontan operation with adjustable communication. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 716–8.
- Kaulitz R, Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child* 2005; 90: 757–62.
- Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*; 2010. 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 2010.
- Khairy P, Poirier N, Mercier L. Univentricular heart. *Circulation* 2007; 115: 800–12.
- Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *Am J Surg* 1993; 166: 548–51.
- Khambadkone S. The Fontan pathway: What's down the road? *Ann Pediatr Cardiol* 2008; 1: 83–92.
- Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88 (5): 2128–38.
- Gamillscheg A, Zobel G, Urlesberger B, Berger J, Dacar D, Stein JL, et al. Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 435–42.
- Peters NS. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992; 68: 199–204.
- Busse R, Fleming I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res* 1998; 35: 73–84.
- Binotto MA, Maeda NY, Lopes AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. *Cardiol Young* 2008; 18: 70–4.
- Mahle WT, Todd K, Fyfe DA. Endothelial function following the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1286–8.
- Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M. Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J* 2005; 150: 588–94.
- Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, Ottenkamp J, Dessy H, Moons P, Gewillig M, Mertens L. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2009; 19: 331–9.
- Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, Nieuwkerk PT, van Dijk AP, Hoendermis ES, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, Bresser P, Berger RM, Mulder BJ. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1309–15.
- Duffels MG, van der Plas MN, Surie S, Winter MM, Bouma B, Groenink M, van Dijk AP, Hoendermis E, Berger RM, Bresser P, Mulder BJ. Bosentan in pulmonary arterial hypertension: a comparison between congenital heart disease and chronic pulmonary embolism. *Neth Heart J* 2009; 17: 334–8.
- Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, Wernovsky G, Paridon SM, Rychik J. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011; 123: 1185–93.
- Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchida S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1232–3.
- Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: e39–40.
- Gewillig M, Wyse RK, Leval MR de, Deanfield JE. Early and late arrhythmias after the Fontan operation: predisposing factors and clinical consequences. *Br Heart J* 1992; 67: 72–9.
- Gandhi SK, Bromberg BI, Rodfeld MD, Schuessler RB, Boineau JP, Cox JL, et al. Lateral tunnel suture line variation reduces atrial flutter after the modified Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1299–309.
- Azake A, McCrindle BW, van Arsdell G, Benson LN, Coles J, Hamilton R, et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1219–28.
- Cohen MI, Wernovsky G, Vetter VL, Wieand TS, Gaynor JW, Jacobs ML, et al. Sinus node function after a systematically staged Fontan procedure. *Circulation* 1998; 98 (19 Suppl): II 352–8.
- Valente AM, Bhatt AB, Cook S, Earing MG, Gersony DR, Aboulhossn J, Opatowsky AR, Lui G, Gurvitz M, Graham D, Fernandes SM, Khairy P, Webb G, Gerhard-Herman M, Landberg MJ; AACCC (Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology) Investigators. The CALF (Congenital Heart Disease in Adults Lower Extremity Systemic Venous Health in Fontan Patients) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 144–50.
- Narkewicz MR, Sondheimer HM, Ziegler JW, Otanai Y, Lorts A, Shaffer EM, Horgan JG, Sokol RJ. Hepatic dysfunction following the Fontan procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 352–7.
- van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JG, Mulder BJ. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart* 1999; 82: 40–6.
- Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, Haw M, Vettukattil JJ, Salmon AP, Cope R, Sheron N, Millward-Sadler H, Veldtman GR, Iredale JP. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol* 2008; 61: 504–8.
- Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Friedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; 117: 85–92.
- Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, Robbins RC, Dubin AM. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 499–505.
- Fyfe DA, Kline CH, Sade RM, Gillette PC. Transesophageal echocardiography detects thrombus formation not identified by trans-thoracic echocardiography after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1733–7.
- Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119 (4 Pt 1): 745–52.
- Ghanayem NS, Berger S, Tweddell JS. Medical management of the failing Fontan. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 465–71.
- Weber HS. Incidence and predictors for the development of significant supradiaphragmatic decompressing venous collateral channels following creation of Fontan physiology. *Cardiol Young* 2001; 11: 289–94.
- Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, Murphy JD, Jacobs ML. Pulmonary AV malformations after superior cavopulmonary connection: resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 960–3.
- Gamillscheg A, Beitzke A, Stein JL, Rupitz M, Zobel G, Rigler B. Transcatheter coil occlusion of residual interatrial communications after Fontan procedure. *Heart* 1998; 80: 49–53.
- Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672–80.
- Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1063–73.
- Gersony WM. Fontan operation after 3 decades: what we have learned. *Circulation* 2008; 117: 13–5.
- d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 2007; 116 (11 Suppl): I157–64.
- Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 672–4.
- Silvilairat S, Cabalka AK, Cetta F, Grogan M, Hagler DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 262–8.
- Thacker D, Patel A, Dadds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 837–42.
- Kelly AM, Feldt RH, Driscoll DJ, Danielson GK. Use of heparin in the treatment of pro-

tein-losing enteropathy after fontan operation for complex congenital heart disease. Mayo Clin Proc 1998; 73: 777–9.

72. Do TB, Chu JM, Berdjis F, Anas NG. Fontan patient with plastic bronchitis treated successfully using aerosolized tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. Pediatr Cardiol 2009; 3: 352–5.

73. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Chrisant MR, Galantowicz ME, Lamour JM, Quaegebeur JM, Hsu DT. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2065–72.

74. La Gerche A, Gewillig M. What limits cardiac performance during exercise in normal

subjects and in healthy Fontan patients? Int J Pediatr 2010; 2010: 791291.

75. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, Miyazaki A, Takamuro M, Yamada O, et al. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1967–74.

76. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 933–9.

77. Stamm C, Friehs I, Mayer JE, Zurakowski D, Friedman JK, Moran AM, et al. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 28–41.

78. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, Mosca RS, Bove EL, Schork MA, Stetz SP, Cheatham JP, Kulik TJ. Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. J Pediatr 2000; 137: 646–52.

79. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Sollië KM, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. Heart 2006; 92: 1290–4.

80. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dys-

function in patients with single or systemic right ventricles. Circulation 2002; 105: 1189–94.

81. de Leval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 520–7.

82. Driscoll DJ. Long-term results of the Fontan operation. Pediatr Cardiol 2007; 28: 438–42.

83. Michielon G, Parisi F, Squitieri C, Carotti A, Gagliardi G, Pasquini L, Di Donato RM. Orthotopic heart transplantation for congenital heart disease: an alternative for high-risk fontan candidates? Circulation 2003; 108 (Suppl 1): II140–II149.



**LIVE
Cases**



5. Deutsche Kardiagnostik-Tage 2013

mit 6. Leipziger Symposium

Nichtinvasive Kardiovaskuläre Bildgebung

Herausforderungen und Grenzen der nicht-invasiven kardialen Bildgebung

21.–23. Februar 2013 • Herzzentrum Leipzig The Westin Leipzig

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM



Programm, Anmeldung und Abstracteinreichung unter www.kardiagnostik.de

Dreiländerkongress für kardiologische Rehabilitation

12. bis 13. Oktober 2012

Wien, Schloss Wilhelminenberg

Vorwort

Kardiologische Rehabilitation: Die Lücke zwischen Evidenz und Praxis

W. Benzer¹, R. Pokan²

¹Institut für Interventionelle Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch;

²Institut für Sportwissenschaft, Abteilung Sportphysiologie, Universität Wien

Mehr als die Hälfte aller Todesfälle in der industrialisierten Welt werden durch Herz-Kreislaufereignisse verursacht. Eine gut strukturierte und richtig angewandte kardiologische Rehabilitation ist in der Lage, lebensbedrohliche Wiederholungseignisse um ein Viertel zu senken und die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern.

Die Evidenz der kardiologischen Rehabilitation verankerte sich ursprünglich in insgesamt 4 Meta-Analysen mit über 30 randomisierten, kontrollierten Studien, durchgeführt an mehr als 5000 Patienten vornehmlich in den 1970er- und 1980er-Jahren [1–4]. An diesen Studien wird oft kritisiert, dass sie in der Zeit vor Einführung der Thrombolyse-therapie beim akuten Myokardinfarkt, der Koronarstents und der modernen medikamentösen Sekundärprävention nach Myokardinfarkt mit ACE-Hemmern und Statinen durchgeführt wurden. Eine neuere Meta-Analyse von 48 randomisierten Studien vornehmlich aus den 1990er- und 2000er-Jahren, durchgeführt an nahezu 9000 Patienten, konnte die Ergebnisse aus den älteren Studien trotz des zwischenzeitlichen Wandels in der medikamentösen, interventionellen und chirurgischen Therapie bei Patienten nach einem koronaren Ereignis neuerlich bestätigen. Diese im Jahr 2005 publizierte Meta-Analyse zeigte übereinstimmend mit den älteren Meta-Analysen in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6–69 Monaten ebenfalls eine geringere Gesamtmortalität (OR: 0,80; 95 %-CI: 0,68–0,93) und kardiale Mortalität (OR: 0,74; 95 %-CI: 0,61–0,96) von Patienten nach kardiologischer Rehabilitation im Vergleich zu jenen ohne kardiologische Rehabilitation [5]. Auch wurde in dieser Analyse im Gegensatz zu den vorausgegangenen Meta-Analysen ein zusätzlicher Trend zur Senkung der Wiederereignisrate bezogen auf tödlichen Herzinfarkt und neuerlich nötige Revaskularisationsmaßnahmen gefunden.

In einer Studie mit mehr als 600.000 Medicare-Patienten nach akutem Koronarsyndrom und perkutaner Koronarintervention oder koronarer Bypass-Operationen und anschließender

Teilnahme an einem kardiologischen Rehabilitationsprogramm wurde schon nach einem Jahr Verlaufskontrolle eine Gesamtmortalität von nur 2,2 % gegenüber 5,3 % für Nicht-Teilnehmer beobachtet. Dieser Mortalitätsunterschied konnte in der Rehabilitationsgruppe über weitere 5 Jahre aufrechterhalten werden. Die Mortalität der Teilnehmer erreichte zu diesem Zeitpunkt 16,3 % vs. 24,6 % bei den Nicht-Teilnehmern [6]. Diese Risikoreduktion ist größer oder gleich der Leistung der modernen Pharmakotherapie in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt und auch vergleichbar mit dem Benefit moderner Koronarinterventionen.

Eine weitere Studie von Medicare an mehr als 30.000 Patienten zeigt auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der kardiologischen Rehabilitation. Patienten, die an allen 36 angebotenen Rehabilitationseinheiten teilnahmen, hatten nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren ein 47 % geringeres Mortalitätsrisiko und ein 31 % geringeres Herzinfarktrisiko als Nicht-Teilnehmer. Bei jenen Patienten, die nur an 24 Einheiten teilnahmen, betrug die Risikoreduktion in Bezug auf Mortalität nur mehr 22 % und in Bezug auf Re-Infarkt nur mehr 23 % gegenüber Nicht-Teilnehmern. Jene mit lediglich 12 Einheiten hatten ebenfalls noch einen geringen Überlebensvorteil von 14 % und Ereignisvorteil von 12 % gegenüber den Nicht-Teilnehmern [7]. Diese Ergebnisse zeigen übereinstimmend mit früheren Analysen, dass die kardiologische Rehabilitation in der Lage ist, lebensbedrohliche Wiederholungseignisse um mehr als ein Viertel zu senken, wenn diese in strukturierten leitlinienkonformen Programmen erfolgt und die Patienten dazu motiviert werden, das gesamte Rehabilitationsprogramm durchzuhalten.

Die aktuellste Studie zur prognostischen Bedeutung von gut strukturierten und langfristig wirksamen kardiologischen Rehabilitationsmaßnahmen stammt aus Kanada und wurde erst im August 2012 veröffentlicht. Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie mit 5886 Patienten nach Koronarangiographie mit positivem Befund, denen die Teilnahme

an einem kardiologischen Rehabilitationsprogramm empfohlen wurde. Es wurde der Verlauf von 3 verschiedenen Subgruppen über 14 Jahre beobachtet. 2900 Patienten durchliefen das gesamte Rehabilitationsprogramm über eine Dauer von 3 Monaten, weitere 554 Personen hatten dieses begonnen, aber nicht abgeschlossen. Jene Patienten, die das komplette Rehabilitationsprogramm durchliefen, hatten das geringste Mortalitätsrisiko innerhalb der Nachbeobachtungszeit (HR 0,59; 95 %-CI: 0,49–0,70). Ein abgeschlossenes Rehabilitationsprogramm war auch mit der geringsten Rehospitalisationsrate verbunden (adj. HR 0,77; 95 %-CI: 0,71–0,84). Die höchste Mortalität und Rehospitalisationsrate wiesen jene Patienten auf, die gar nicht in ein Rehabilitationsprogramm aufgenommen worden waren. Die Verlaufsanalyse zeigte ein über den Beobachtungszeitraum stabiles Verhältnis zwischen der zeitlichen Dauer der Rehabilitationsmaßnahmen und dem Mortalitätsbenefit [8]. Folgend ihren Ergebnissen raten die Autoren zur Analyse der Hintergründe, warum Patienten nach einem dokumentierten kardialen Ereignis nicht in ein kardiologisches Rehabilitationsprogramm aufgenommen werden oder dieses frühzeitig abbrechen und dadurch einem langfristig höheren Mortalitätsrisiko bzw. einer höheren Wahrscheinlichkeit einer neuerlichen Spitalsbedürftigkeit ausgesetzt sind.

Die aktuellen Guidelines sowohl der ESC als auch der ACC/AHA geben der auf körperlichem Training basierenden kardiologischen Rehabilitation nach Myokardinfarkt eine Klasse-IB- bzw. -IC-Indikation. Dennoch werden in Österreich nur 30–50 % dieser Patienten in ein ambulantes oder stationäres kardiologisches Rehabilitationszentrum aufgenommen. Besonders gering ist der Anteil der Frauen. Nur knapp 2/3 der in ein kardiologisches Rehabilitationszentrum aufgenommenen Patienten schließen das ihnen verordnete Programm auch zur Gänze ab. Diese Zahlen machen deutlich, dass eine der wichtigsten evidenzbasierten Behandlungsmaßnahmen nach einem überlebten Herz-Kreislaufereignis noch nicht in ausreichendem Maße im Bewusstsein von Ärzten und Patienten, aber auch nicht im Gedankengut der Entscheidungsträger in den Sozial- und Pensionsversicherungen in Österreich vorhanden ist.

Der Dreiländerkongress für kardiologische Rehabilitation, der alle 2 Jahre alternierend in den 3 großen deutschsprachigen Ländern unter der jeweiligen Schirmherrschaft der natio-

nalen kardiologischen Gesellschaften ausgerichtet wird und in diesem Jahr in Wien stattfindet, soll unter dem Leitthema „Interdisziplinarität“ dazu beitragen, das Bewusstsein um die Vorteile der kardiologischen Rehabilitation nach einem Herz-Kreislaufereignis breiter zu verankern. Das Leitthema „Interdisziplinarität“ trägt auch der heutigen komplexen Situation Rechnung, in der zwar einerseits Spezialisierung eine hervorragende Patientenversorgung auf höchstem Niveau garantiert, andererseits aber breites Fachwissen für eine ganzheitliche Rehabilitation in vielen Bereichen fehlt, jedoch für die Sekundärprävention nach einem kardialen Ereignis unumgänglich ist. Da dieses breite Fachwissen in jedem Detail nicht mehr von einem einzelnen beziehungsweise einer Berufsgruppe beherrschbar ist, müssen sich fachübergreifend interdisziplinäre Teams bilden, um gemeinsam eine optimale Rehabilitation zu gewährleisten. Diese Entwicklung greift der Dreiländerkongress in Wien durch Einbindung verschiedener anderer Disziplinen aus der inneren Medizin aber auch der Pulmologie, sowie der Sportwissenschaft und der Psychologie auf.

Literatur:

1. Oldridge NB, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. JAMA 1988; 260: 945–50.
2. O'Connor GT, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989; 80: 234–44.
3. Jolliffe JA, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD001800.
4. Taylor 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.
5. Clark AM, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 2005; 143: 659–72.
6. Suaya JA, et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 25–33.
7. Hammill BG, et al. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. Circulation 2010; 121: 63–70.
8. Martin BJ, et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. Circulation 2012; 126: 677–87.

Korrespondenzadresse:

a.o. Univ. Prof. Dr. med. Rochus Pokan
 Institut für Sportwissenschaft
 Abteilung Sportphysiologie
 Universität Wien
 A-1150 Wien, Auf der Schmelz 6a
 E-Mail: rochus.pokan@univie.ac.at

Abstracts*

Personal Trainer Helps to Maintain Exercise Performance After Cardiac Rehabilitation

W. Benzer, C. Grimm Blenk, K. Schneller, M. Burtscher
Department of Interventional Cardiology, Academic Hospital, Feldkirch; Institute of Sports Sciences, University, Innsbruck

Background Enhancing and maintaining physical function is an important target of cardiac rehabilitation (CR). But patients who have completed their CR program show low rates of maintenance of exercise. The purpose of this study was to quantify the effect of a personal trainer offering maintenance of exercise to patients who completed their regular CR program.

Methods 38 patients with ischemic heart disease were enrolled into the study. All patients surpassed an exercise-based outpatient CR program for 6 months. After completion of their regular program patients were randomly assigned for further exercise support by a personal trainer or usual care. Physical exercise was offered by a personal trainer for additional 6 months. Physical performance was measured by ergospirometry using a bicycle stress test. Patient perception of functional capacity was measured using the MacNew health-related quality of life questionnaire.

Results From the 38 patients initially enrolled 29 (15 interventional, 14 control) could be followed until the final tests. At the end of the regular CR program physical performance of the interventional group was significantly higher than in the usual care group (EC 184 ± 44 watts vs 145 ± 39 watts; $p < 0.01$ and VO_2 27.8 ± 7.5 ml/kg/min vs 21.3 ± 2.9 ml/kg/min; $p < 0.05$). Exercise support by a personal trainer after completion of the regular CR program resulted in a significantly better maintenance of physical performance after 6 months (EC 185 ± 44 watts vs 132 ± 30 watts; $p < 0.01$ and VO_2 27.3 ± 5.5 ml/kg/min vs 20.2 ± 6.0 ml/kg/min; $p < 0.05$). Regarding the patients perception of physical functioning at the end of the regular CR program MacNew physical scores were slightly better in the interventional group than in the usual care (6.29 ± 0.50 vs 5.93 ± 0.78 ; $p = n. s.$). After 6 months of exercise support by a personal trainer MacNew physical scores became significantly higher in the interventional group compared with the usual care group (6.20 ± 0.56 vs 5.68 ± 1.12 ; $p < 0.05$).

Conclusion The results of this study demonstrate that after completion of a regular CR program further exercise support by a personal trainer leads to better maintenance of exercise performance and patient perception of physical functioning than usual care. Therefore after completion of a regular CR program long-term exercise support by qualified personal trainers should be offered to the patients.

