

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

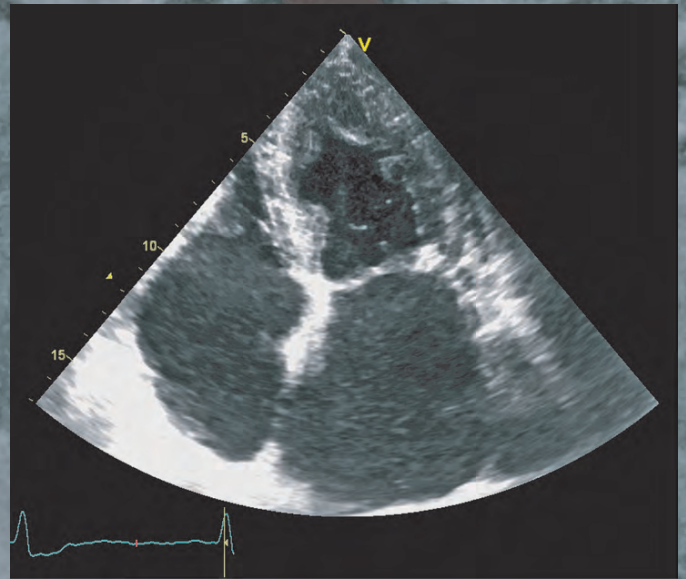
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Was ist fortgeschrittene Herzinsuffizienz, was ist terminale Herzinsuffizienz?

A. Böhrer

Herzinsuffizienz: „From Bench to Bedside“ – Neues im Bereich der Ionenhomöostase

A. Förster, L. S. Maier



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the  **ESC-Editor's Club**

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the  **DOAJ**

DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Inhalt

Brief des Herausgebers	199
K. Huber	
Was ist fortgeschrittene Herzinsuffizienz, was ist terminale Herzinsuffizienz?	200
A. Böhrner	
Herzinsuffizienz: „From Bench to Bedside“ – Neues im Bereich der Ionenhomöostase	208
A. Förster, L. S. Maier	
RUBRIKEN	
Fallberichte	
Frühe Blutdruckreaktion nach renaler Denervation	214
A. Bauer, F. Gerst, X. Sylejmani, L. Jahn	
„Toothpaste Tumor“ (käsige Kalzifizierung des Mitralanulus) – Ein seltener Befund in der Praxis	218
P. Fitscha, D. Haoula, K. Osinger	
EKG	222
Echo	224
OTC-Corner	Softlink A 12324 226
Acute Cardiovascular Care	230
Pharma-News	232
Medizintechnik	239

Titelbild: Apikaler Vierkammerblick. Pique-As-Form- („Shape Shape“) Apexbereich. Aus: Fitscha und Haoula, S. 225, Abb. 2.

Hintergrundbild: Kollateralisierung der ISR in Doppelinjektion. Aus: Gangl C., Delle-Karth G., J Kardiologie 2013; 20 (3–4): 112–4. Abb. 4, S. 112.

Auflösungen der Fragen zu den Artikeln:

Richtige Antworten von Seite 206: 1a, c, d, e; 2c, e; 3b; 4c

Richtige Antworten von Seite 213: 1b; 2d; 3c; 4d; 5d

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, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbei-
ten sowie einschlägigen Berichten aus dem In-
und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2014/2015:

H. Alber, Innsbruck	H. Mächler, Graz	H. Pürerfellner, Linz
G. Delle-Karth, Wien	E. Mahla, Graz	F. Rauscha, Wien
M. Frick, Innsbruck	B. Metzler, Innsbruck	R. Rosenhek, Wien
H. Gabriel, Wien	T. Michalski, Salzburg	J. Siller-Matula, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt	V. Mühlberger, Innsbruck	W. Speidl, Wien
F. Glaser, Krems	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	M. Stühlinger, Innsbruck
W. Kaltenbrunner, Wien	A. Niessner, Wien	H. Wallner, Schwarzach
E. Kunschitz, Wien	M. Nürnberg, Wien	W. Weihs, Graz
I. Lang, Wien	B. Podesser, St. Pölten	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2014/2015:

J. Auer, A	D. Gulba, D	O. Pachinger, A
R. Berger, A	G. Helmreich, A	B. Pieske, A
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	A. Podczek-Schweighofer, A
W. Benzer, A	F. Hoppichler, A	F. X. Roithinger, A
Ch. Bode, D	R. Koppensteiner, A	H. Schühlen, D
E. Braunwald, USA	A. N. Laggner, A	P. W. Serruys, NL
O. Dapunt, A	G. Laufer, A	P. Siostrzonek, A
H. Darius, D	P. Lechleitner, A	J. Sipötz, A
H. Drexler, A	Th. F. Lüscher, CH	C. Steinwender, A
B. Eber, A	D. Magometschnigg, A	Th. Stefanelli, A
H. Frank, A	G. Maurer, A	F. W. Verheugt, NL
W.-M. Franz, A	H. Mayr, A	F. Weidinger, A
M. Grabenwöger, A	B. Meier, CH	J. Wojta, A
G. Grimm, A	E. Minar, A	G. Zenker, A
M. Grimm, A	H.-J. Nesser, 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!

Die „Sommerausgabe“ des JOURNALES befasst sich schwerpunktmäßig mit Fragen der Herzinsuffizienz: Kollege Armin **Böhmer** aus dem Landesklinikum Krems erklärt in eindrucksvoller Weise die Unterschiede zwischen fortgeschrittener und terminaler Herzinsuffizienz, die Kollegen **Förster** und **Maier** vom Herzzentrum Göttingen und dem Universitätsklinikum Regensburg vermitteln uns Neues über die Bedeutung der Ionenhomöostase in der Entstehung der Herzinsuffizienz und die Wirkung von Ranolazin.

Besonders anschauliche Fallbeispiele (renale Denervationstherapie, „Toothpaste Tumor“) und sehr eindrucksvolle Berichte in den Rubriken erweitern das Angebot der vorliegenden Ausgabe des JOURNALES.

Hinweisen darf ich speziell auf den Bericht zum Thema „Valve-in-valve implantations“, eine neue Indikation für die „transapical transcatheter aortic valve implantation“ (TAVI), der uns mit anschließender Diskussion durch Experten wieder durch die Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) der ESC zur Verfügung gestellt wurde.

Wenn Sie Interesse haben, der ACCA als Mitglied beizutreten, besuchen Sie bitte die Webseite der ESC mit dem Link zur ACCA: www.escardio.org/ACCA. Als Mitglied der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft sind Sie automatisch Mitglied der ESC und können sich formlos bei ACCA anmelden. Diese Maßnahme möchte ich besonders Intensivmediziner, Notfallmediziner und Kardiologen nahe legen. Auf die Informationen, die Ihnen damit zugänglich sind, sollten Sie nicht verzichten.

Ich hoffe, dass Ihnen die Lektüre der „Sommerausgabe“ des JOURNALES Freude macht und verbleibe mit besten Grüßen,

*Ihr**Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

Was ist fortgeschrittene Herzinsuffizienz, was ist terminale Herzinsuffizienz?

A. Böhmer

Kurzfassung: Mit steigender Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz nehmen auch Häufigkeit und Dauer der fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zu, sodass ihre Bedeutung immer mehr in den Mittelpunkt der betreuenden Ärzte rückt. Zunehmend etabliert sich die Unterteilung in Erkrankungsphasen. Dies hilft dem betreuenden Arzt bei der Behandlung seiner Patienten, da verschiedene Therapieoptionen an diese Krankheitsphasen gebunden sind. Weiters kann dem Patienten ein genauerer Einblick in seine Prognose gewährt werden. In Summe scheint es empfehlenswert, jeden Patienten einer Krankheitsphase zuzuordnen. Die vier relevanten Er-

krankungsstadien der Herzinsuffizienz mit den jeweiligen Therapieoptionen werden im folgenden Artikel näher definiert und erläutert.