Effects of Combined Resistance-Endurance Retraining of Cardiac Rehabilitation Patients on Cardiovascular Risk Factors after 15 Months Unsupervised

R. Berent, S. von Duvillard, S. Crouse, J. Niebauer, P. Schmid
Rehabilitationszentrum Austria, Bad Schallerbach

Background Aerobic endurance training and resistance training are key components of the international recommendations for cardiac rehabilitation (CR).

Purpose The purpose of this study was to document responses of cardiac patients performing combined resistance-endurance training after a cardiovascular event, to assess the effects of detraining in daily life after initial residential CR and whether the readmission to

CR and retraining achieved equal or exceeded the benefits gained at the end of the first CR.

Methods 83 consecutive patients were referred for CR for 26 ± 5 days. Readmission to second CR occurred 439 ± 231 days later. Patients underwent cycle ergometry tests and blood sampling at both admissions and discharges. Cycle ergometry exercise consisted of cycling, 6 times/week, walking for 45min 5 times/week at 60–70% of the individual maximal heart rate and resistance training 2 times/week.

Results Detraining results in unfavorable changes in cardiovascular fitness, and cardiovascular risk factors were negatively and significantly impacted after discharge from the first residential CR until readmission. Prescribed medication remained unchanged. All strength values of resistance exercises were reduced at readmission. However, both residential CR stays resulted in significant improvements in physical fitness and reduced cardiovascular disease risk status.

Conclusion Absence of supervision after the initial CR resulted in an increase in cardiovascular disease risk factors and decreases in physical fitness. However, retraining reduced these risk factors significantly at the end of readmission, and lost muscle strength and exercise capacity were regained (Fig. 1).

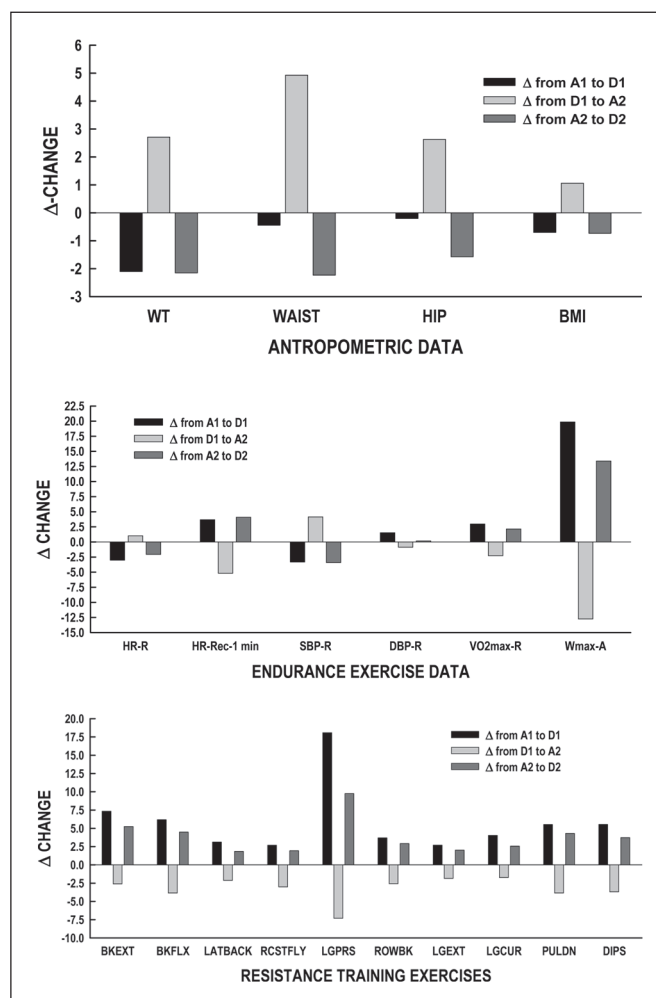


Figure 1. R. Berent et al. A1 indicates first entry to rehabilitation program; D1, first discharge from rehabilitation program; A2, second admission to rehabilitation program; D2, second discharge from rehabilitation program; EF, ejection fraction. There were no significant changes in prescribed medications over the course of the study.

* In alphabetischer Reihenfolge nach Erstautor.

Adverse Responses of Musculoskeletal System During 4 Weeks Resistance-Endurance Training in a Cardiovascular Rehabilitation Program

S. Gruber, M. Miehl, P. Schmid, R. Berent, C. Hofer, S. von Duvillard, M. Wonisch, R. Pokan

University of Vienna; Center for Cardiac Rehabilitation, Bad Schallerbach; Center for Cardiac Rehabilitation, St. Radegund

Purpose The aim of this study was to assess possible adverse effects of 4 weeks of cardiovascular rehabilitation (CR) program on musculoskeletal system.

Methods 995 patients (204 women, age 65 yrs and 791 men, age 62 yrs) completed a combined resistance-endurance training consisting of 5 ± 2 resistance training sessions (50% of one repetition maximum, 2–3 sets of 12–15 repetitions each, using 10 different muscle groups) and 15 ± 4 endurance training-sessions [(50–60% of maximal leg power (Pmax)] on cycle ergometer lasting 10–18 minutes per training session.

Results As result of training, 55 (5.5%) of patients had adverse effects 42 (4.2%) were associated with skeletal and 13 (1.3%) with muscular-system and 2 additional adverse effects were associated with 2 (0.2%) injuries during CR. Statins were prescribed to 770 (77%) of 995 patients at entry and 849 (85%) at discharge. Nine (69%) of 13 patients with adverse effects on muscular-system took statins at entry and 11 (85%) at discharge from the CR program.

Conclusions Our findings suggest that the musculoskeletal system does not limit the performance of cardiac patients engaging in resistance-endurance exercise and prescribed resistance training in combination with endurance training appears to be a safe adjunct component of CR.

Physische Belastung, Blutlaktat-Konzentration und Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen bei Herzpatienten

J. M. Kröpfl, G. Tschakert, I. Stelzer, W. Müller, P. Hofmann
Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Medizinische Universität Graz; Institut für Sportwissenschaften, Universität Graz

Hintergrund Hämatopoetische Stammzellmobilisation ist in ihrer Komplexität noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur werden als mögliche Triggermechanismen sowohl die interne Erhöhung von Wachstumshormonen oder Chemokinen als auch externe Einflüsse wie Hypoxie oder physische Belastung genannt. Körperliches Training ist ein integraler Bestandteil kardiologischer Rehabilitation. Eine mögliche Wirkung von Trainingsbelastungen könnte eine erhöhte Konzentration an hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) im peripheren Blut sein.

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von verschiedenen hohen Blutlaktat- (La-) Konzentrationen auf die Anzahl der HSZ im peri-

peren Blut von Patienten in einem kardialen Rehabilitations-training zu untersuchen.

Methoden 7 Patienten ($63,4 \pm 7,0$ Jahre) wurden 2–3 unterschiedlichen ($n = 18$) und aus 4 Möglichkeiten randomisiert ausgewählten Belastungstests unterzogen (Ergometrie, Dauerbelastung, Intervallbelastungen mit kurzen oder langen Belastungsintervallen), wobei die verschiedenen Belastungstests zu einer unterschiedlichen La-Konzentrationen führten. Blut wurde aus der Ellenbeuge vor und direkt nach der jeweiligen Belastung entnommen. Die Anzahl an HSZ zu diesen Zeitpunkten im peripheren Blut wurde mittels Durchfluss-Zytometrie untersucht (CD34+/CD45+). Die La-Konzentration wurde aus dem Kapillarblut am Ohr bestimmt (Biosen S-Line, EKF-Diagnostik).

Resultate Es wurde unabhängig von der Belastungsart eine signifikant positive Korrelation ($r = 0,63$; $p < 0,01$; **Abb. 2**) zwischen dem Anstieg der HSZ im peripheren Blut (Delta HSZ) und der normierten maximalen La-Konzentrationen gefunden.

Schlussfolgerung Eine erhöhte Blutlaktat-Konzentration unterstützt die Zunahme von HSZ im peripheren Blut, möglicherweise durch eine vermehrte Ausschüttung von Progenitor-Zellen aus dem Knochenmark.

Cardiovascular Complications During Combined Resistance-Endurance Training of a 4 Weeks Cardiac Rehabilitation Program

M. Miehl, S. Gruber, P. Schmid, R. Berent, C. Hofer, S. von Duvillard, M. Wonisch, R. Pokan

University of Vienna; Center for Cardiac Rehabilitation, Bad Schallerbach, Center for Cardiac Rehabilitation, St. Radegund

Purpose The purpose of this study was to examine adverse cardiovascular events that occurred as a result of combined resistance-endurance training sessions in a cardiac residential rehabilitation (CR) program.

Methods 995 patients (204 women, age 65 yrs and 791 men, age 62 yrs) completed a combined resistance-endurance training consisting of 5 ± 2 resistance training-sessions (50% of the one repetition maximum, 2–3 sets of 12–15 repetitions each, engaging 10 different muscle groups) and 15 ± 4 endurance training-sessions consisting of 50–60% of maximal leg power (Pmax) on cycle ergometer, lasting 10–18 minutes per training session.

Results 28 patients exhibited adverse effects associated with training sessions (4 hypoglycemia and 24 cardiovascular complications). Of those, 9 presented hypertension, 11 hypotension, 2 atrial fibrillation, 1 angina pectoris, 1 bradycardia and 16 further adverse effects that were not directly connected to training sessions (5 acute respiratory illnesses and/or influenza infections, 4 angiography, 3 vertigo, 2 diarrhea, 1 pleural effusion, 1 venous patch).

Conclusions Our findings suggest that the cardiovascular system does not appear to be contraindicated for prescribing a combined resistance-endurance training in CR programs and should serve as an adjunct and safe component of tertiary prevention.

Evaluierung der ambulanten pneumologischen Rehabilitation der Phase 2 über einen Zeitraum von 2 Jahren (2010–2012)

N. Mürzl, J. Eckmayr, M. Steinmaurer, H. Feizelmeier, B. Eber
Institut für Präventiv- und Rehabilitationsmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Hintergrund Die Rehabilitation von Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen erfolgt in Österreich hauptsächlich in stationären Einrichtungen. Die ambulante Therapieform der Phase 2 mit anschließender Phase 3 stellt für Lungenpatienten eine völlig neue Behandlungsstruktur dar.

Ziel Nachweis der Wirksamkeit der ambulanten pneumologischen Rehabilitation der Phase 2 zur Sicherstellung der geforderten Qualitätskriterien der SV-Träger.

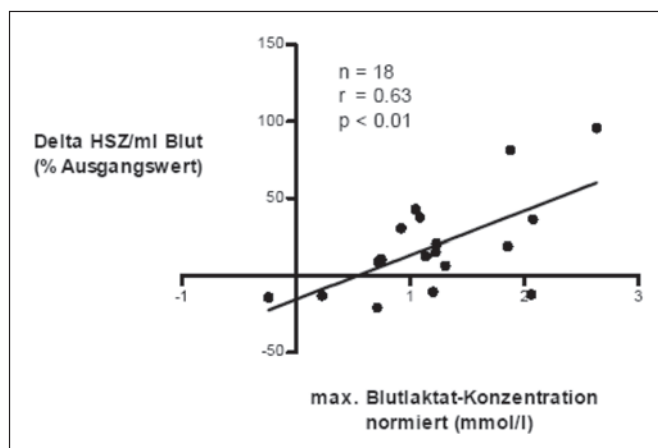


Abbildung 2. J. M. Kröpfl et al. Resultate.

Methode Es wurden die Daten der Patienten (n = 55) analysiert, welche im Zeitraum von 1.4.2010 bis 31.3.2012 eine ambulante pneumologische Rehabilitation der Phase 2 im Institut für Präventiv- und Rehabilitationsmedizin – Lunge Vital Wels – absolviert haben.

Ergebnisse Die Leistungsfähigkeit (in % des tabellarischen Sollwertes kurz „TSW“) stieg durchschnittlich um 12,5 %, die Wegstrecke beim 6 MWT wurde um 15% und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) um 1 ml/kg/min gesteigert. Bei der Ermittlung der Lebensqualität mittels SGQR wurde eine Reduktion des Scores von 4,5 Punkten erreicht. Die Parameter beim Atemmuskeltraining mittels Respifit S zeigten beim Krafttraining eine Steigerung um 30 % und beim Ausdauertraining eine Steigerung um 35 % zum Ausgangswert.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung Die ambulante pneumologische Rehabilitation an unserem Institut konnte in der Phase 2 das gesetzte Ziel klar erreichen. Sie bietet eine sinnvolle Ergänzung zum Netz der stationären Einrichtungen und ermöglicht auch jenen Patienten diese Behandlung, denen aus beruflichen oder privaten Gründen ein stationärer Aufenthalt im Ausmaß von 3–4 Wochen nicht möglich ist.

Dauerhafte Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die ambulante kardiologische Rehabilitation in Österreich

J. Niebauer, K. Mayr, H. Harpf, A. Philippi, E. Huber, G. Zenker, B. Eber, M. Wonisch, R. Pokan, W. Benzer

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; Cardiomed – Ambulante kardiologische Rehabilitation, Krankenhaus Institut für Bewegungstherapie Graz; Reha-Sport-Institut Feldkirch; Ambulatorium Nord Salzburg; Physikalisches Ambulatorium der Stadtwerke Bruck a. d. Mur; Institut für Präventiv- und Rehabilitationsmedizin Cardio Vital Wels; Hansa Privatklinikum Graz; Institut für Sportwissenschaften, Universität Wien; Institut für Interventionelle Kardiologie, LKH Feldkirch

Ziel Es war Ziel dieser Studie, die Wirksamkeit der ambulanten kardiologischen Rehabilitation Phase II und Phase III nach dem Modell der Arbeitsgemeinschaft für ambulante kardiologische Rehabilitation (AGAKAR), folgend den Guidelines der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG), zu untersuchen.

Methodik Alle Ambulatorien, die Vertragspartner der Österreichischen Sozialversicherungen sind, gaben die Daten aller Patienten, die zwischen 1.1.2009 und 30.11.2011 eine ambulante kardiologische Rehabilitation der Phase II und III abschlossen, prospektiv in eine web-basierte Datenbank ein.

Ergebnisse Es gelangten für die Phase II 1432 und für die Phase III 1390 vollständige Datensätze zur Auswertung. Während der Phase II verbesserten sich die Patienten um $20,56 \pm 27,72$ Watt, erreichten 85,9 % einen systolischen Blutdruck von < 140 mmHg, 66,8 % ein LDL < 100 mg/dl, 70,0 % Triglyzeride < 150 mg/dl und bei den Männer 60,8 % einen Bauchumfang < 102 cm. Am Ende der Phase III wurden die Zielwerte von einem noch größeren Teil der Patienten erreicht, wobei die Ergebnisse dann am besten waren, wenn der Phase III eine ambulante, anstelle einer stationären Phase II vorausging. Auch nahmen Ängstlichkeit und Depression im Laufe der Phase II und III ab und verbesserte sich die Lebensqualität.

Schlussfolgerung Diese Daten beweisen einmal mehr und in dieser speziellen Ergebnisanalyse erstmals auch für Österreich die Wirksamkeit und Nachhaltigkeit der ambulanten kardiologischen Rehabilitation der Phase II und III nach dem Modell der AGAKAR und folgend den Guidelines der ÖKG. Diese Ergebnisse sollten dazu Anlass geben, die in Österreich praktizierte, evidenzbasierte und leitlinienkonforme ambulante Rehabilitation lückenlos, flächendeckend, berufsbegleitend und wohnortnah anzubieten und nicht mehr nur auf wenige Zentren zu beschränken.

Ambulatory Cardiac Rehabilitation Improves Pulsatile Arterial Hemodynamics – a Pilot Trial

M. Pfob, N. Mürzl, B. Eber, B. Müller, T. Weber
Cardio Vital, PKA, Wels

Introduction In patients with coronary artery disease (CAD), both arterial stiffness and wave reflections are increased and predict unfavourable cardiovascular events. Cardiac rehabilitation has the goal to reduce risk factors and slow the progression of the disease.

Aim The aim of the study was to prospectively determine the impact of a 5-weeks ambulatory cardiac rehabilitation program on pulsatile hemodynamics.

Methods Male patients following coronary interventions, bypass surgery or acute coronary syndromes underwent exercise training (35 minutes aerobic exercise at 50–70% of heart rate reserve 3x/week) and resistance training 2x/week. Before and after the program, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and wave reflections (Augmentation Index corrected for heart rate $75 = A_{Ix@75}$) were measured, using applanation tonometry and a transfer function (SphygmoCor system). Exercise capacity was assessed with an incremental cycle ergometer protocol.

Results 24 men (mean age 57 years) participated in the study. Following the intervention, brachial systolic blood pressure tended to decrease from 136.8 (SD 17.3) to 133.3 (SD 10.1) mmHg ($p = 0.328$). Brachial diastolic blood pressure changed from 82.7 (SD 8.3) to 79.2 (SD 6.9) mmHg ($p = 0.134$). Exercise capacity improved significantly from 154.2 (SD 31.1) to 168.5 (SD 31.9) Watt ($p < 0.0001$). Cf-PWV decreased significantly from 8.7 (SD 1.7) to

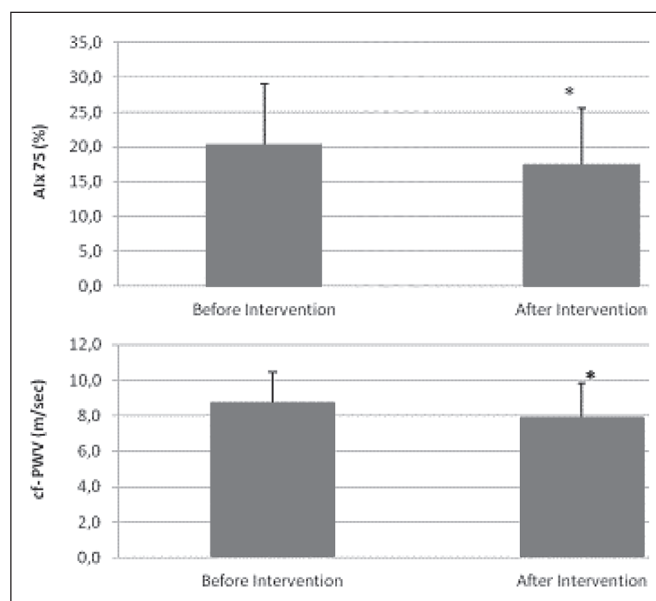


Figure 3. M. Pfob et al. Finally, exercise capacity was inversely and significantly related to cf-PWV ($r = -0.344$; $p < 0.05$) and $A_{Ix@75}$ ($r = -0.603$; $p < 0.0001$).

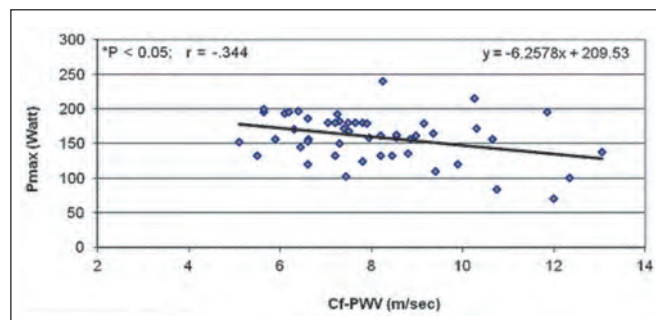


Figure 4. M. Pfob et al. Association between arterial stiffness (cf-PWV) and exercise capacity; cf-PWV, carotid femoral pulse wave velocity; P_{max} , exercise work capacity.

7.9 (SD 1.9) m/sec ($p < 0.05$), and $AIx@75$ decreased significantly from 20.4 (SD 8.7) to 17.5 (SD 8.1) ($p < 0.05$) (Fig. 3, 4).

Conclusion A structured ambulatory rehabilitation program improves pulsatile hemodynamics in CAD patients and may, thus, improve prognosis.

Aerobic Exercise Modulates Platelet Function in Young Female Smokers

W. Schmid, A. Assinger, C. Schloegl, K. Ruetzler, D. Hutschala, S. von Duvillard, R. Pokan, I. Volf

Department of Anesthesiology, General Intensive Care and Pain Medicine, Division of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia and Intensive Care; Institute of Physiology, Center for Physiology and Pharmacology, Medical University of Vienna, Austria; Department of Physical Performance, Norwegian University of Sport Sciences, Oslo, Norway; Institute of Sport Sciences, University of Vienna, Austria

Introduction Current literature provides compelling evidence that platelets and their reactivity play a key role in the development of cardiovascular disease (CVD), as stimulated platelets are causally involved in the onset of inflammatory reactions. Since cigarette smoking affects platelet function we tested the hypothesis that aerobic endurance training can normalize platelet function in cigarette smokers.

Methods Cardiorespiratory fitness and platelet function were examined in sedentary smoking (at least 15 cigarettes daily during the last 3 years) but otherwise healthy young women before and after aerobic endurance training.

Results 12 women (age: 22 ± 2 years, 21 ± 3 kg/m² BMI) completed the study while 4 subjects dropped out during the first week of aerobic endurance training. Training activity consisted of 40–60 min of aerobic training 3 times a week. Smoking habits remained unaltered during the study. After 12 weeks of training, basal expression of the pro-inflammatory molecule P-selectin was significantly decreased ($p < 0.05$) on the platelet surface and platelet adhesion to a thrombogenic surface under high shear was reduced. Moreover, exercise training resulted in increased platelet sensitivity towards prostaglandin E₁, an important inhibitor of platelet function.

Conclusion Results of our study suggest that aerobic exercise training reduces platelet activation in young female smokers by inhibiting basal platelet function and enhancing responsiveness to inhibitory mediators. Therefore, aerobic endurance training appears to exert beneficial effects on platelet function in young women who smoke cigarettes and a subsequent reduction in risk for CVD.

Methodische Aspekte aerober hochintensiver Intervallbelastungen in der ambulanten kardialen Rehabilitation

G. Tschakert, J. Kröpfel, H. Traninger, H. Harpf, P. Hofmann
Institut für Sportwissenschaften, Universität Graz

Hintergrund Aerobe hochintensive Intervallbelastungen stellen eine effektive Trainingsintervention bei Herzpatienten dar. Die opti-

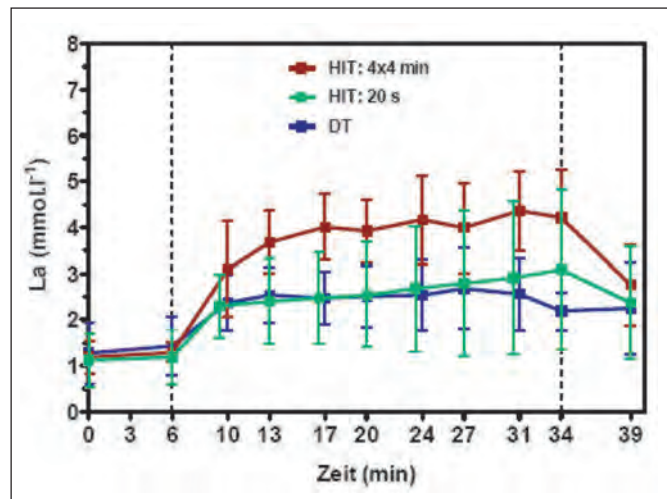


Abbildung 5: G. Tschakert et al. Resultate.

male Belastungsvorgabe aerober Intervallbelastungen in der kardialen Rehabilitation ist aber unklar. Ziel der Studie war es, die akuten metabolischen und kardiorespiratorischen Reaktionen auf moderate kontinuierliche Dauertests (DT) und auf aerobe hochintensive Intervalltests (HIT) mit langen bzw. kurzen Belastungsphasen zu vergleichen.

Methodik Vier mit Betablockern behandelte Patienten (eine Frau, 3 Männer; Alter: $66,3 \pm 6,1$ Jahre; Größe: $170,5 \pm 1,7$ cm; Gewicht: $80,5 \pm 10,0$ kg) aus der Phase III der ambulanten kardialen Rehabilitation nahmen an dieser Studie teil. Nach einem symptomlimitierten Ausbelastungs-Stufentest (ST: 10 W, $10 \text{ W} \times \text{min}^{-1}$) führten die Probanden 3 unterschiedliche Belastungstests mit gleicher mittlerer Belastung ($P_{\text{mean}} = 20\%$ unter LTP2) durch:

1. HIT mit langen Belastungsphasen: Dauer der Belastungsphasen (t_{peak}): 4 min; Belastungsintensität (P_{peak}): P bei 85 % der HF_{max} aus ST; Dauer der Erholungsphasen (t_{rec}): 3 min; Erholungsintensität (P_{rec}) wurde berechnet
2. HIT mit kurzen Belastungsphasen: $t_{\text{peak}} = 20 \text{ s}$; $P_{\text{peak}} = P_{\text{max}}$ aus ST; $P_{\text{rec}} = 10\%$ unter LTP1; t_{rec} wurde berechnet
3. DT mit einer Zielbelastung, die der P_{mean} der beiden HIT entspricht. Die Berechnungsformel für HIT lautete: $P_{\text{mean}} = (P_{\text{peak}} \times t_{\text{peak}} + P_{\text{rec}} \times t_{\text{rec}}) / (t_{\text{peak}} + t_{\text{rec}})$. Alle Belastungstests dauerten 28 min. Sie wurden in zufälliger Reihenfolge mit einer Pause von zumindest 2 Tagen zwischen den Tests durchgeführt.

Resultate La war bei den langen HIT tendenziell höher als bei den kurzen HIT ($4,0 \pm 0,8$ vs. $2,6 \pm 1,2$ mmol $\times \text{l}^{-1}$; $p = 0,062$) und signifikant höher als bei DT ($2,5 \pm 0,6$ mmol $\times \text{l}^{-1}$; $p < 0,05$). Lange HIT zeigten auch tendenziell höhere Peak-Blutlaktat-Konzentrationen als kurze HIT und DT ($4,4 \pm 0,8$ vs. $3,2 \pm 1,6$ und $2,8 \pm 0,8$ mmol $\times \text{l}^{-1}$). HF_{peak} (lange HIT: $127,0 \pm 24,9$; kurze HIT: $120,8 \pm 29,1$; DT: $117,5 \pm 25,7$ S $\times \text{min}^{-1}$) und $VO_{2\text{peak}}$ ($1,8 \pm 0,4$; $1,5 \pm 0,2$; $1,6 \pm 0,2$ l $\times \text{min}^{-1}$) waren bei den langen HIT tendenziell höher als bei den kurzen HIT und DT (Abb. 5).

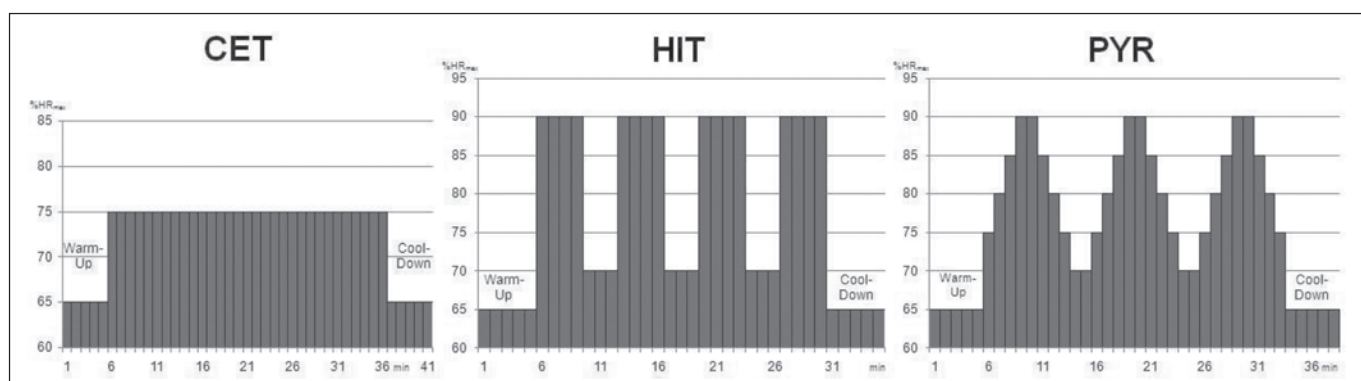


Figure 6. M. Tschentscher et al. Training protocols.

Schlussfolgerungen Aerobe HIT mit kurzer t_{peak} verursachen trotz höherer P_{peak} geringere metabolische Beanspruchungen und niedrigere kardiorespiratorische Peak-Reaktionen als HIT mit langer t_{peak} und scheinen daher auch mit geringeren gesundheitlichen Risiken verbunden zu sein. Welche Trainingsadaptionen durch die kurzen aeroben hochintensiven Intervallbelastungen erzielt werden können, muss in randomisierten kontrollierten Studien noch überprüft werden.

Endurance Training in Cardiac Rehabilitation: Which Protocol is the Most Effective?

M. Tschentscher, J. Eichinger, A. Egger, U. Haller, J. Niebauer
Universitätsinstitut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Introduction Endurance training is a key component of cardiac secondary prevention. Studies of our and other groups, have shown that regular exercise training positively affects exercise capacity, quality of life, endothelial function, morbidity, rehospitalization as well as cardiac and all-cause mortality. Today, endurance training is an evident part of cardiac rehabilitation. During the past decades different endurance training protocols and their advantages for patients have been studied. It was the aim of this ongoing randomized study to compare the effects of three different endurance training protocols on exercise capacity in cardiac patients.

Methods This prospective, randomized study examined which of the following isocaloric training protocols have similar or even better effects on individual exercise capacity in cardiac patients: Continuous endurance training (CET), high-intensity interval training (HIT) or pyramid training (PYR; see Table 1 and Figure 6). Training was performed for 6 weeks on cycle ergometers on 2-non-consecutive days per week in 18 sessions. Primary endpoint was physical work capacity (Watt) during maximal cycle ergometry.

Results 27 of 30 patients (CET n = 8; HIT n = 10; PYR n = 9) finished the intervention. All protocols led to a significant increase (*p < 0.001) of individual exercise capacity (begin vs. end: CET: 140W vs. 169W; HIT: 140W vs. 175W; PYR: 141W vs. 179W; Fig. 7) without significant differences between protocols.

Discussion The interim results of this ongoing study showed a significant improvement in physical work capacity to a similar extend in

Table 1. M. Tschentscher et al. Training protocols

Protocol	Duration of session	Intensity	Load
CET (n = 10)	31 min	65–75% HR _{max}	Aerobic
HIT (n = 10)	Interval: 4 x 4 min Recovery: 3 x 3 min Total: 25 min	Interval: 85–95% HR _{max} Recovery: 60–70% HR _{max}	Anaerobic; fast lactate accumulation and degradation
PYR (n = 10)	Pyramid: 3 x 8 min Recovery: 2 x 2 min Total: 28 min	Pyramid: 65–95% HR _{max} Recovery: 60–70 % HR _{max}	Anaerobic; slow lactate accumulation and degradation

CET: continuous endurance training; HIT: high-intensity interval training; PYR: pyramid training; HR_{max}: maximal heart frequency

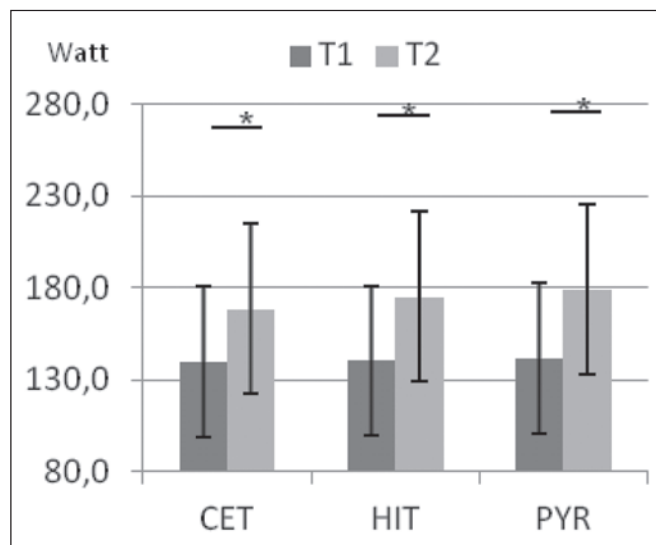


Figure 7. M. Tschentscher et al. Performance increase.

all three training groups. If these results can be confirmed at the closing of the study, exercise training could be even more individualized and thus tailored to the specific preferences and needs of patients, which might have a positive impact on patients' compliance.

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 Sprühstößen). Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Echokardiographie aktuell: Notfallechokardiographie – Der subkostale Vierkammerblick

W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz West

A11036
Softlink

■ Einleitung

Von einer echokardiographischen Standarduntersuchung wird eine komplette Evaluierung sämtlicher kardialer Strukturen und Funktionen gefordert. Dazu werden nicht nur alle Schallfenster und die entsprechenden Schnitte, sondern auch alle verfügbaren Techniken herangezogen. Der Untersucher muss über spezielle Kenntnisse der Echokardiographie verfügen, der Patient sollte in der Lage sein, z. B. eine Linksseitenlage einzunehmen oder bestimmte Atemmanöver auszuführen und nicht zuletzt muss ausreichend Zeit (laut Empfehlung der European Association of Echocardiography zumindest 30 Minuten) zur Verfügung stehen.

Nachdem diese Voraussetzungen in einer Notfallsituation nicht erfüllt sind, stellen sich an die Notfallechokardiographie (oder fokussierten Echokardiographie) andere Anforderungen:

- Die Untersuchung muss möglichst rasch, das heißt ohne Verzögerung dringend notwendiger therapeutischer oder (sonstiger) diagnostischer Maßnahmen, vorgenommen werden.
- Die Untersuchung muss am Patienten in Rückenlage, gegebenenfalls unter Beatmungs- oder Reanimationsbedingungen, durchführbar sein.
- Die Untersuchung muss von Notfallmedizinern ohne exzessive Spezialkenntnisse in der Echokardiographie durchgeführt und interpretiert werden können.
- Die Fragestellung muss auf einige wesentliche Informationen (Herzaktion ja/nein, globale Linksventrikelfunktion, Zeichen einer Rechtsherzbelastung, Perikarderguss) beschränkt werden.

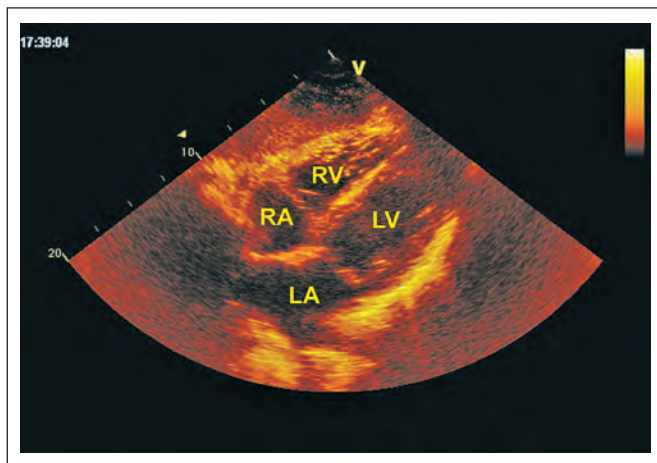


Abbildung 1: Normaler subkostaler Vierkammerblick (LV: = linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof).

■ Der subkostale Vierkammerblick

Aufgrund des oben beschriebenen Anforderungsprofils bieten sich in der Notfallechokardiographie das subkostale Schallfenster und insbesondere der subkostale Vierkammerblick an. Die Durchführung erfolgt in Rückenlage des Patienten, der Schallkopf wird unterhalb des Xyphoid aufgesetzt, die Schallebene wird flach in Richtung der linken Schulter gehalten. Bei optimaler Sektorbreite und -tiefe kommen der linke und rechte Ventrikel sowie beide Vorhöfe zur Darstellung (Abb. 1). Bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers kann der subkostale Vierkammerblick durch die Querschnitte (linker/rechter Ventrikel, große Gefäße, Einmündung der Vena cava inferior) ergänzt werden.

Folgende Beispiele sollen die Bedeutung des subkostalen Vierkammerblicks in Notfallsituationen unterstreichen.

Beispiel 1

Ein 45-jähriger Patient wird nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation nach Kammerflimmern auf der Intensivstation aufgenommen. Es liegen eine Sinustachykardie mit Linksschenkelblock sowie eine hypotensive Kreislagsituation (trotz Noradrenalinperfusor) vor. Vor der akuten Koronarangiographie wird eine orientierende Echokardiographie vorgenommen. Es kommt ein dilatierter linker Ventrikel mit hochgradig reduzierter globaler Pumpfunktion zur Darstellung. Die in diesem Schnitt einsehbaren septalen und anterolateralen Segmente sind diffus hypokinetisch (Abb. 2). Das Hauptproblem des Patienten, nämlich die schlechte linksventrikuläre Funktion, kann mit einem einzigen Schnitt identifiziert werden. In weiterer Folge wird eine wirksame koro-

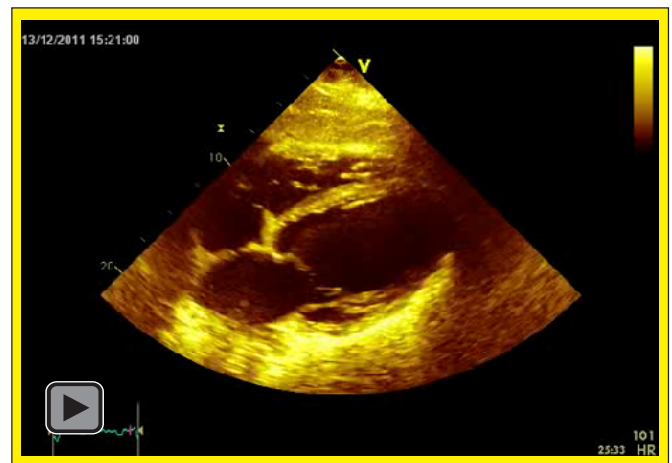


Abbildung 2: Subkostaler Vierkammerblick bei Kardiomyopathie. Dilatation und reduzierte systolische Funktion des linken Ventrikels. Der rechte Ventrikel ist zwar schmal, weist aber bei genauer Betrachtung ebenfalls eine reduzierte systolische Funktion auf (LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel).