Schlüsselwörter: chronische Herzinsuffizienz, Krankheitsphasen, Erkrankungsstadien

Abstract: What is advanced Heart Failure, what is terminal Heart Failure? With increasing prevalence of chronic heart failure also increases the frequency and duration of the advanced stages of the disease. Therefore their importance is increasingly becoming the focus of

the attending physicians. The subdivision in disease phases has established. This will help the attending physician in the treatment of his patients, since various treatment options are linked to different phases of the disease. Also a patient may take an accurate insight into his disease prognosis. In total it seems advisable to assign each patient a disease phase. The four relevant disease stages and their treatment options are defined and explained in more detail in the following article. **J Kardiologie 2014; 21 (7–8): 200–7.**

Key words: chronic heart failure, disease phases, disease stages

■ Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist häufig und Endstrecke vieler kardialer Erkrankungen. Nach den ESC-Guidelines ist sie definiert als eine Abnormalität der kardialen Struktur oder Funktion mit nachfolgendem Unvermögen des Herzens, den Organen ausreichend Sauerstoff zu liefern [1]. Dies kann bei normalen Füllungsdrücken oder nur auf Kosten eines erhöhten Fülldruckes eintreten. Ergänzend beschreibt die klinische Definition ein Syndrom mit typischen Symptomen wie Atemnot und Müdigkeit sowie klinischen Zeichen wie etwa Schwellungen an den Knöcheln oder pulmonale Rasselgeräusche.

Rezent gewinnt die Stadieneinteilung bei Herzinsuffizienz immer mehr an Bedeutung, was sich vor allem durch die zunehmenden therapeutischen Optionen für die jeweiligen Erkrankungsstadien erklären lässt.

Zunahme an fortgeschrittener und terminaler Herzinsuffizienz

In der westlichen Welt sind etwa 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung von Herzinsuffizienz betroffen, die Prävalenz steigt ab einem Alter von 70 Jahren auf mehr als 10 % an [2]. Während die Inzidenz in letzter Zeit ein Plateau erreicht hat, nimmt die Prävalenz kontinuierlich zu. Ursache für die Zunahme von fortgeschrittenen und terminalen Stadien sind verschiedene Faktoren [3]: Einerseits wird die Bevölkerung immer älter, die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an [4]. Das betrifft die systolische, in deutlich größerem Maß aber die diastolische Herzinsuffizienz [5]. Außerdem ist dies durch bessere therapeutische Möglichkeiten bedingt, die bewirken, dass ein Pati-

ent die kardiale Akuterkrankung überlebt und damit das Stadium der chronischen Herzinsuffizienz erreicht. Ein klassisches Beispiel ist der akute Myokardinfarkt. Weiters sinkt durch verbesserte Behandlungsoptionen die Mortalität in den frühen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz.

Verbesserte Therapie

Nachdem es für lange Zeit bis auf die Herztransplantation (HTX) in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz kaum prognosebessernde Optionen gegeben hat, konnten in den vergangenen 2 Jahrzehnten Erfolge in der Therapie verzeichnet werden, wodurch die Mortalität der Erkrankung zunehmend gesenkt werden konnte. In besonderem Maße seien in diesem Zusammenhang die neurohumorale Therapie (ACE-Hemmer, Betablocker, MRA) und die Device-Therapie (ICD, CRT) genannt [6].

Erfreulich ist, dass in letzter Zeit auch in den späteren Herzinsuffizienzstadien eine Reihe von Therapieoptionen Einzug gehalten hat, die weiter unten im Text näher betrachtet werden. Dies lenkt den ärztlichen Blick auf diese Stadien und macht die Betreuung der Patienten zunehmend komplexer, aber auch lohnender.

■ Stadieneinteilung und Terminologie

Schon lange gibt es Empfehlungen, die Herzinsuffizienztherapie dem Erkrankungsstadium anzupassen (Stichwort „Therapietreppe“). Im Folgenden soll anhand aktueller Guidelines und Fachliteratur eine praxisrelevante Stadieneinteilung erfolgen. Wichtig sind folgende typischerweise angewandte Einteilungen:

In Europa ist die am längsten gebräuchliche Stadieneinteilung nach der NYHA (New York Heart Association) immer noch in regelmäßiger Verwendung. Darin wird rein nach funktionellen Kriterien, also klinischen Beschwerden des Patienten, in NYHA I–IV unterteilt [7] (Tab. 1). Die Bezeichnung kann laut ESC-Guidelines auch als „mild“ (NYHA II), „moderate“

Eingelangt am 6. Dezember 2013; angenommen am 20. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 2. Juni 2014

Aus der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie, Landeskrankenhaus Krems

Korrespondenzadresse: OA Dr. Armin Böhmer, MSc, Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie, Landeskrankenhaus Krems, A-3500 Krems a. d. Donau, Mitterweg 10; E-Mail: arminb@utanet.at

Tabelle 1: Vergleich NYHA-Klassifikation mit AHA-Klassifikation. Nach [7, 10].

Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)	Klassifikation der AHA/ACC
NYHA I Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.	Stadium A Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome.
NYHA II Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.	Stadium B Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome.
NYHA III Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.	Stadium C Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung.
NYHA IV Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Immobilität.	Stadium D Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. Herztransplantation, Katecholamine i. v., Kunstherz).
NYHA IV	

(NYHA III) und „severe“ (NYHA IV) erfolgen. Stadium III und IV sind für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz in Verwendung. Problematisch ist dabei vor allem, dass das NYHA-Stadium bei ein und demselben Patienten durchaus wechseln kann und keinesfalls ein stabiler Zustand ist (bei einer kardialen Dekompensation ist der Patient häufig NYHA IV, nach Rekompensation wenige Tage später dann typischerweise oft NYHA II). Auch besteht nur eine schlechte Korrelation zwischen NYHA-Stadium und Auswurfraction [8]. Positiv hervorzuheben ist, dass hinsichtlich der NYHA-Klassifikation eine Korrelation mit der Mortalität besteht [9].

Eine neuere und durchaus gängige Unterteilung ist die in Übersee gebräuchliche AHA-Einteilung. Dabei wird, ergänzend zu den funktionellen Kriterien, auch der organische kardiale Befund einbezogen, sodass diese Klassifikation dem Wesen der Erkrankung näher kommt. Die American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Task Force Guidelines kategorisieren die Entwicklung und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz darin in Stadium A–D [10] (Tab. 1).

Anzumerken ist, dass es sich bei den Stadien A und B streng genommen noch gar nicht um eine chronische Herzinsuffizienz, sondern nur um ein Vorstadium bzw. eine asymptomatische kardiale Dysfunktion handelt. In dieser Klassifikation sind fortgeschrittene Krankheitsstadien deutlich unterrepräsentiert, da sie nur im Stadium D zusammengefasst sind. Dies ist in den aktuellen ESC-Guidelines ähnlich, eine Definition oder Terminologie zu späten Stadien der chronischen Herzinsuffizienz ist überhaupt nicht zu finden.

Krankheitsverlaufskurven („trajectory curves“)

Am besten kann man die chronische Herzinsuffizienz wohl anhand von Krankheitsverlaufskurven abbilden. Diese „trajectory curves“ gibt es für verschiedene Arten von Erkrankungen, beispielsweise für Krebserkrankungen oder Demenz. Sie sind in der Palliativmedizin schon lange Zeit in Verwen-

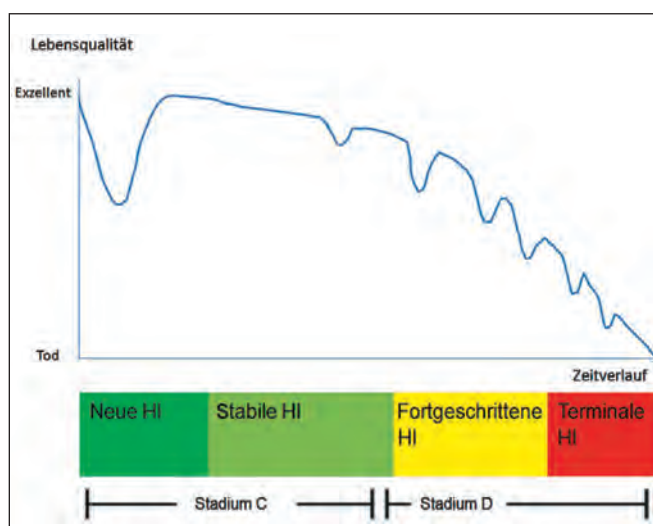


Abbildung 1: Trajectory curve bei chronischer Herzinsuffizienz (Anmerkung: Die Dauer der stabilen Herzinsuffizienz kann deutlich länger sein als in obiger Grafik. Mod. nach [Allen LA, et al. Circulation 2012; 125: 1928–52].