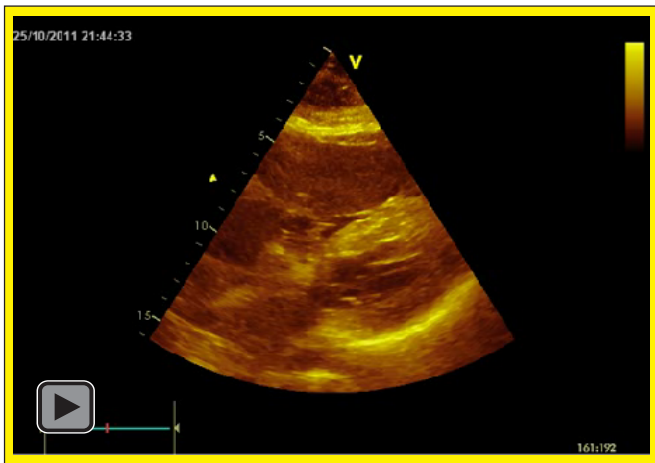


Abbildung 3: Subkostaler Vierkammerblick bei akuter Rechtsherzbelastung. Ausgeprägte Dilatation des rechten Ventrikels (vor allem im Verhältnis zum linken Ventrikel) mit reduzierter Pumpfunktion (LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel).

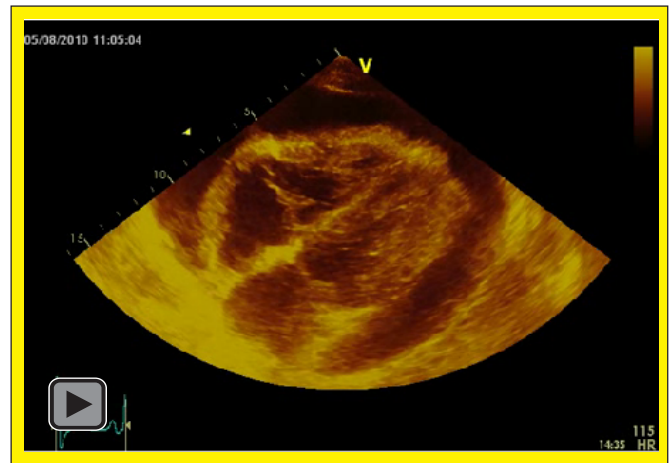


Abbildung 4: Subkostaler Vierkammerblick bei ausgeprägtem Perikarderguss („swinging heart“) (LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof; PE: Perikarderguss).

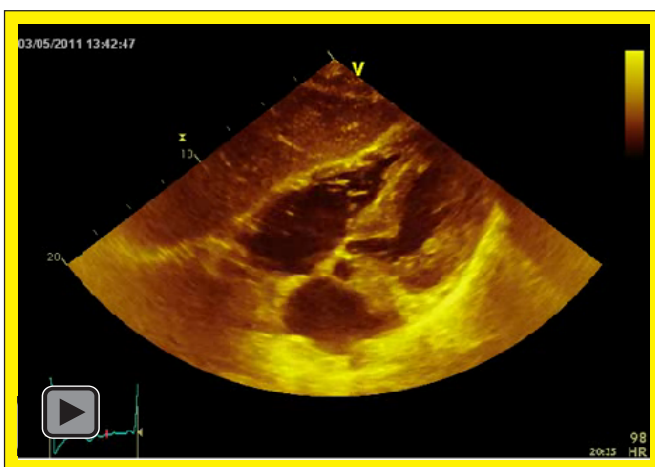


Abbildung 5: Subkostaler Vier- (Fünf-)kammerblick bei Endokarditis der Aortenklappe (Pfeil) (LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; AV: Aortenklappe).

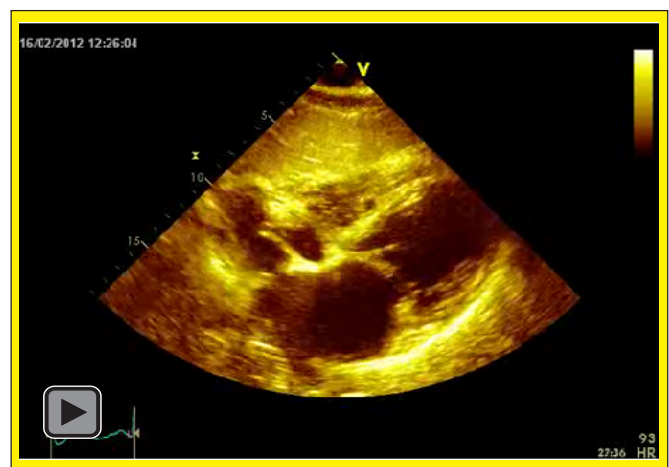


Abbildung 6: Subkostaler Vierkammerblick bei „flail leaflet“ des posterioren Mitralsegels (Pfeil) (LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; MV: Mitralklappe).

nare Herzerkrankung angiographisch ausgeschlossen und letztlich eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert. Der Patient erhält eine entsprechende medikamentöse Therapie sowie ein ICD/CRT-System.

Beispiel 2

Eine 83-jährige Patientin wird wegen zunehmender Dyspnoe in der Notaufnahme vorgestellt. Im EKG findet sich ein SR 90/min, Linkstyp mit unauffälligem Verlauf, die Herzfermente sind negativ, der D-Dimer-Test ist deutlich erhöht. Noch während der Erstversorgung verschlechtert sich die respiratorische und hämodynamische Situation, es wird eine Notfall-echokardiographie durchgeführt. Diese zeigt eine massive Dilatation und eine deutlich reduzierte Funktion des rechten Ventrikels (Abb 3). Der linke Ventrikel ist klein und hyperkontraktile. In Zusammenschau der Anamnese, der Laborwerte und der Echokardiographie wird die Diagnose einer akuten Pulmonalarterienembolie gestellt. Es wird eine Lysetherapie vorgenommen, welche zu einer dramatischen Besserung der Beschwerden führt. Die Patientin kann nach 12 Tagen stationärer Behandlung beschwerdefrei entlassen werden. Das Beispiel zeigt, dass eine Pulmonalarterienembolie mit einer (einfachen) subkostalen Echokardiographie (zumindest bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit) diagnostiziert werden kann. Vor allem bei instabilen Patienten kann auf weitere diagnostische

Maßnahmen (z. B. PAE-CT) durchaus verzichtet und eine Lysetherapie veranlasst werden.

Beispiel 2

Ein 65-jähriger Patient steht aufgrund einer unklaren Expansion im Bereich des linken Hilus in ambulanter Abklärung. Ein häuslicher Kollaps führt zur stationären Aufnahme. Im EKG liegt ein SR 95/min mit einem Linkstyp und unauffälligen Endstrecken vor. Im Labor finden sich erhöhte Entzündungsparameter. Aufgrund der hypotensiven Kreislagsituation wird eine fokussierte Echokardiographie veranlasst. Im subkostalen Vierkammerblick ist die „Blickdiagnose“ eines ausgeprägten Perikardergusses möglich (Abb. 4). Es liegt ein „swinging heart“ mit diastolischer Kompression des rechten Ventrikels als Hinweis auf die Wirksamkeit des Perikardergusses im Sinne einer Tamponade vor. Es wird eine Perikardpunktion (1200 ml hämorrhagisches Punktat) vorgenommen und die Akutsituation damit beherrscht. Letztlich wird ein bronchiales Adenokarzinom (T4 N3 M1a) diagnostiziert.

Kommentar

In Notfallsituationen können mit einer subkostalen fokussierten Echokardiographie auf einfache Weise wichtige Informationen erhoben werden. Vor allem der subkostale Vierkam-

merblick sollte von jedem Notfallmediziner beherrscht werden. Eine der Hauptlimitationen der fokussierten Echokardiographie ist die exakte Beurteilung der Klappenfunktion. In einigen wenigen Fällen lässt sich auch von subkostal eine Klappenerkrankung, beispielsweise eine Endokarditis (Abb. 5) oder ein „flail leaflet“ (Abb. 6), diagnostizieren. Aufgrund der eingeschränkten Information der Notfallechokardiographie wird in der Regel in weiterer Folge eine standardisierte

Untersuchung durch einen erfahrenen Kardiologen/Internisten notwendig sein.

Korrespondenzadresse:

DeptL 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/A11036 oder
mittels Eingabe von A11036 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**

Fachkurzinformation zum Insetat auf der gegenüberliegenden Seite

Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten. Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: – bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels – bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem – Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft – bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall – bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere) – bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten – bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer und Kalziumkanalblocker; ATC-Code: C09BB06. **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A., Gran Vía de Carlos III, 94. 08028 – Barcelona (Spanien). **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2011. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



*dual & stoffwechselneutral
ins Blutdruckziel* 

Cenipres®
1 Tablette täglich  gegen Hypertonie



 Gebro Pharma

EKG-Beispiel: Letales EKG bei einem Patienten mit implantiertem Cardioverter und Defibrillator (ICD)

T. Michalski¹, G. Fritsch², A. Franz²

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

Bei ICD-Implantaten kommt es bei Notärzten immer wieder zu Missverständnissen bei der EKG-Interpretation. Da es sich oft um ein interdisziplinäres Ärzteteam handelt, ist vielen Kollegen nicht bewusst, dass mit der Kardioversions- und Defibrillationsmöglichkeit gleichzeitig noch eine Schrittmacher- (SM-) Funktion besteht. So kam es in diesem Fall bei einem ICD-Patienten aufgrund des Monitor-Bildes nach ausführlichen Reanimationsmaßnahmen und fehlender Zirkulation bei der Notarztkollegin zu einer Unsicherheit, ob nicht doch noch ein Erfolg eingetreten sei.

Wir sehen im Notarzt-EKG eine SM-induzierte elektromechanische Dissoziation, die bei dem abschließenden Todesfeststellungs-EKG unbeantwortet bleibt (reine SM-Spikes).

Korrespondenzadresse:

Ltd. OA Dr. Thomas Michalski
Zentrale Notaufnahme
Universitätsklinikum Salzburg
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: t.michalski@salk.at

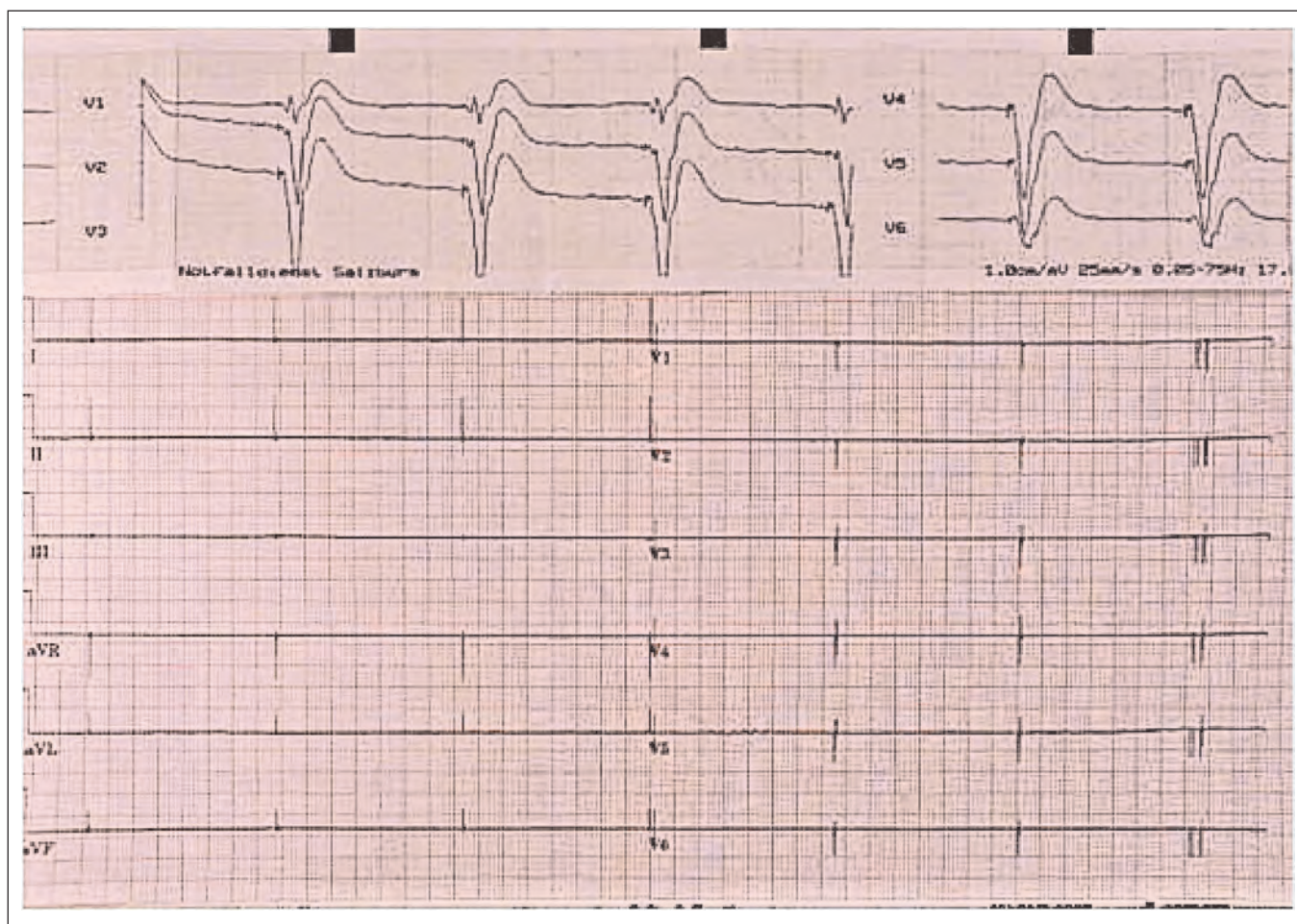


Abbildung 1: Notarzt-EKG-Streifen mit ICD-Schrittmacher-induzierter Repolarisation, darunter identische Schrittmacher-Stimulation ohne Repolarisation.

OCT-Corner: Remodelling

C. Gangl, G. Delle-Karth

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

Anamnese

Ein 55-jähriger kardial beschwerdefreier Patient wird zu einer studienassoziierten Kontroll-Herzkatheter-Untersuchung stationär aufgenommen. Als Risikofaktoren bestehen: Z. n. Nikotinabusus, arterielle Hypertonie sowie Hyperlipidämie. Die medikamentöse Therapie besteht aus: Plavix 75 mg, Thrombo-ASS 100 mg, Ramipril 5 mg, Nebivolol 7,25 mg, Lescol 80 mg und Pantoloc 40 mg (alle Dosisangaben *per diem*).

Das Aufnahme-EKG zeigt einen normofrequenten Sinusrhythmus mit 74 Schlägen/min, einen Linkstyp, einen (vor-bekannten) inkompletten Linksschenkelblock und (ebenso bereits bestehende) negative T-Wellen in V5 und V6.

Ein Jahr zuvor wurde bei ihm wegen instabiler AP-Symptomatik eine 2-Gefäß-PCI durchgeführt. Bei signifikanter Stenose wurden ein Drug-eluting Stent (Resolute Integrity 3,0/18 mm) im Bereich der mittleren LAD und bei primär ver-

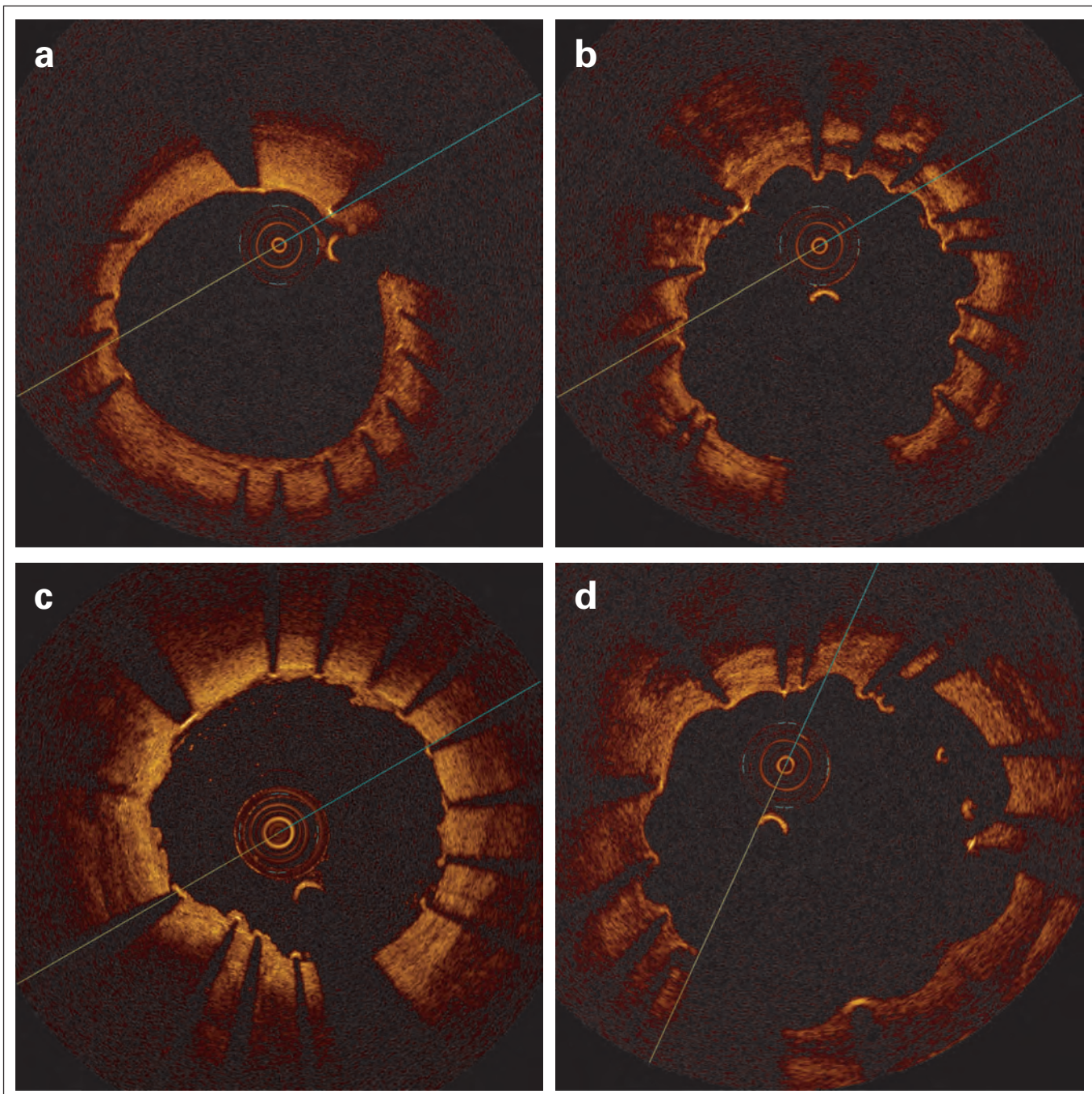


Abbildung 1: (a): die Stent-Struts zeigen ein Jahr nach Implantation großteils gut gecovered; (b): im proximalen Stentabschnitt zeigt sich positives Remodelling, die Struts zeigen sich aber gut gecovered; (c): unauffälliger Frame in der basalen OCT, diskreter Plaque-Prolaps bei 13 h (ungefähr gleicher Frame wie Abb. 1d); (d): ausgeprägtes positives Remodelling mit später Malapposition, die Stent-Struts imponieren „gecovered“ (ungefähr gleicher Frame wie 1c ein Jahr später).

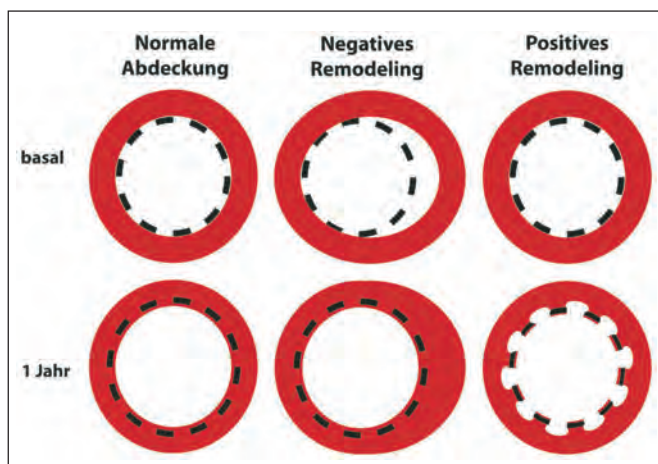


Abbildung 2: Arten des Intima-Remodellings nach Stent-Implantation

schlossener RCA zwei Drug-eluting Stents (Resolute Integrity 3,0/38 mm bzw. 3,0/9 mm) im Bereich der mittleren und distalen rechten Koronararterie implantiert.

Eine postinterventionell durchgeführte OCT-Untersuchung der beiden RCA-Stents zeigt ein zufriedenstellendes Ergebnis: Neben einer adäquaten Stent-Expansion zeigt sich auch eine akzeptable Stent-Gefäßwand-Apposition. Signifikante Stent-Rand-Dissektionen sowie Restenosen oder Thromben können ausgeschlossen werden. Der postinterventionelle Verlauf war unauffällig.

■ Kontroll-Herzkatheter-Untersuchung

Angiographisch zeigen sich keine relevanten Restenosen im Bereich der bestehenden Stents. Die geplante OCT-Untersuchung zeigt hinsichtlich der RCA DES bei guter Strut-Coverage (Stent-Struts größtenteils von Gewebe umschlossen) im ersten Drittel des proximalen RCA-Stents (Resolute Integrity 3,0/38 mm) eine neu aufgetretene Malapposition (späte oder erworbene Malapposition): Das positive „Remodelling“ der Gefäßwand zeigt sich in Form eines „Rosetten“-Musters (siehe Abb. 1b). Im Bereich des proximalen Stent-Endes war der Remodelling-Prozess so ausgeprägt, dass sich längerstreckig malappositionierte Struts zeigen (max. Abstand zur Gefäßwand 500 µm, über eine Länge von ca. 4,5 mm; Abb. 1d bzw. dazu im Vergleich 1c).

Im Rahmen des Studienprotokolls wird eine Folge-HK-Untersuchung mit OCT in einem Jahr erfolgen. Aufgrund der signifikanten Malapposition wird die bestehende duale plättchenhemmende Therapie weiter verordnet.

■ Diskussion

Die Einführung der DES führte im Vergleich zu „Bare-metal“-Stents zu einer signifikanten Reduktion der Restenose-Raten nach PCI. Allerdings treten unter DES häufiger späte und insbesondere sehr späte Stent-Thrombosen auf. Eine rezente OCT-Studie identifizierte das Ausmaß von nicht bedeckten Stent-Struts, Malapposition und positives Remodelling (Abb. 2) als wesentliche und signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von späten Stent-Thrombosen. Als Ursache für eine erworbene späte DES-Malapposition beschrieben Virmani et al. eine lokale Hypersensitivitäts-Reaktion mit transmuraler Vaskulitis. Die Assoziation zwischen einer Hypersensitivitäts-Reaktion und Stent-Thrombosen wird auch durch die bereits zitierte OCT-Arbeit unterstützt, wo sich in während der PCI gewonnenen Thrombus-Aspiraten vermehrt neutrophile und eosinophile Leukozyten fanden.

Der natürliche Verlauf einer späten Malapposition, falls keine – letztlich seltene – Stentthrombose auftritt, ist nicht definiert. Ob es nach Abbau des immunosuppressiven Medikaments des DES ggf. durch negative Remodelling-Prozesse wieder zu einer Reduktion der Malappositions-Fläche kommt, ist unklar. Dementsprechend bestehen auch keine klaren Behandlungs-Algorithmen: Um das individuelle Stent-Thrombose-Risiko zu reduzieren, scheint bei unserem Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko eine Verlängerung der dualen plättchenhemmenden Therapie indiziert. Falls bei der geplanten Folgeuntersuchung eine signifikante Malapposition fortbesteht oder sich diese noch weiter ausdehnt, muss eine Ballondehnung zur Wiederherstellung des Stent-Gefäßwand-Kontakts überlegt werden. Jedenfalls scheint das Problem des positiven Remodellings als Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion auch bei neueren DES fortzubestehen.

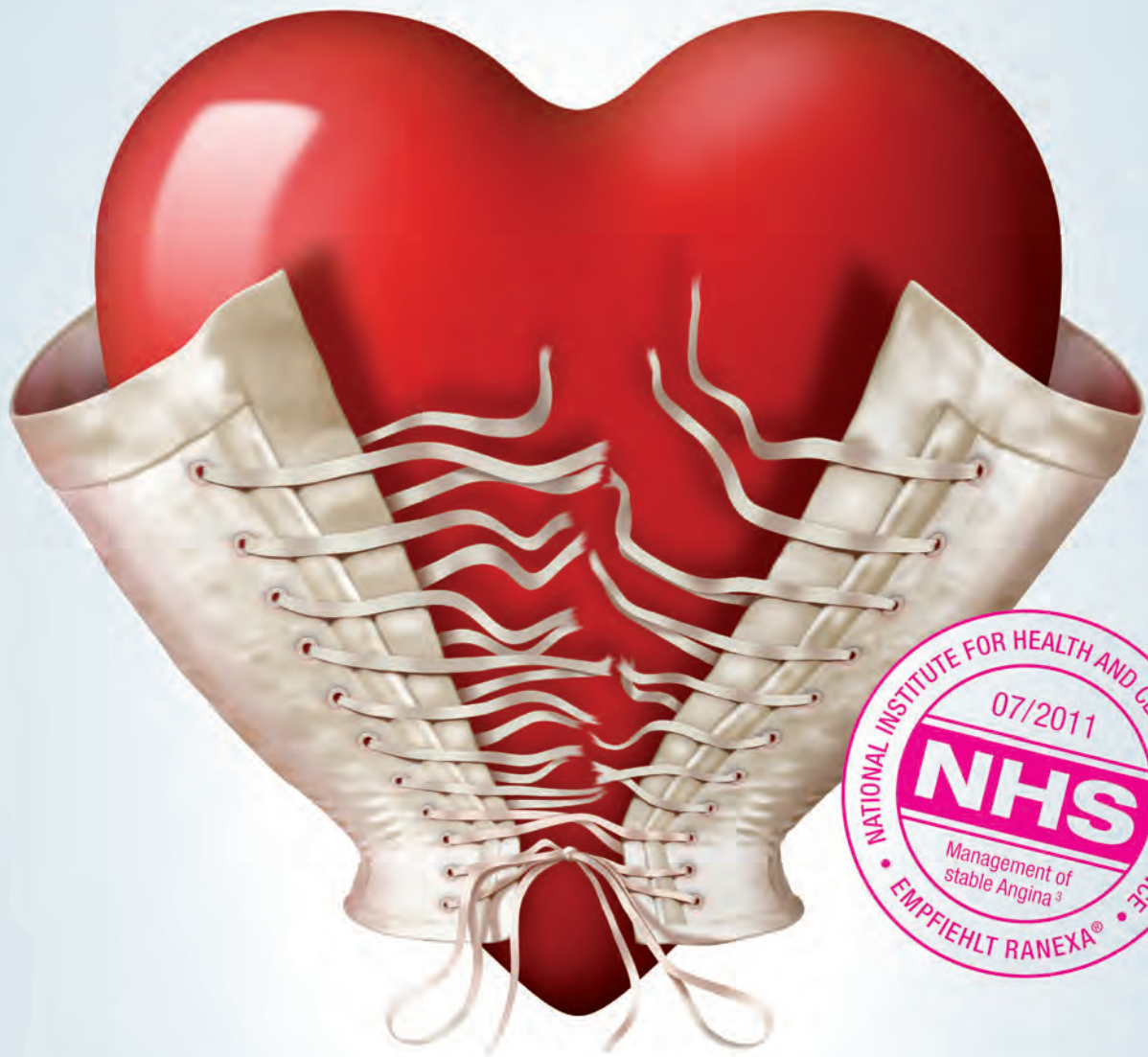
Weiterführende Literatur:

- Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 12–20.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: Should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701–5.

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

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 Seite 365



Kongressbericht: Top Cardiologists' Meeting zum Thema „Therapieresistente arterielle Hypertonie: Renale Sympathikusdenervation“

Wien, 02. Mai 2012

C. H. Saely

■ Einleitung

Thema des diesjährigen **Top Cardiologists' Meetings** der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (Organisation Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber) war die renale Sympathikusdenervation als Methode zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Mit **Prof. Dr. Michael Böhm** aus Homburg an der Saar konnte mit dem Senior-Autor der Symplicity-HTN2-Studie ein international herausragender Experte als Referent gewonnen werden.

Professor Böhm besprach zuerst – ausgehend vom klinischen Problem und der Physiologie der therapieresistenten arteriellen Hypertonie – das grundsätzliche Prinzip der renalen Sympathikusdenervation, ging dann auf die Effizienz und Sicherheit dieser invasiven Maßnahme zur Senkung des Blutdrucks ein und schloss mit einer Diskussion der Wirkung der renalen Sympathikusdenervation auf harte klinische Endpunkte.

■ Das Problem der therapieresistenten arteriellen Hypertonie und das Prinzip der renalen Sympathikusdenervation

Das sympathische Nervensystem greift in ein sehr breites Spektrum von Organfunktionen ein und hat die im evolutionären Kontext sehr wichtige Aufgabe, das Individuum bei Gefahr auf Kampf oder Flucht vorzubereiten. Der moderne Lebensstil prädisponiert allerdings zu einer chronischen Überaktivierung des sympathischen Nervensystems mit sehr ungünstigen Folgen: Sympathische Überaktivität ist mit arterieller Hypertonie, eingeschränkter Nierenfunktion, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, obstruktivem Schlafapnoesyndrom, Insulinresistenz und Diabetes assoziiert.

Besonders wichtig ist die Beziehung zwischen sympathischer Überaktivität und arterieller Hypertonie [1]. Eine erhöhte sympathische Aktivität kann bei Patienten mit arterieller Hypertonie nachgewiesen werden [2]; im Zeitverlauf zeigt sich darüber hinaus die sympathoadrenale Stress-Reaktivität (gemessen als das Ausmaß der Norepinephrin-Ausschüttung während mentalem Stress) als Prädiktor für das Neuauftreten von arterieller Hypertonie [3].

Die arterielle Hypertonie ist eine Massenerkrankung; 20–30 % der erwachsenen Bevölkerung sind betroffen [4]. Von der Gesamtheit der Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie sind 30 % nicht behandelt, 30 % behandelt, aber nicht adäquat kontrolliert, und nur 30 % unter Therapie adäquat kontrolliert. Bei etwa 10 % der Hypertonie-Patienten kann

trotz einer Behandlung mit 3 oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen eine Blutdrucksenkung auf die Zielwerte nicht erreicht werden. Diese Patienten erfüllen das Kriterium für die Diagnose einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie [5, 6].

Das Prinzip der renalen Sympathikusdenervation nutzt die herausragende Rolle der Niere in der pathophysiologischen Beziehung zwischen erhöhtem Sympathikotonus und arterieller Hypertonie [7]: Efferente Impulse des sympathischen Nervensystems führen in der Niere zu einer Erhöhung des Strömungswiderstandes, zu einer Reduktion des renalen Blutflusses und zu einer Senkung der Natriumausscheidung über den Urin. Dies führt zu einer Erhöhung des Blutdrucks und zur Provokation eines Teufelskreises: durch renale Ischämie, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, sowie durch oxidativen Stress werden afferente sympathische Nervenleitungen von der Niere zum Zentralnervensystem aktiviert, was eine weitere Steigerung des Sympathikotonus bewirkt.

■ Antihypertensive Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation

Erste Beobachtungen am Menschen zur antihypertensiven Wirksamkeit der renalen Sympathikusdenervation gehen bis in die frühen 1950-Jahre zurück. Eine Arbeit konnte etwa 1953 zeigen, dass eine totale thorakale Sympathektomie und Splanchniektomie bei 2/3 der Patienten zu einer signifikanten Blutdruckreduktion führt; etwa 1/3 erreichte sogar fast normale Werte [8]. Eine weitere Arbeit aus dem selben Jahr legt sogar einen Mortalitätsvorteil der mit Splanchniektomie behandelten Hypertonie-Patienten gegenüber den (mit den damals verfügbaren Optionen) medikamentös behandelten Patienten nahe [9].

Die sympathischen Nerven verlaufen in der Adventitia der Nierenarterien. Bei der renalen Sympathikusdenervation wird ein Ablationskatheter in die Nierenarterie eingeführt; die sympathischen Nervenbahnen in der Adventitia werden durch die Gefäßwand hindurch mit Radiofrequenz-Technik ablatiert. Intima und Media bleiben dabei weitestgehend intakt.

Die Wirksamkeit der katheterbasierten renalen Sympathikusdenervation zur Senkung des Blutdrucks wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Die unkontrollierte Symplicity-HTN1-Studie [10] zeigte als Prove-of-principle-Studie die grundsätzliche Eignung der Methode zur Blutdrucksenkung. Von dieser Studie gibt es mittlerweile Daten über einen erweiterten Follow-up-Zeitraum, die zusammen mit Registry-Daten anderer Patienten publiziert wurden und insgesamt eine gute

(und im Zeitverlauf sogar zunehmende) Langzeitwirkung der Blutdrucksenkung durch renale Sympathikusdenervation zeigen, sowie eine zumindest über die Dauer der Nachbeobachtungsperiode sehr zufriedenstellende Sicherheit der Methode demonstrieren [11].

Symlicity-HTN2 [12] untersuchte die Wirksamkeit der katheterbasierten renalen Sympathikusdenervation in einem kontrollierten randomisierten (allerdings nicht verblindeten) Studiendesign. Der primäre Endpunkt von Symlicity-HTN2 war die Änderung des bei der Arztvisite gemessenen Blutdrucks von der Baseline zur Visite nach 6 Monaten. Eingeschlossen wurden Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, die einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg (bzw. 150 mmHg bei Diabetes) oder höher hatten; 106 Patienten konnten randomisiert werden (52 in die Behandlungsgruppe und 54 in die Kontrollgruppe). In der Behandlungsgruppe kam es über den Zeitraum von 6 Monaten zu einer hochsignifikanten Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks um 32 bzw. um 12 mmHg, während in der Kontrollgruppe keine signifikante Änderung des mittleren Blutdrucks beobachtet wurde. Während in der Kontrollgruppe nach 6 Monaten immer noch 76 % der Patienten einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg oder höher hatten, lag der Anteil der Patienten mit systolischem Blutdruck ≥ 160 mmHg in der Gruppe, die eine katheterbasierte renale Sympathikusdenervation erhielt, nach 6 Monaten bei nur 19 %.

Primärer Endpunkt in Symlicity-HTN2 war die Änderung des Blutdrucks bei der Arztvisite. Dieser Parameter widerspiegelt das gesamthafte Blutdruckverhalten eines Patienten aber nur unvollständig. Wichtige Charakteristika der Blutdruckeinstellung sind natürlich auch der Blutdruck zuhause während des Tages und während der Nacht (und das sich daraus ergebende Dipping-Verhalten), das Ausmaß des morgendlichen Blutdruckanstiegs, der mittlere Blutdruck über 24 Stunden sowie die Blutdruckvariabilität. Epidemiologische Beobachtungsdaten zeigen, dass besonders eine Blutdrucksteigerung während der Nacht mit einer ungünstigen Prognose einhergeht [13]. Non-Dipper (also Patienten ohne adäquate Blutdrucksenkung während der Nacht) haben ein mehr als 2,5-faches Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit als Dipper, Menschen, deren Blutdruck in der Nacht niedriger ist als am Tag [14]. Noch höher ist das Risiko bei den „reverse dippers“ (Patienten, deren Blutdruck in der Nacht ansteigt); das Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis ist bei ihnen fast 4× so hoch wie bei Dippern [14].

Im Kontext der renalen Sympathikusdenervation ist dabei wichtig, dass „non dipping“ und „reverse dipping“ mit einer erhöhten sympathischen Aktivierung assoziiert sind [15]. Renale Sympathikusdenervation senkt die Sympathikus-Aktivierung; eine Verbesserung des Dipping-Verhaltens durch die Intervention erscheint deshalb nicht unerwartet.

■ Wirkung der renalen Sympathikusdenervation auf Herz, Nieren und Stoffwechsel

In Bezug auf die Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation sind neben akuten und langfristigen lokalen Komplikationen die Belastungstoleranz und das Blutdruckver-

halten unter Belastung sowie die orthostatische Regulation nach dem Eingriff von großer Bedeutung. Der systolische Blutdruck unter Belastung (der bei Kontrollpatienten bei 220 mmHg und darüber liegen kann) wird durch die renale Sympathikusdenervation signifikant gesenkt [16]. In Bezug auf die Herzfrequenz kann nach der renalen Sympathikusdenervation eine geringe Abnahme der mittleren Ruhefrequenz beobachtet werden, der erwünschte Herzfrequenzanstieg unter Belastung und damit die Belastungstoleranz bleiben aber erhalten. Auch die orthostatische Regulation wird nicht beeinträchtigt [16].

Harte klinische Endpunktdaten wie eine Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte, der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität liegen für die renale Sympathikusdenervation noch nicht vor. Eine rezente Publikation zeigt aber, dass die renale Sympathikusdenervation die linksventrikuläre Hypertrophie reduziert und die diastolische linksventrikuläre Funktion signifikant verbessert [17].