dung, aber erst in letzter Zeit haben sie auch den Einzug in die Kardiologie gefunden. Es wird dabei die Lebensqualität bzw. funktionelle Kapazität im Zeitverlauf dargestellt. Die Kurve, die den Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz dabei am besten wiedergibt, ist jene von Allen (Abb. 1).

Mit Hilfe der Kurve kann jeder Patient einem von 4 Krankheitsstadien zugeteilt werden:

1. Frühe Herzinsuffizienz
2. Stabile chronische Herzinsuffizienz
3. Instabile/fortgeschrittene Herzinsuffizienz („advanced heart failure“)
4. Terminale Herzinsuffizienz („end-stage-heart-failure/refractory end-stage-heart-failure“)

Im Folgenden soll nun auf die einzelnen Krankheitsstadien mit den jeweiligen therapeutischen Möglichkeiten eingegangen werden.

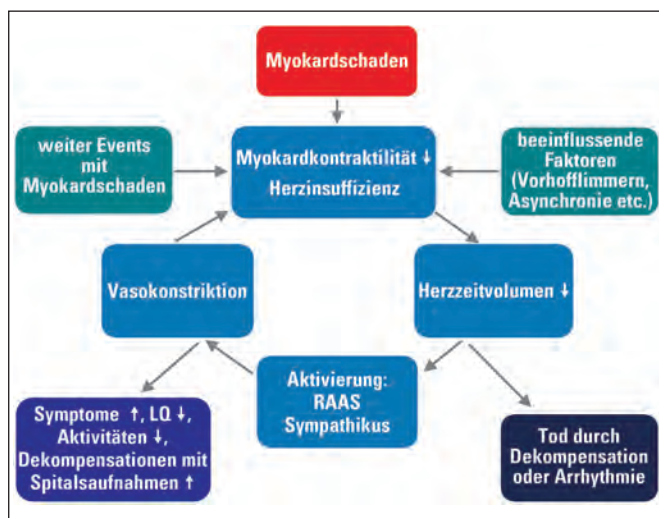


Abbildung 2: Circulus vitiosus bei chronischer Herzinsuffizienz

■ Entstehung der Herzinsuffizienz/asymptomatische kardiale Dysfunktion

Eingangs muss das im zeitlichen Verlauf üblicherweise vorangehende Stadium der asymptomatischen kardialen Dysfunktion (Stadium NYHA I bzw. A) beschrieben werden: Üblicherweise kommt es – häufig jahrelang vor dem Beginn einer chronischen Herzinsuffizienz – durch eine Noxe (beispielsweise Hypertonie oder Nikotinabusus) zu einem kardialen „Trauma“. Zu diesem Zeitpunkt ist das therapeutische Ziel die Risikofaktor- und Lifestyle-Modifikation. Durch Fortschreiten der Erkrankung – etwa durch progrediente Linksventrikelhypertrophie mit diastolischer Dysfunktion oder durch progredientes Remodelling nach kardialer Ischämie/Myokardinfarkt mit systolischer Dysfunktion – kann es dann zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz kommen.

■ Das Stadium der frühen Herzinsuffizienz

Symptomatisch werden die Patienten häufig durch eine nicht selten hospitalisationspflichtige kardiale Dekompensation. Meist wird in diesem Krankheitsstadium die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt. Im Regelfall erfolgt die diagnostische Abklärung bzw. im Idealfall die ätiologische Zuordnung. Es gibt viele Ursachen für Herzinsuffizienz. Mindestens die Hälfte der Patienten hat eine reduzierte linksventrikuläre Auswurf-fraktion. Eine koronare Herzkrankheit bedingt die Mehrzahl der Fälle der systolischen Herzinsuffizienz (HF-REF), Bluthochdruck und Diabetes sind weitere häufige Ursachen. Ätiologisch kommen auch Virusinfektionen (erkannt oder unerkannt), Alkoholmissbrauch, Chemotherapie (z. B. Doxorubicin oder Trastuzumab) und „idiopathische“ dilatative Kardiomyopathien (ein Teil davon wohl auf genetischer Basis) [11]. Die diastolische Herzinsuffizienz (HF-PEF) hat andere epidemiologische und ätiologische Ursachen [12]. Patienten mit HF-PEF sind älter, häufiger weiblich und meist adipös. Sie haben weniger oft kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern eher Hypertonie und Vorhofflimmern. Die Prognose ist etwas besser als bei HF-REF [13]. Bei der nicht-ischämischen Kardiomyopathie gewinnt die weiterführende ätiologische Abklärung zunehmend an klinischer Bedeutung. Dies ist einerseits dadurch bedingt, dass neue Möglichkeiten der Diagnostik wie

z. B. das Herz-MRT eingeführt wurden. Aber auch neue therapeutische Möglichkeiten – beispielsweise bei manchen Speichererkrankungen oder inflammatorischen Kardiomyopathien – machen eine Abklärung erforderlich. Im Idealfall ist die Therapie in diesem Stadium kurativ (Beispiel Tachykardiomyopathie) und der Patient kann geheilt werden.

■ Stabile chronische Herzinsuffizienz

Kommt es im Anfangsstadium zu keiner Ausheilung, gelangt der Patient im Regelfall in dieses längste Krankheitsstadium mit einem mehrjährigen, oft viele Jahre stabilen Verlauf. Es geht ihm subjektiv meist relativ gut, oft sind die Patienten sogar ganz asymptomatisch oder zumindest im Alltag nicht eingeschränkt. Trotzdem ist es gerade in dieser Phase zwingend erforderlich, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern oder zu stoppen. Insbesondere betrifft dies die systolische Herzinsuffizienz. Im Regelfall muss zuerst die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (OMT) optimiert bzw. aufdosiert werden. Wie die eigene Erfahrung zeigt, sollte dies in den meisten Fällen relativ langsam über 3–6 Monate erfolgen, da anderenfalls Nebenwirkungen deutlich zunehmen. Die Therapie wird dann im Regelfall gut vertragen und muss bis auf das individuelle Optimum (so nahe wie möglich an die Zieldosis heran) gesteigert werden. Dies trägt zu einer Stabilisierung von variabler Dauer bei. Nur eine Minderheit der Patienten hat eine sehr schnelle Progression und nie eine nachhaltige Stabilisierung. Der weitaus größere Anteil erlebt eine längere Periode der klinischen Besserung; doch auf lange Sicht ist eine fortschreitende Verschlechterung regelhaft.

Erst nach medikamentöser Optimierung ist die Evaluierung in Richtung Device (ICD-CRT) erforderlich. Die CRT-Indikation stellt sich teilweise erst in der Phase der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, da es ja erst in diesem Stadium zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik kommt.

Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz

Schwierig gestaltet sich oft die Therapie-Compliance, da die Patienten a- bis oligosymptomatisch sind und die Therapie trotzdem intensiviert (aufdosiert bzw. zusätzlich Device) bzw. beibehalten werden muss, was oft schwer verständlich ist und auch von den behandelnden Ärzten nicht immer Guidelinekonform durchgeführt wird. In diesem Zusammenhang sei jedoch auf den *Circulus vitiosus* der chronischen Herzinsuffizienz verwiesen [1] (Abb. 2). Hierbei handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung mit immer noch sehr schlechter Prognose. Idealerweise kann dieser Kreislauf nur mit einer optimierten Therapie gestoppt oder zumindest verlangsamt werden. Je weiter die Krankheit fortgeschritten ist, desto schwieriger gestaltet es sich, die Therapie bei HF-REF aufzudosieren, bis irgendwann das Stadium eintritt, wo dies gänzlich unmöglich ist (dieser Zeitpunkt markiert dann den Übergang in die terminale Herzinsuffizienz). Zunehmend kommt es zu kardialer Fibrose, Remodelling, Dilatation der Herzhöhlen und Abnahme sowohl der kardialen Funktion bzw. konsekutiv der Funktion anderer Organe und der Leistungsfähigkeit des Patienten [14]. Angetrieben wird dieser Prozess durch eine neurohumorale Aktivierung (RAAS, Sympathikus) mit Vasokonstriktion etc.; die Folge ist eine erhöhte Gefahr von Herzrhyth-