Sehr vielversprechend ist die renale Sympathikusdenervation auch hinsichtlich der Nierenfunktion: Ein hoher systolischer Blutdruck ist mit einer stark beschleunigten Abnahme der glomerulären Filtrationsrate assoziiert [18], eine hohe Sympathikusaktivität korreliert mit einer schlechten renalen Clearance [19]; die Sympathikusaktivität ist extrem hoch bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung [20] und bei Nierentransplantations-Patienten [21]. Sowohl Blutdruck als auch Sympathikusaktivität werden durch die renale Sympathikusdenervation reduziert. Eine rezente Arbeit aus der Arbeitsgruppe von Professor Böhm zeigt eine Abnahme der Mikroalbuminurie nach renaler Sympathikusdenervation.

Adipositas ist ein Hauptrisikofaktor für arterielle Hypertonie; zusammen mit der bauchbetonten Adipositas ist ein erhöhter Blutdruck eines der definierenden Stigmata des Metabolischen Syndroms [22]. Ein erhöhter Sympathikotonus ist ein wesentliches Bindeglied zwischen Adipositas und Hypertonie [23]: Die mit Adipositas assoziierte Insulinresistenz führt zu Hyperinsulinämie sowie zur Freisetzung von Zytokinen, welche das sympathische Nervensystem stimulieren. Umgekehrt führt die Sympathikusaktivierung über eine durch Vasokonstriktion bedingte Minderperfusion des Skelettmuskels und andere Mechanismen zu einer weiteren Steigerung der Insulinresistenz.

Mehr noch als die Hypertonie selbst ist Typ-2-Diabetes mit einer erhöhten Sympathikusaktivität assoziiert; Patienten mit der (häufigen) Kombination von Typ-2-Diabetes und arterieller Hypertonie haben eine besonders ausgeprägte Überaktivität des sympathischen Nervensystems [24]. Prospektive epidemiologische Daten zeigen, dass Menschen mit ausgeprägter sympathischer Reaktivität zur Entwicklung von Insulinresistenz und erhöhte Glukosewerte neigen [25]. Darüber hinaus ist der Anteil von Patienten mit Diabetes bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie besonders hoch [26]. Auf der Basis dieser Beobachtungen kann die Hypothese formuliert werden, dass eine Reduktion der Sympathikusaktivität durch renale Sympathikusdenervation die Insulinsensitivität und den Glukosestoffwechsel verbessert. Tatsächlich belegt eine Arbeit aus der Arbeitsgruppe von Professor Böhm, dass die

renale Sympathikusdenervation Nüchtern glukose und Nüchterninsulin signifikant senkt und damit die Insulinsensitivität signifikant verbessert [27].

■ Schlussfolgerung

Professor Böhm fasst zusammen, dass die katheterbasierte renale Sympathikusdenervation bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie machbar und sicher ist, zu signifikanten und anhaltenden Blutdruckreduktionen führt und günstige Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel, auf die linksventrikuläre Hypertrophie und möglicherweise auch auf die Nierenfunktion hat.

Literatur:

- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: Its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Hear J* 2012; 33: 1058–66.
- Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217–22.
- Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: An 18-year follow-up study. *Hypertension* 2008; 52: 336–41.
- Staessen JA, Kuznetsova T, Stolarz K. Hypertension prevalence and stroke mortality across populations. *JAMA* 2003; 289: 2420–2.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
- Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC* 2012; 5: 249–58.
- Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, D'Angelo GJ. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. *Ann Surg* 1953; 138: 532–47.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *JAMA* 1953; 152: 1501–4.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
- Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the simplicity htn-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 2145–52.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–7.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: Achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690–7.
- Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1176–82.
- Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *JACC* 2012; 59: 901–9.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National kidney foundation hypertension and diabetes executive committees working group. *Am J Kid Dis* 2000; 36: 646–61.
- Despas F, Detis N, Dumonteil N, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: Role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 2009; 27: 1849–54.
- Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–8.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–9.
- Saely CH, Rein P, Drexler H. The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes: Experiences with the new diagnostic criteria from the international diabetes federation. *Horm Metab Res* 2007; 39: 642–50.
- Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J* 2008; 7: 10.
- Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097–101.
- Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: An 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008; 57: 1422–7.
- Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the anglo-scandinavian cardiac outcome trial (ascot): A risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011; 29: 2004–13.
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–6.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Rivaroxaban. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen d. sonst. Bestandteile; – klinisch relevante akute Blutungen; – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; – Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen bei Patienten: – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und Pgp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); – zur Behandlung der akuten Lungenembolie, und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren; – mit künstlichen Herzklappen; – die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten: – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min); – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten; – mit erhöhtem Blutungsrisiko. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Wenn jedoch klinisch angezeigt, können die Rivaroxaban-Spiegel mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Tests bestimmt werden. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Augeneinblutungen, Tachykardie, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, abdominale u. gastrointestinale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Hämoptoe, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, kutane und subkutane Blutung, Hämorrhagie, Einschränkung der Nierenfunktion, Unwohlsein, lokale Ödeme, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, Anstieg von konjugiertem Bilirubin. Häufigkeit nicht bekannt: Bildung eines Aneurysma spurium nach perkutaner Intervention, Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Stand der Information: Mai 2012



Bayer HealthCare

**Neue
Option**

**Xarelto® 15mg und 20mg
seit 01. Juni in der gelben Box (RE1)**

1x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto®
rivaroxaban

1204.0063.L.GM.Xarelto

* Details siehe FKI

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

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)

Buchbesprechung

■ Acetylsalicylsäure

K. Schrör. Dr. Schrör Verlag, Frechen, 2. vollständig neu überarbeitete und aktualisierte Auflage, 2011. 410 Seiten, 110 Abbildungen, ca. 50 Tabellen. ISBN 978-3-9806004-9-1; EUR [D] 49,90

Univ.-Prof. Dr. Karsten Schrör hat in seinem Buch „Acetylsalicylsäure“ alle relevanten sowohl grundlagenorientierten als auch klinischen Daten zum Thema „Aspirin“ zusammengefasst. Der Text wird durch informative Abbildungen, Tabellen und Fotos ergänzt. Umfangreiche Zitate belegen ein umfassendes Bild des großen Spektrums der Wirkungen und Nebenwirkungen von Aspirin.

In mehreren Kapiteln beschreibt der Autor nicht nur die Hauptwirkung von Aspirin auf die Cyclooxygenase, sondern



auch weniger bekannte, aber durchaus bedeutsame Cyclooxygenase-unabhängige Wirkungen. Wichtige Teilaspekte des Buches behandeln Geschichte und Chemie von Aspirin, Toxizität und Arzneimittelsicherheit, Hypersensitivität, pharmakologische Eigenschaften, Wirkung von Aspirin auf Gewebe und Organe, systemische Nebenwirkungen, sowie die zahlreichen klinischen Anwendungen, dargestellt anhand umfassender klinischer Studiendaten.

Die von Professor Schrör neu überarbeitete Ausgabe ist ein sehr gelungenes Werk, welches durch seine klare Strukturiertheit spannend, anregend und lehrreich zugleich ist. Es sollte in keiner medizinischen Bibliothek fehlen.

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wien

Für Sie gelesen

Dr. H. Baminger

■ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Mortality in Hypertension: A Meta Analysis of Randomized Clinical Trials of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Involving 158,998 Patients

van Vark LC, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.

Studienziel

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System- (RAAS-) Inhibitoren sind gängige Medikamente bei der Reduktion kardiovaskulärer Morbidität, aber ihr Einfluss auf die allgemeine Mortalität bei Hypertonikern ist ungewiss. Das Ziel der Studie war daher die Analyse der Wirkung von RAAS-Inhibitoren als Medikamentenklasse, ebenso wie jene von ACE-Hemmern (ACE) und AT1-Rezeptorblockern (ARBs) jeweils für sich, auf die allgemeine Mortalität.

Einleitung

Die WHO beschreibt Bluthochdruck als den größten Risikofaktor für Mortalität. Der Tod von weltweit ca. 7,5 Millionen Menschen (13 % aller Sterbefälle) wird Erkrankungen zugeschrieben, die mit Bluthochdruck in Zusammenhang stehen. Dies betrifft speziell kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) [1].

Bluthochdruck wird oft auch als „lautloser Killer“ bezeichnet, da sein Vorhandensein meist symptomlos ist. Aus diesem Grund ist die Compliance bei der antihypertensiven Medikation eine Herausforderung. Es besteht daher die Notwendigkeit einer potenten Medikation mit positiven Wirkungen hinsichtlich Mortalität.

Die Vorteile der antihypertensiven Behandlung sind hauptsächlich auf den blutdrucksenkenden Effekt *per se* zurückzuführen, unabhängig von der verwendeten Medikamentenklasse, wie etwa Betablocker, Diuretika, Kalziumkanalblocker oder RAAS-Inhibitoren. Die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist eines der Haupttherapieziele bei Hypertonikern, da ein überaktives RAAS in einem starken Zusammenhang mit hohem Blutdruck steht. RAAS-Inhibitoren sind die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse bei der Bluthochdruckbehandlung, die relevantesten Pharmazeutika sind dabei ACE und ARBs.

Eine Reduktion von sowohl kardiovaskulärer Morbidität als auch Mortalität wurde für RAAS-Inhibitoren bei Studien demonstriert, bei welchen nicht der Bluthochdruck *per se* das Untersuchungsziel war, z. B. SOLVD (Enalapril bei Herzschwäche) [2] oder HOPE (Ramipril bei hohem CVD-Risiko) [3]. In diesen Studien zeigte weniger als die Hälfte der Patienten eine prävalente Hypertonie. Die positiven Effekte von RAAS-Inhibitoren auf die (Gesamt-) Mortalität wurden in

diesen Studien für die Indikation Bluthochdruck nicht überzeugend dargestellt. Die vorliegende Meta-Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkung von RAAS-Inhibitoren auf die allgemeine und die kardiovaskuläre Mortalität bei Bluthochdruck zu evaluieren. Es wurden sowohl RAAS-Hemmer als Medikamentenklasse wie auch ACE und ARB für sich untersucht.

Methoden und Ergebnisse

Eine gepoolte Analyse von 20 kardiovaskulären Morbiditäts-Mortalitäts-Studien wurde durchgeführt. In jeder Studie wurde bei zumindest $\frac{2}{3}$ der Teilnehmer eine Hypertonie entsprechend der studienspezifischen Definition diagnostiziert. Diese Hypertoniepatienten wurden randomisiert und der Behandlung mit RAAS-Inhibitoren oder dem Kontrollarm zugeteilt. Die Kohorte umfasste 158.998 Patienten (RAAS: 71.401; Kontrollarm: 87.597). Die Inzidenz für die Gesamtsterblichkeit lag bei 20,9 (RAAS) bzw. 23,3 (Kontrolle) pro 1000 Patientenjahre. Die Behandlung mit RAAS-Inhibitoren war mit einer 5%igen Reduktion bei der Gesamtsterblichkeit (HR: 0,95; $p = 0,032$) und einer 7%igen Reduktion bei der kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,93; $p = 0,018$) verbunden. Die beobachteten Behandlungseffekte resultierten ausschließlich aus der Gabe von ACE-Hemmern, welche sich durch eine 10%ige Reduktion bei der Gesamtmortalität auszeichneten (HR: 0,90; $p = 0,004$), während sich bei der ARB-Behandlung keine Reduktion der Gesamtmortalität zeigte (HR: 0,99; $p = 0,683$). Der Unterschied im Behandlungseffekt zwischen ACE und ARBs hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit war signifikant ($p = 0,036$).

Konklusion

Die große Fallzahl (158.998 Patienten) sowie die hohe Anzahl an Patientenjahren (677.005) und Endpunkten (15.061 Todesfälle) unterstreichen die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse. Die Resultate sind relevant für die klinische Praxis, da sie auf Daten von gut designten randomisierten Studien basieren, welche eine breite Population von Patienten mit hohem Blutdruck erfassen.

Die Meta-Analyse mit beinahe 160.000 Patienten zeigt, dass die Behandlung mit RAAS-Inhibitoren assoziiert ist mit einer 5%igen Reduktion der Gesamtsterblichkeit in Populationen mit einer hohen Prävalenz für Hypertonie. Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass beinahe die gesamte Reduktion der Gesamtmortalität auf die Behandlung mit ACE-Hemmern zurückzuführen war. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der ARB-Gabe und einer Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden. Im Hinblick auf die hohe Prävalenz von Bluthochdruck könnte eine verbreitete Behandlung mit ACE-Hemmern zu einem erheblichen Zugewinn hinsichtlich der Lebenserwartung führen. Die Ergebnisse der Studie liefern ein überzeugendes Argument zur Verbesserung der Behandlungssadhärenz bei den vielen Millionen Menschen, die an Bluthochdruck und seinen Folgekrankheiten leiden.

Literatur:

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.

2. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD In-

vestigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.

3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

■ Kommentare der Experten

Die vorliegende Arbeit versucht die Frage zu beantworten, ob die Verwendung eines RAAS-Blockers für die Therapie der arteriellen Hypertonie einer antihypertensiven Behandlung mit anderen Substanzen überlegen ist. Basierend auf den durchgeführten Analysen kommen die Studienautoren zu der Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer signifikanten weiteren Reduktion der Gesamtmortalität führt.

Die in diese Meta-Analyse inkludierten Einzelstudien liefern diesbezüglich keine einheitlichen Resultate. Während etwa die ASCOT- und ADVANCE-Studie einen signifikanten Mortalitätsbenefit unter einer ACE-Hemmertherapie demonstrieren konnten, gelang dies in der ALLHAT-Studie nicht.

Die gepoolte Analyse demonstrierte nun einen moderaten, allerdings statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit zugunsten der RAAS-Blockade (ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker zusammen), wobei dieser Benefit ausschließlich durch ACE-Hemmer-Studien zustande kam. Eine isolierte Analyse für Studien mit Angiotensin-Rezeptorblockern zeigte im Gegensatz zu den ACE-Hemmer-Studien keinen signifikanten Mortalitätsbenefit.

Diese Daten unterstreichen die derzeitigen Richtlinien und die gegenwärtige Praxis einer sehr breiten Anwendung von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmern in der Therapie vom Patienten mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

Allerdings weist die vorliegende Meta-Analyse wesentliche, vor allem methodische Limitationen auf:

1. Die für die Meta-Analyse herangezogenen individuellen Studien zeigen eine erhebliche Variabilität hinsichtlich der untersuchten Studienpopulation, aber auch der angewendeten Definition für arterielle Hypertonie und der verwendeten Antihypertensiva-Dosierungen (sowohl der RAAS-Blocker als auch der in der Kontroll-Gruppe angewendeten antihypertensiven Therapeutika). Die Ziel-Blutdruckwerte wurden in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert und die Nachbeobachtungszeiträume unterschieden sich wesentlich in den Einzelstudien.
2. Diese Meta-Analyse verwendete keine individuellen Patientendaten aus den Studien, sondern lediglich die in den Einzelstudien publizierten Gesamtergebnisse. Damit fehlten detaillierte individuelle Informationen hinsichtlich Begleittherapie und Komorbiditäten.
3. Sowohl für ACE-Hemmer als auch für Angiotensin-Rezeptorblocker wurden Klasseneffekte angenommen, eine individuelle Analyse der einzelnen verwendeten Substanzen erfolgte nicht.

4. Eine systematische Korrektur für Unterschiede im erreichten Blutdruck-Niveau zwischen den einzelnen Therapiearmen erfolgte nicht. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine eventuell stärkere Blutdrucksenkung unter RAAS-Inhibitoren zu dem beobachteten Mortalitätsbenefit beigetragen haben könnte.

Trotz dieser Limitationen unterstreicht die durchgeführte Meta-Analyse von Studien, die insgesamt fast 160.000 Patienten inkludierten, dass die derzeit in der klinischen Praxis sehr stark verbreitete Verwendung von RAAS-Blockern bei Patienten mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulären Risiko gerechtfertigt ist und zu einem besseren Outcome der Patienten beitragen kann. Dennoch ist zu betonen, dass eine adäquate Blutdruckkontrolle *per se* die vordergründige Rolle in der Verbesserung der Prognose spielt. Um eine optimale Blutdruckkontrolle zu erreichen, ist für die Mehrzahl der bluthochdruckkranken Patienten eine Kombinationstherapie bestehend aus RAAS-Blocker, Kalziumantagonist und/oder Diuretikum erforderlich. Bedarfsweise kommen darüber hinaus zur Optimierung der Blutdruckeinstellung sowohl Betablocker als auch Mineralokortikoidrezeptorblocker zur Anwendung.

Interessant an der publizierten Meta-Analyse von Laura van Vark und Mitarbeitern ist zweifellos die Beobachtung, dass der zusätzliche Benefit einer RAAS-Blockade allein durch vorteilhafte Effekte der ACE-Hemmer bedingt war, wobei aufgrund der Methodik und der Limitationen der Studie diese Beobachtung allenfalls als Hypothese generierend und nicht als definitiv angesehen werden kann.

Um tatsächliche Mortalitätsunterschiede zwischen ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern zu beweisen, wären prospektive „Head-to-head“-Studien mit sehr großen Patientenzahlen erforderlich (die es vermutlich auch zukünftig nicht geben wird). Bisher vorliegende randomisierte Daten zu dieser Frage liefern keinen eindeutigen Beweis einer Überlegenheit der ACE-Hemmer im Vergleich zu den Angiotensin-Rezeptorblockern in der Therapie der arteriellen Hypertonie (z. B. ONTARGET-Studie).

Für die Praxis kann damit schlussgefolgert werden, dass RAAS-Blocker in der Therapie der arteriellen Hypertonie mit einem günstigeren Outcome assoziiert sein könnten. Als RAAS-Blocker können sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensin-Rezeptorblocker verwendet werden, wobei als wesentlicher Vorteil der Angiotensin-Rezeptorblocker gegenüber den ACE-Hemmern die geringere Inzidenz von Nebenwirkungen („ACE-Hemmer-Husten“) hervorzuheben ist.

Univ.-Doz. Prim. Dr. J. Auer
Abteilung Innere Medizin 1, Braunau



Im Reappraisal der Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie 2009 wird die Wichtigkeit einer Blutdrucksenkung *per se* über die Bevorzugung bestimmter Substanzklassen festgehalten. Als kleine Einschränkung bleibt der Hinweis, bei Patienten mit hohem Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Beta-blocker nicht mit Thiaziddiuretika zu kombinieren. Die nun

publizierte Arbeit von van Vark et al. versucht hier in Bezug auf RAAS-Blocker Daten zu dieser wichtigen Frage zu liefern. Die Methode ist eine Meta-Analyse vieler großer kontrollierter Studien. Hier stimmt schon bedenklich, dass nicht die ganze Studienpopulation aus Hypertonikern bestand, was die Aussagekraft für die beste Therapie des Hypertonikers einschränkt. Die Hypothese, alle RAAS-blockierenden Substanzen seien in der Endpunktprävention gleich effektiv, musste im Verlauf der Datenausarbeitung verlassen werden, um dann in der laufenden Aufarbeitung anders als geplant die Klasse der ACE-Hemmer getrennt von der der Angiotensin-Rezeptorblocker zu beleuchten. Ebenso muss festgehalten werden, dass Studien, die bestimmte Subpopulationen betrafen, ausgeschlossen wurden – wie z. B. solche mit Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall, Hämodialyse oder nach kardiochirurgischen Eingriffen. Dies stellt eine Positivselektion dar, weil Individuen, die weit im kardiovaskulären Kontinuum fortgeschritten sind, *per se* ausgeschlossen wurden. Andererseits wurden Studien mit einer geringen Mortalität nicht berücksichtigt. Das mittlere Beobachtungsintervall war mit 4,3 Jahren kurz.