musstörungen. Lebensqualität und körperliche Aktivität nehmen ab, Dekompensationen mit Spitalsaufnahmen als Folge jedoch zu, bis es letztlich zum Tod durch Dekompensation oder plötzlichen Herztod kommt. Beeinflusst wird dieser Verlauf durch verschiedene negative Begleitfaktoren wie Vorhofflimmern, Asynchronie oder Anämie.

■ Das Stadium der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Die Phase der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz betrifft eine rasch wachsende Patientengruppe mit eingeschränkter Lebensqualität, schlechter Prognose und insbesondere einem hohen Risiko für klinische Ereignisse, im Regelfall durch rezidivierende kardiale Dekompensationen mit Krankenhausaufnahmen. Experten schätzen die Verbreitung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz auf 6–25 % der Herzinsuffizienzpatienten [15]. Aus dem Jahr 2007 liegt die einzige und weiterhin aktuelle Definition dieses Erkrankungsstadiums vor, sie orientiert sich an einer Vielzahl klinischer und apparativer Parameter [16] (Tab. 2). Grundsätzlich ist von einer reversiblen Erkrankung auszugehen, falls der Erkrankungsprozess durch therapeutische Interventionen gestoppt werden kann.

Begleit- und Folgeerkrankungen wie Niereninsuffizienz, COPD, Vorhofflimmern, Depression, schlafbezogene Atemstörungen oder Anämie sind in diesem Erkrankungsstadium sehr häufig.

Mortalität

Die chronische Herzinsuffizienz hat bekanntermaßen eine hohe Mortalität, die durchaus mit diversen onkologischen Krankheiten vergleichbar ist [17]. Grundsätzlich kann es in jedem der oben erwähnten 4 Erkrankungsphasen zu einem plötzlichen Herztod (SCD) kommen [18]. Vor 1990, also vor der modernen Ära der Herzinsuffizienzbehandlung, starben 60–70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung, die Anzahl der Krankenhauseinweisungen wegen Verschlechterung der Symptome war hoch [19]. Die heutige effektive Behandlung hat die Situationen verbessert, die relative Reduktion der Krankenhausaufenthalte in den vergangenen Jahren betrug 30–50 %, die Mortalität verzeichnete einen kleineren, aber signifikanten Rückgang [20]. Auch wenn sich die Situation gebessert hat, könnte eine weitere Besserung erfolgen, wenn die Studienergebnisse (optimierte neurohumorale Therapie und Devices bei HF-REF) auch im Behandlungsalltag noch konsequenter umgesetzt würden. Die 5-Jahres-Mortalität aller Herzinsuffizienzstadien beträgt weiterhin 40–50 %, die der fortgeschrittenen Herzinsuffizienzstadien sogar bis zu 50 % innerhalb eines Jahres [21].

Hospitalisationen

Für das Gesundheitssystem sind die häufig notwendigen stationären Aufnahmen durch chronische Herzinsuffizienz ein bedeutsames Thema; Hospitalisationen machen 2/3 der Kosten bei chronischer Herzinsuffizienz aus. Die Behandlungskosten erreichen im Krankheitsverlauf in der akuten Phase ein erstes Maximum, sinken in der stabilen Phase deutlich ab und nehmen in der letzten Lebensphase wieder drastisch zu, wo sie dann ein Maximum erreichen. Herzinsuffizienzpatienten müssen im Durchschnitt 2,05×/Jahr stationär aufgenommen werden; insgesamt verbringen sie 27,6 Tage pro Jahr im Kran-

Tabelle 2: Charakteristika der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (ESC-Definition of Advanced HF). Mod. nach [16]