Das Ergebnis, wonach in der Betrachtung von 160.000 Patienten mit einer hohen Hypertonieprävalenz unter einer RAAS-Blockade mit einer mit 5% signifikanten relativen Risikoreduktion profitieren, scheint den Stellenwert der aktuellen Behandlungsempfehlungen (diese Substanzklassen sind erste Wahl zur Hypertoniebehandlung sowohl in der Empfehlung der österreichischen wie europäischen Leitlinien) zu unterstreichen. Die Dateninterpretation dahingehend zu erweitern, dass dieser Erfolg ausschließlich der Substanzklasse der ACE-Hemmer, aber nicht der der Angiotensin-Rezeptorblocker zuzuordnen sind, hat mich aus oben angeführten methodischen Gründen nicht überzeugt.

OA Dr. P. Grüner

Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Salzburg



Die kürzlich von van Vark et al. publizierte Meta-Analyse untersuchte die Auswirkung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf Mortalität bei fast 160.000 Patienten mit arterieller Hypertonie. Das Auswahlverfahren exkludierte dabei Studien, die spezifisch auf Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, Vorhofflimmern oder nach Herzoperation ausgerichtet waren, da man ausschließlich die Auswirkung durch Blutdrucksenkung evaluieren wollte. Studien mit Inhibitoren des RAAS in beiden Studienarmen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Keinen Eingang in diese Analyse fanden der direkte Renin-Inhibitor Aliskiren und Aldosteronantagonisten aufgrund fehlender Endpunkt-Daten in dieser Fragestellung.

Es zeigte sich, dass die RAAS-Blockade mit einer signifikanten Reduktion der Gesamt-Mortalität (um 10 % gegenüber Placebo/anderer Antihypertensiva-Klasse) assoziiert war, beziehungsweise die Gruppe der ACE-Inhibitoren, nicht jedoch die Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB), für diesen Effekt verantwortlich waren.

Als mögliche Ursache für die im Vergleich signifikante Mortalitätsreduktion der ACE-Hemmer werden Veränderungen

am Bradykininsystem mit positiven Auswirkungen auf das Endothel diskutiert.

Als Limitationen dieser Meta-Analyse sollte erwähnt werden, dass die Definition der Hypertonie, die Dosierung der Antihypertensiva sowie die Zielblutdruckwerte in den einzelnen Studie zum Teil unterschiedlich waren. Zwischen den einzelnen ACE-Hemmer und ARB wurde nicht unterschieden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass übereinstimmend mit kleineren Studien in dieser Meta-Analyse an einer großen Patientenzahl mit arterieller Hypertonie gezeigt werden konnte, dass mittels RAAS-Blockade eine signifikante Reduktion der Mortalität erreicht werden kann. Der ACE-Hemmer kann hierbei immer noch als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Eine aktive Umstellung von einem ARB auf einen ACE-Hemmer ist aufgrund der Limitationen dieser Studie wohl nicht indiziert. Somit ist durch diese Publikation keine Änderung der aktuell gültigen Empfehlungen zu erwarten.

Dr. C. Koppelstätter

Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Innsbruck



Die Behandlung des hohen Blutdrucks hat neben der Behandlung der Blutfette am meisten zur Verminderung der Morbidität und Mortalität unserer Patienten beigetragen. In den vergangenen 30 Jahren sind zunächst die ACE-Hemmer und dann die Angiotensin-Rezeptorblocker auf den Markt gekommen. Beide Substanzgruppen sind in den Händen von Stoffwechselspezialisten im Gegensatz zum Betablocker sehr beliebt, da sie zumindest stoffwechselneutral sind und mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eines der wichtigsten blutdrucksteigernden Systeme bei Weißen (nicht bei Afroamerikanern) blockiert wird.

Die Durchführung der vorliegenden Meta-Analyse belegt eindeutig, dass die Therapie mit ACE-Hemmern und ARBs auf jeden Fall sicher ist und die Mortalität im Vergleich zu den Alternativen senken dürfte. Damit ist neuerlich begründet, dass sie Mittel der ersten Wahl in der antihypertensiven Therapie darstellen.

Interessant ist, dass ACE-Hemmer möglicherweise etwas besser abschneiden als ARBs, wobei die Studie nicht für eine solche Analyse ausgelegt war und das Resultat eine *Post-hoc*-Analyse darstellt, die in erster Linie zur Hypothesengenerierung geeignet ist. Die Heterogenität der Studienpopulationen und Vergleichstherapien lässt hier keine weiteren Schlüsse zu. „Head-to-head“-Studien haben bisher kein vergleichbares Ergebnis erbracht.

In der klinischen Praxis wird sich also vorerst wohl wenig ändern. Beide Substanzgruppen werden weiterhin berechtigt entsprechend ihrer Indikation eingesetzt werden. Durch die unterschiedliche Verträglichkeit ist begründet, dass wohl kaum ein Patient mit ARBs auf ACE-Hemmer umgestellt werden wird, da der theoretisch mögliche minimale Benefit eine reduzierte Verträglichkeit und damit assoziierte mögliche Non-Compliance wohl nicht rechtfertigen würde.

Ao. Univ.-Prof. Dr. H. Toplak

Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz

Sedacoron®

Leben im Rhythmus

das am besten dokumentierte
Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern¹

das am meisten verwendete
Antiarrhythmikum^{2,3}

die effektivste Substanz
bei Vorhofflimmern⁴

bei allen Stadien der Herzinsuffizienz⁵

Fachkurzinformation siehe Seite 370

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.

Stabile koronare Herzkrankheit

Hoher Stellenwert von Glyceroltrinitrat im Praxisalltag

„Hochkarätige Studien zeigen: Stents und Ballon-Dilatationen sind nicht für jeden Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Therapie der ersten Wahl. Dazu persistieren bei vielen KHK-Patienten auch nach einer Revaskularisierung pektanginöse Beschwerden. Deshalb gehören in das medikamentöse Management von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) auf jeden Fall Akutnitratre wie Nitrolingual® Pumpspray. Er senkt die Vor- und Nachlast und steigert dosisabhängig die Angina-Schwelle. Damit kupt Nitro-Spray schnell den akuten Angina pectoris-Anfall. Außerdem ist der Spray effektiv bei Herzinsuffizienz“, so Prof. Dr. van de Loo (Hamburg) im Rahmen des Expertengesprächs „Nitroglycerin: Moderne Therapie-Konzepte in der Kardiologie“ am 15. September 2012 in Hamburg.

Mit COURAGE war im Jahre 2007 erstmals gezeigt worden, dass nicht bei jedem Patienten primär die Koronar-dilatation und Stentimplantation angezeigt ist. Die Sterberaten und die Rate nicht-tödlicher Myokardinfarkte der Studienteilnehmer mit stabiler KHK fiel in der Gruppe mit optimaler medikamentöser Therapie (OMT) und in der Kombinationsgruppe mit perkutaner Koronarintervention (PCI) plus OMT nach einer Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten ähnlich hoch aus. Nach

5 Jahren waren in der Interventionsgruppe 74 % und in der konservativ behandelten Gruppe 72 % der Patienten frei von pektanginösen Beschwerden, der Unterschied war nicht signifikant [1]. Dazu kann eine optimale medikamentöse Therapie in Kombination mit körperlichem Training das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko nachhaltiger reduzieren als die Implantation eines Stents. Dies belegen unter anderem die Resultate der PET-Studie [2].

„Um Patienten mit Angina pectoris erfolgreich behandeln zu können, sei die immer modernere interventionelle Technik auch künftig nicht das alleinige therapeutische Mittel“, so Professor van de Loo. Nitrate müssten integraler Bestandteil der optimierten medikamentösen Therapie im Alltag sein. Dies sei unter anderem in der nationalen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit chronischer KHK verankert. Dort wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Patienten mit stabiler Angina pectoris über ein schnell wirksames Nitrat zur Kupierung des Anfalls verfügen sollten.

Nitrate: elementarer Bestandteil der Notfallausrüstung

Außerdem gehören Nitrate obligat zur ärztlichen Notfallausrüstung. So werden sie beim akuten Koronarsyndrom seit Jahrzehnten erfolgreich angewendet. Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt zur symptomatischen Behandlung orale oder intravenöse Nitrate.

Bei akuter Herzinsuffizienz soll der versagende Ventrikel möglichst lange entlastet werden. Hierbei ist für die not-

ärztliche Versorgung sublingual zu verabreichendes Glyceroltrinitrat von großer Bedeutung.

Bei Patienten mit Angina pectoris und symptomatischer Herzinsuffizienz besteht eine Klasse-Ia-Empfehlung der ESC für orale Nitrate. Bei hypertensiver Krise mit kardialer Symptomatik oder bei akutem Lungenödem ist Nitro-Spray als eine notärztliche Erstmaßnahme ausgesprochen wichtig [3]. Hinzu kommen weitere Indikationen, die zum Beispiel die transkutan gefäßerweiternde Wirkung von Nitro-Spray ausnutzen. „Bei Katheter-Interventionen über die Arteria radialis können damit Gefäßspasmen, die Katheterbewegungen unter Umständen fast unmöglich machen, kupiert werden“, so Professor van de Loo.

Quelle:

Expertengespräch „Nitroglycerin: Moderne Therapie-Konzepte in der Kardiologie“, 15. September 2012, Hamburg.

Literatur:

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–16.
2. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. Circulation 2004; 109: 1371–8.
3. Middeke M, Arterielle Hypertonie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005

Weitere Informationen:

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

Viele Risikopatienten sind nicht im LDL-Cholesterin-Zielbereich: Entscheidend ist die Zielwerterreichung

Treffen Sie nun effektiver die Lipidziele Ihrer Patienten mit dem Markengenerikum!

Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität in Europa bei. Aufgrund seiner hohen Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität gilt die Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) als primäres Ziel der lipidsenkenden Therapie. In 20 österreichischen Abteilungen für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Kardiologie oder Diabetes/Stoffwechselerkrankungen wurden zwischen Juli 2006 und Februar 2007 Lipidprofile und Therapiestatus von Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko erfasst und in Bezug auf eine lipidsenkende Therapie nachbeobachtet. Von 9152 Patienten wiesen 6838 ein sehr hohes Risiko (Risikogruppe 1) mit einem LDL-C von 99 ± 38 mg/dl und 2314 ein hohes kardiovaskuläres Risiko (Risikogruppe 2) mit einem LDL-C von 108 ± 39 mg/dl auf. Von den 4886 statinbehandelten Patienten erreichten 48 % nicht das Therapieziel für Risikogruppe 1 (LDL-C < 70 mg/dl) bzw. für Risikogruppe 2 (LDL-C < 100 mg/dl). Dennoch wurde bei 68 % dieser Patienten die Therapie nicht adaptiert. In der Gruppe der 4266 medikamentös nicht vorbehandelten Patienten verfehlten 62 % ihr LDL-C-Ziel, wobei 1555 dieser Patienten (58 %) trotz Betreuung in einem Zentrum weiterhin unbehandelt blieben. Angesichts einheitlicher nationaler und internationaler Leitlinien bestehen für die klinische Praxis in Österreich weiterhin große Möglichkeiten zur Intensivierung der LDL-C-Senkung zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten [1].

Unter Atorvastatin-Behandlung treffen 97 % der Risikopatienten das Lipidziel (LDL < 100 mg/dl) [2]

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und langanhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptoraktivität, verbunden mit

einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel.

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentration von LDL-Cholesterin bis -61 % führt [3].

Neu seit 1. November 2012

Atorvalan®-Filmtabletten sind laktose- und zuckerfrei und können seit 1. November 2012 IND-befreit aus der Grünen Box verordnet werden. Die Teilbarkeit der Atorvalan®-Filmtabletten (erhältlich zu 20, 40 und 80 mg) ermöglicht erstmals eine besonders ökonomische Verfügbarkeit dieses hochpotenten Cholesterinsenkens.

Literatur:

1. Roden M, Huber K, HSP-Projektgruppe. Lipid profiles and therapy status in the secondary prevention of high risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes mellitus: the Austrian Hospital Screening Project (HSP). Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 558-65.
2. Woisetschlager C. Kongressbericht: Atorvastatin als Plaquestopper. J Kardiologie 2004; 11: 49.
3. Atorvalan®-Fachinformationen (Stand: April 2012).

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH
G. L. Pharma GmbH
Dr. med. Hugo Leodolter
A-1160 Wien, Arnethgasse 3
Tel.: 01/4853505-170
Fax: 01/4853505-393
E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Procoralan® (Ivabradin) – Der neue Therapiestandard in der chronischen Herzinsuffizienz

Gute Nachrichten für Österreichs Herzinsuffizienz-Patienten:
Mit 1. November 2012 wird Procoralan® aus der Gelben Box (RE 1) erstattet.

Procoralan® ist bereits seit 9. Februar 2012 für die Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch die Europäische Kommission zugelassen. Nationale Herzinsuffizienz-Experten der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz und internationale Guidelines (ESC 2012) haben Procoralan® bereits in ihre Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen [1, 2].

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schläge/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko, eine Zielherzfrequenz von < 60 Schläge/Minute wird dabei als ideal angesehen [2]. Mit Procoralan® können darüber hinaus die 3 Therapieziele der Herzinsuffizienz-Behandlung [1], die Verbesserung der Lebenserwartung, die Verringerung von Spitalweisungen sowie die Verbesserung der Symptomatik (Atemnot, Belastungsfähigkeit) günstig beeinflusst werden [3–8]. Diesem Umstand tragen nun auch die öster-

reichischen Behörden mit der Erstattung von Procoralan® Rechnung. Der Einsatz von Procoralan® ist für Patienten der NYHA-Klasse II–IV, mit normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 75 Schläge/Minute möglich. Dies in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker in maximal verträglicher Dosierung oder bei Betablocker-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation [9, 10].

Procoralan® ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikant Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [3, 11]. Bereits seit 2006 hat Procoralan® einen fixen Platz bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris. Mit der nun erfolgten Erstattung in der Herzinsuffizienz wird die Position von Procoralan® in der Kardiologie weiter gefestigt.

Literatur:

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J (2012). doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
2. Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“. Update Nr. 2, Februar 2011.
3. Böhm M, Borer JS, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol (2012). doi: 10.1007/s00392-012-0467-8.

4. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J (2012). doi: 10.1093/eurheartj/ehs259
5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.
6. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011; 32: 2395–404.
7. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011; 151: 218–24.
8. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of “off-label” use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15: 349–55.
9. Erstattungskodex 1.11.2012
10. Fachinformation (Stand: 2012)
11. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 1757–65.

Weitere Informationen:



SERVIER AUSTRIA GmbH

Mag. Richard Wild

A-1070 Wien

Mariahilfer Straße 20/5

E-Mail: richard.wild@at.netgrs.com

www.servier.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Procoralan 5 mg Filmtabletten, Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg Filmtablette: Eine Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil: 63,91 mg Lactose-Monohydrat. Procoralan 7,5 mg Filmtablette: Eine Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil: 61,215 mg Lactose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Kern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Tablettenfilm:** Hypromellose (E 464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert: bei Patienten mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1), Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung, Kardiogener Schock, Akuter Myokardinfarkt, Schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg), Schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA Block, Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III–IV, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, Instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades, Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir, und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2), Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB17. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Procoralan®

Der erste selektive und spezifische I₁-Hemmer¹



PROCORALAN®: BEI HERZINSUFFIZIENZ

- ✓ Verbesserung der Lebenserwartung²
- ✓ Verringerung von Spitalweisungen^{3,4}
- ✓ Verbesserung der Symptomatik^{5,6,7}

Von internationalen
Richtlinien⁸ und nationalen
Experten⁹ empfohlen

DER NEUE THERAPIESTANDARD IN DER BEHANDLUNG DER HERZINSUFFIZIENZ⁸

FÜR PATIENTEN MIT:

- ✓ NYHA Klasse II-IV
- ✓ Sinusrhythmus ≥ 75 Schläge/Minute
- ✓ Betablocker
 - Kombination in maximal verträglicher Dosis
oder
 - Kontraindiziert oder unverträglich

Gelbe Box
(RE1)



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Startdosis: 5 mg 1-0-1
nach 2 Wochen bei HI: 7,5 mg 1-0-1¹

¹ Fachinformation; ² Böhm M, et al. Clin Res Cardiol 2012;DOI 10.1007/s00392-012-0467-8; ³ Borer JS, et al., 2012: "Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study", European Journal Advance Access published August 27, European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs259; ⁴ Swedberg K, et al. Lancet 2010;376:875-885; ⁵ Ekman et al., 2011: „SHIFT-QoL“ EHJ, (2011) 32, 2395-2404; ⁶ Volterrani et al., 2011: "Cariva Study" IJCA-2011; Vol 151[2] p218-224; ⁷ Sarullo FM et al., 2010 J Card Pharmacology and Therapeutics doi:10.1177/1074248410370326; ⁸ European Society of Cardiology Guidelines für die Diagnose und die Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz, 2012 EurHeart J. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs104; ⁹ Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“ Update Nr 2, Februar 2011; Procoralan/12'13/C1/Inserat/Nov 2012

RELY-ABLE®: Langzeitdaten bestätigen das Sicherheitsprofil und die anhaltende Wirksamkeit von Pradaxa® in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

- Erste beim AHA 2012 vorgestellte Langzeitergebnisse der RELY-ABLE-Studie zeigen die Vorteile der Behandlung mit Pradaxa® (Dabigatranetexilate) über einen Zeitraum von mehr als vier Jahren
- Pradaxa® ist der erste und einzige neue orale Gerinnungshemmer mit klinischen Langzeitdaten
- Die nachhaltigen Vorteile der beiden Dosierungen ermöglichen einen dauerhaften Schutz des Gehirns und eine an den Bedarf der Patienten angepasste Behandlung

Die wichtigen Ergebnisse der RELY-ABLE-Studie bieten zusätzliche Daten, die das langfristige Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit von Pradaxa® (Dabigatranetexilat) in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bestätigen [1]. Die neuen Langzeitdaten, die beim American Heart Association- (AHA-) Kongress präsentiert wurden, sind konsistent mit den Ergebnissen der Meilensteinstudie RE-LY, einer prospektiven, randomisierten Parallelgruppenstudie, die zwei fixe Dosierungen des oralen direkten Thrombinhemmers Dabigatranetexilat (110 mg und 150 mg, je 2× tägl.), die verblindet gegeben wurden, mit offen verabreichtem Warfarin verglich. Die Daten von 2,3 Jahren verblindeter Nachbeobachtung bestätigen die Vorteile beider Dosierungen von Pradaxa® [1–3].

Die Daten aus RE-LY und RELY-ABLE zusammen umfassen klinische Erfahrungen aus über vier Jahren. Damit stel-

len sie die aktuell umfassendste Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen oralen Gerinnungshemmers zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern dar.

„Die meisten Patienten mit Vorhofflimmern benötigen eine lebenslange gerinnungshemmende Therapie, um vor ischämischen Schlaganfällen geschützt zu sein. Die einzigartigen Langzeitdaten, die wir jetzt für Pradaxa® haben, können Ärzten und Patienten Sicherheit geben“, sagte RELY-ABLE-Studienleiter **Professor Stuart Connolly**, Direktor der Abteilung für Kardiologie der McMaster University, Hamilton, Kanada. Die internationale RELY-ABLE-Studie beobachtete 5851 Patienten, die Pradaxa® einnahmen, für weitere 28 Monate nach Beendigung der RE-LY-Studie.

„Die Ergebnisse der RELY-ABLE-Studie sind konsistent mit den exzellenten Ergebnissen, die wir in der RE-LY-Studie gesehen haben. Sie sind ein deutliches Zeichen für das langfristige Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit von Pradaxa® zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern“, so **Professor Klaus Dugi**, Corporate Senior Vice President Medicine, Boehringer Ingelheim.

Pradaxa® 150 mg 2× tägl. ist der einzige orale Gerinnungshemmer, für den in einer klinischen Studie (RE-LY) bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine signifikante Reduktion ischämischer Schlaganfälle um 25 % im Vergleich zu einem Vitamin-K-Antagonisten beobachtet werden konnte [2, 3]. Neun von zehn Schlaganfällen bei Vorhofflimmern sind ischämische Schlaganfälle [4]. In der RE-LY-Studie senkte Pradaxa® 150 mg 2× tägl. das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien um 35 % gegenüber Warfarin (INR-

Bereich 2,0–3,0/mediane TTR 67 %) [2, 3]. In der Dosierung von 110 mg 2× tägl., die für bestimmte Patientengruppen angezeigt ist, verhinderte Pradaxa® Schlaganfälle und systemische Embolien ebenso gut wie Warfarin [2, 3].

In der RE-LY-Studie traten mit Pradaxa® insgesamt weniger Blutungen auf als unter Warfarin, insbesondere weniger lebensbedrohliche und intrakranielle Blutungen. Pradaxa® 110 mg 2× tägl. reduzierte gegenüber Warfarin außerdem das Auftreten schwerer Blutungen signifikant [2, 3], während deren Häufigkeit bei Pradaxa® 150 mg vergleichbar war mit Warfarin.

Literatur:

1. Connolly SJ, et al. Randomized Comparison of the Effects of Two Doses of Dabigatran Etxilate on Clinical Outcomes Over 4.3 Years: Results of the RELY-ABLE Double-blind Randomized Trial. CS.04. Clinical Science: Special Reports: Valvular Heart Disease, PAD, Atrial Fibrillation: International Perspectives. Presented on November 7, 2012 at the American Heart Association Scientific Sessions 2012.
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
3. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875–6.
4. Hannon N, et al. Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. Cerebrovasc Dis 2010; 29: 43–9.

Weitere Informationen:



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

A-1121 Wien

Dr. Boehringer-Gasse 5–11

Pressestelle:

Mag. Matthias Sturm

Tel.: +43/(0)1/80105-2742

E-Mail: matthias.sturm@boehringer-ingelheim.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.-Prof. 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 370

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

ESC-Leitlinien-Update bestätigt Dronedaron als Erstlinientherapie zum Erhalt des Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern

Die aktualisierten ESC-Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern (VHF) bewerten Dronedaron (Multaq®) neu und bestätigen den Stellenwert des Antiarrhythmikums durch Empfehlung als Erstlinientherapie (Klasse 1, Level A) zum Erhalt des Sinusrhythmus [1]. Das Leitlinien-Update wurde erstmals auf dem ESC-Kongress 2012 in München vorgestellt und im *European Heart Journal* veröffentlicht [1].

Dronedaron ist laut Leitlinien bei VHF-Patienten ohne oder mit minimaler struktureller Herzerkrankung als Erstlinienbehandlung angezeigt. Es kann als einziges AAR bei Patienten mit nicht-permanentem VHF und bestehenden Herz-Kreislauf-Risikofaktoren die Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen signifikant senken [2] und unterstützt damit ein wesentliches Ziel bei der VHF-Therapie [1].

Darüber hinaus ist ausschließlich Dronedaron in den Leitlinien als Erstlinientherapie für VHF-Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit und linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) empfohlen [1]. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) wird Dronedaron im Leitlinien-Update nach Sotalol eingeordnet [1]. Des Weiteren weisen die Leitlinien darauf hin, dass Dronedaron – entsprechend der europäischen Fachinformation – unter anderem nicht verordnet werden darf: bei permanentem VHF, instabilen hämodynamischen Zuständen, NYHA-Klasse-III und -IV oder bei einer kürzlich zurückliegenden, instabilen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse-II [1].

Multaq® (Dronedaron) ist indiziert zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern. Patienten mit bestehender oder vorangegangener Herzinsuffizienz sowie einer linksventrikulären Dysfunktion sollten entsprechend der Fachinformation nicht mit Dronedaron behandelt werden [3].

Multaq® wird weltweit in 37 Ländern vermarktet und wurde bis heute rund 800.000 Patienten verordnet.

Literatur:

1. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* (2012). doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
2. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.
3. Fachinformation (Stand: Dezember 2011. Siehe nachstehend).

Weitere Informationen:



Sanofi-aventis GmbH Österreich

Martina Horatschek

A-1220 Wien

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail:

martina.horatschek@sanofi.com

www.sanofi.at

MULTAQ 400 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid). *Liste der sonstigen Bestandteile:* *Tablettenkern:* Hypromellose (E 464), Maisstärke, Crospovidon (E1202), Poloxamer 407, 41,65 mg Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (E 572). *Überzug/Politur der Tabletten:* Hypromellose (E 464), Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Carnaubawachs (E 903). **Anwendungsgebiete:** MULTAQ ist angezeigt zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF). Aufgrund des Sicherheitsprofils (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) sollte MULTAQ nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden. MULTAQ sollte nicht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades, kompletter Schenkelblock, distaler Block, Sinusknotendysfunktion, Vorhoffüberleitungsstörungen oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers); Bradykardie < 50 Schläge pro Minute (spm); Permanentes VHF mit einer Dauer des VHF von ≥ 6 Monaten (oder unbekannter Dauer) und wenn vom Arzt Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden; Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand; In der Vorgeschichte oder aktuell bestehende Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion; Patienten mit leber- und lungentoxischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron; gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir; Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika; QTc-Bazett-Intervall ≥ 500 Millisekunden; schwere Leberfunktionsstörung; stark eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min). **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis, Paris. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiarrhythmika, ATC-Code: C01BD07. *Stand der Information:* Dezember 2011. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

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 $\times$ H₂O (E172), Talkum Filmüberzug 10 mg: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid $\times$ 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

Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidderivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Nierenschädigung (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalziämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: 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.

Candesartan Genericon 16 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie. Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linker Ventrikelfunktion (linksventrikuläre Auswurf-Fraktion $\leq 40\%$) als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Candesartan Cilexetil oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan). **ATC-Code:** C09CA06. **Candesartan Genericon 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: 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.

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 $\times$ H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18 **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** April 2012

Richtige Lösungen von S. 322:

- 1) Wenn bei ≥ 2 erstgradig miteinander verwandten Familienmitgliedern eine IDC diagnostiziert wurde oder ein Familienmitglied in jungem Alter einen plötzlichen Herztod erlitten hat.
- 2) Bei Verdacht auf eine Laminopathie;
- 3) Die klinisch am schwersten betroffene Person.
- 4) Verschiedene typische Triggersituationen für kardiale Ereignisse, unterschiedliches Ansprechen auf Betablockertherapie, unterschiedliche EKG-Morphologie

Richtige Lösungen von S. 329: 1a, b; 2a, c; 3a, c; 4b, c, d

Genussvoll zu einem gesunden Herzen – Ernährung im Fokus der Kardiologie

Interview mit Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber, Präsident der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft.



Univ.-Doz. Dr. B. Paulweber

Sehr geehrter Herr Doz. Paulweber, Sie beschäftigen sich seit vielen Jahren intensiv mit dem Thema Ernährung und Prävention von Atherosklerose. Welches Schutzpotenzial messen Sie persönlich der Ernährung bei?

Vor gut 50 Jahren wurden erstmals von Ancel Keys Vermutungen geäußert, es könnte einen Zusammenhang zwischen der Ernährungsweise und der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen geben. Vorerst wurde er zwar belächelt, seine Überlegungen wurden dann aber durch Studien eindrucksvoll bestätigt. Heute sind sich alle internationalen Fachgesellschaften, die sich mit der Prävention und Therapie von KHK beschäftigen, einig: Das Herzinfarktrisiko ist umso größer, je ungesünder wir essen.

Was empfehlen diese Fachgesellschaften konkret?

Mehr Obst und vor allem mehr Gemüse! Ja zu guten Fetten! Vollkorn statt Weißmehl! Pflanzliches vor tierischem Eiweiß! Und: Alkohol – wenn überhaupt – nur in Maßen! Und das nicht nur für wenige Wochen oder Monate, sondern ein Leben lang. Natürlich ist mir bewusst, dass es leichter gesagt als getan ist. An den Essgewohnheiten ändern die Patienten nur ungern etwas. Hier braucht es konkrete Hilfestellungen für den Alltag. Daran arbeiten wir gerade.

Was konkret wird hierzu erarbeitet?

Die Österreichische Atherosklerosegesellschaft wird im Laufe der kommenden Monate ein Statementpapier publizieren. Dieses soll nach derzeitigem State-of-the-art-Wissen aufzeigen, welche alimentären Möglichkeiten es zur Prävention von KHK gibt. Neben diesem Paper für Ärzte und andere Gesundheitswissenschaftler soll es daraus abgeleitet eine sehr praxisnahe Broschüre für Patienten geben, die für die Arztpraxis gratis zur Verfügung gestellt wird. Wir werden die Kollegenschaft darüber informieren, sobald diese Medien fertig gestellt und verfügbar sind.

Welche Stolpersteine liegen denn zwischen Arztgespräch und Kühlschrank?

Ich glaube nicht, dass es der Bevölkerung an Wissen mangelt. Die meisten meiner Patienten sind gut informiert, haben aber Schwierigkeiten bei der Umsetzung mit Messer und Gabel. Jeder kennt den Slogan „5 am Tag“. Nur wenigen gelingt es, diese Empfehlung im Essalltag zu realisieren. Es scheitert manchmal an negativen Kindheitserinnerungen oder schlichtweg an Ideen, wie gesunde Kost schmackhaft zubereitet werden kann.

Fett ist seit den 1970er-Jahren „Volksfeind“ Nummer 1 wenn es um die Herzgesundheit geht. Wie lautet Ihre Empfehlung diesbezüglich?

Ja zu guten Fetten, nein zu schlechten Fetten! Denn man tut dem Herz-Kreislaufsystem nichts Gutes, wenn man sich möglichst fettarm ernährt. Einige Fette haben sogar einen herzschützenden Effekt. Diese guten Fette findet man in Fisch, Nüssen, Samen, Avocados, Pflanzenölen und Margarine, die ja aus diesen Ölen hergestellt wird. Zurückhaltung ist hingegen bei Fleisch, Wurstwa-

ren und vollfetten Milchprodukten angesagt, weil diese viel gesättigte Fettsäuren enthalten, die das LDL-Cholesterin erhöhen.

Sind dann vielleicht die Kohlenhydrate die Übeltäter der Nation?

„No carb“ oder „low carb“ ist gerade ziemlich modern. Auch bei diesem Nährstoff ist eine differenziertere Betrachtung wichtig: „Good carb“ lautet meine Devise. Diese guten Kohlenhydrate sind z. B. in Vollkornprodukten und Hülsenfrüchten enthalten. Gleichzeitig kann dadurch der Teufelskreis des metabolischen Syndroms unterbrochen werden.

Abgesehen vom richtigen Essen – was ist noch wichtig im herzgesunden Alltag?

Bewegung! Diese fördert die Herzgesundheit, schützt vor einigen Krebsarten, Typ-2-Diabetes und Knochenbrüchigkeit. Und zu guter Letzt hilft körperliche Aktivität auch dabei, das Gewicht im Lot zu halten. Dabei ist es egal, ob man sich für Radfahren, Schwimmen oder schnelles Gehen entscheidet. Wichtig ist, sich überhaupt aufzuraffen und den gesamten Körper 5× wöchentlich für etwa 30 Minuten in Bewegung zu bringen. Hierzu zählt auch Alltägliches wie Stiegensteigen, Fensterputzen oder Rasenmähen.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte Mag. Eva Unterberger.

Weitere Informationen:

Essenziell Ernährungskommunikation GmbH

Mag. Eva Unterberger

A-1050 Wien, Ramperstorffergasse 2/9

E-Mail: essenziell@essenziell.at

PFLANZENSTERINE: WIRKSAM UND SICHER!

Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) kommt zu dem Schluss, dass 1,5 – 2,4 g Pflanzensterine pro Tag den Cholesterinspiegel nachweislich senken.^[1]

Europäische Fachgesellschaften (ESC und EAS) empfehlen den Verzehr von Pflanzensterin-angereicherten Lebensmitteln als eine Therapie-Option zur Senkung des LDL-C-Spiegels (Level of Evidence A).^[2]

Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt: In einer zusammenfassenden Betrachtung von 17 Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem Serum-Pflanzensterin-Spiegel und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt werden.^[3]

^[1] Amtsblatt der Europäischen Union: Verordnung (EG) Nr. 983/2009 der Kommission vom 21. Oktober 2009

^[2] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011, 32. 1769-1818

^[3] Genser B. et al: Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal (2012) 33: 444-451. doi:10.1093/eurheartj/ehr441



pro-activ



BIOTRONIK stellt implantierbaren BioMonitor® vor: Höchste Präzision für das Monitoring von Herzrhythmusstörungen

ClearSense-Technologie und einzigartiges Drei-Vektor-Design bieten überlegene Arrhythmiedetektion und ermöglichen effizientes Implantationsverfahren.

BIOTRONIK, ein führender Hersteller innovativer Medizintechnik, bietet nun auch einen implantierbaren Herzmonitor an. Der BioMonitor® bietet mit seiner neuartigen Technologie höchst präzise und zuverlässige Informationen für die Diagnose und das Management von Patienten mit Vorhofflimmern (AF) oder plötzlicher Ohnmacht (Synkopen) aufgrund ungeklärter Ursachen.

Der BioMonitor®, speziell zur kontinuierlichen diagnostischen Langzeitüberwachung von Arrhythmiepatienten entwickelt, wird im Brustbereich unmittelbar unter die Haut des Patienten implantiert. Zu langsame (Bradykardien) oder zu schnelle Herzfrequenzen (Tachykardien) lassen sich ebenso zuverlässig detektieren wie eine unregelmäßige Kontraktion (Asystolien) oder ein plötzlicher Abfall der Herzfrequenz.

Nach Erhalt der CE-Zertifizierung im September 2012 wurden die Erstimplantationen bereits in einigen Kliniken



Abbildung 1: BIOTRONIK BioMonitor® © BIOTRONIK

in Europa durchgeführt. „Nur ein durchgehendes Langzeitmonitoring mit zuverlässiger Arrhythmieerkennung liefert die entscheidenden Vitalinformationen, die ein Arzt benötigt, um Patienten mit Vorhofflimmern oder unklaren Synkopen adäquat behandeln zu können“, erklärt **Professor Gerhard Hindricks**, Leiter der Abteilung Rhythmologie des Herzzentrums an der Universität Leipzig.

Eine hohe Sensitivität und Spezifität ist entscheidend für eine präzise Detektion von Arrhythmien. Der BioMonitor® ermöglicht dies mit seiner ClearSense-Technologie und dem einzigartigen Drei-Vektor-Design über einen Zeitraum von mehr als sechs Jahren. Dank der neuartigen Technologie können 3-kanalige EKGs aufgezeichnet und in ein hochpräzises Eingangssignal umgewandelt werden. Alle Signale werden auf einer Beat-to-Beat-Basis analysiert,

um sicher zwischen bedeutenden Herzsignalen und Artefakten wie Myopotenzialen aufgrund von Muskelkontraktionen des Körpers unterscheiden zu können. Diese Signalqualität ist unabhängig von der Ausrichtung des Implantats im Körper und ermöglicht so ein effizientes Implantationsverfahren.

Alle vom BioMonitor® erfassten Werte können mithilfe des telemedizinischen Home-Monitoring-Systems von BIOTRONIK tagesaktuell und ohne Interaktion des Patienten von jedem Ort der Welt an den Arzt übermittelt werden. Der BioMonitor® bildet eine vollständig neue Kategorie im umfassenden Produktportfolio von BIOTRONIK, zu dem Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) und Implantate zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) zählen.

Weitere Informationen:



BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
DI Andreas Hammerschmid
A-1120 Wien, Am Euro Platz 2
Tel. +43/(0)1/615 44 50
E-Mail:
andreas.hammerschmid@biotronik.at

18. Expertentreffen

25.–27. April 2013

St. Martins Therme
Frauenkirchen, Burgenland

Wissenschaftliche Leitung

Prim. Dr. Harald Mayr
Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Xaver Roithinger



13. Consensus Meeting

SPEZIELL AUCH FÜR
ALLGEMEINMEDIZINER!



DER AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ

Herzinsuffizienz beim älteren Patienten

Sa 26. Jänner 2013, 9.00–13.00 Uhr

Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher, Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

med **Congress**



ANMELDUNG: medCongress, Gabriele Rech, Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99
Die Teilnahme ist kostenlos. Anmeldung per Mail an office@medcongress.at.

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

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, rezidivierende 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 Blöcken, 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, rezidivierende 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 Blöcken, 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 antiadrenergische 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.**

Atorvalan 10 mg-Tabletten, Atorvalan 20 mg-Tabletten, Atorvalan 40 mg-Tabletten, Atorvalan 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Natriumcarbonat, Maltose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. *Tablettenüberzug:* Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Triethylcitrat, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** **Hypercholesterinämie:** Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. **Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen:** Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten – mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes, – mit Myopathie, – in der Schwangerschaft, – während der Stillzeit, – bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer. ATC-Code: C10AA05. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

update: 04.2012

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, Ugurluoğlu 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 Pschyrembel.

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



KRAFTVOLL IN DAS LIPIDZIEL TREFFEN



Qualität



Ökonomie



Österreich

GEROT LANNACH

Ihr österreichischer Partner
im Bereich Innere Medizin

Fachkurzinformation siehe Seite 370

Quellen: Fachinformationen- Atorvalan 10 mg/20 mg¹/40 mg¹/80 mg¹ - Filmtabletten (Stand April 2012)