1. Schwere Symptome (NYHA-Klasse III–IV)
2. Episoden mit klinischen Anzeichen von Flüssigkeitsansammlungen und/oder peripherer Minderdurchblutung
3. Objektive Hinweise auf eine schwere kardiale Dysfunktion, mindestens eines der folgenden Kriterien: linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%, pseudonormales oder restriktives Mitralfluss-Muster in der Doppler-Echokardiographie, hohe Links- und/oder Rechtsherz-Füllungsdrücke oder erhöhtes BNP
4. Schwere Beeinträchtigung der funktionellen Kapazität entweder durch Unfähigkeit, sich körperlich zu belasten, im 6-Minuten-Gehtest, Gehstrecke < 300 m oder maximale Sauerstoffaufnahme < 12–14 ml/kg/min
5. Anamnese von > 1 Herzinsuffizienz-Krankenhausaufenthalt(en) in den letzten 6 Monaten
6. Zutreffen aller vorheriger Kriterien trotz optimaler Therapie

kenhaus [22]. Immerhin 24 % der Patienten müssen allein in den ersten 30 Tagen nach Spitalsentlassung wieder aufgenommen werden [23]. Mit jeder neuerlichen ungeplanten Wiederaufnahme sinkt die Zeitdauer bis zur nächsten Hospitalisation [24]. Verantwortlich dafür sind nur zur Hälfte kardiale Ursachen wie Dekompensationen, zur anderen Hälfte sind es Begleiterkrankungen [25]. Verschiedene Befunde wie erhöhte Füllungsdrücke, anhaltend erhöhtes BNP, ein steigender Diuretikabedarf, Intoleranz der neurohumoralen Therapie, kardiale Begleiterkrankungen (Vorhofflimmern, KHK, Hypertonie), nicht-kardiale Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, COPD, Diabetes mellitus, Anämie), „frailty“, hohes NYHA-Stadium sowie psychosoziale und sozioökonomische Faktoren sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für stationäre Aufnahmen assoziiert. Die Patienten können im Laufe des stationären Aufenthaltes zwar rasch rekompensiert werden, mit jedem Krankenhausaufenthalt nehmen aber die Lebensqualität und die funktionelle Qualität (sowohl kardial als auch andere Organe wie etwa die Niere betreffend) ab. Somit verschlechtert jeder Krankenhausaufenthalt die Prognose. Auch daher muss das Behandlungsziel sein, stationäre Aufnahmen möglichst zu vermeiden.

Therapie

Da bekannt ist, dass sich hospitalisationspflichtige kardiale Verschlechterungen in vielen Fällen bereits Tage oder Wochen zuvor ankündigen (beispielsweise ein Großteil der kardialen Dekompensationen schon Wochen vorher mit langsamer Gewichtszunahme oder Arrhythmien oft schon einige Tage vorher durch hohen oder niedrigen Puls), wird zunehmend Wert darauf gelegt, Patienten in diesem Krankheitsstadium engmaschiger zu überwachen [26]. Diesbezüglich wurden verschiedene Modelle entwickelt, die unter dem Begriff „Telemedizin“ zusammengefasst werden. Gemeinsam ist ihnen, dass bei den betroffenen Patienten regelmäßig (idealerweise täglich), Vitalparameter wie Blutdruck, Puls und Gewicht gemessen werden und anhand der Veränderungen dieser Parameter beginnende kardiale Verschlechterungen erkannt und frühzeitig behandelt werden sollen. Verbunden ist dieses Management mit regelmäßigen Kontrollen bei einem mit der Erkrankung gut vertrauten Arzt. Besonderer Wert wird dabei auf individuelle Salz- und Flüssigkeitshaushalts-Empfehlungen gelegt [27]. Die Patienten sollten auch regelmäßig hinsichtlich der Medikamenten-Adherence kontrolliert werden [28].

Tabelle 3: Klinische Zeichen und Befunde zur Identifizierung von Patienten bei drohendem Übergang in die terminale Herzinsuffizienz. Mod. nach [10].

- Wiederholte (≥ 2) Krankenhausaufenthalte oder Vorstellungen in der Notfallambulanz wegen Herzinsuffizienz im vergangenen Jahr
- Progressive Verschlechterung der Nierenfunktion (z. B. Anstieg von BUN und Kreatinin)
- Gewichtsverlust ohne andere Ursache (z. B. kardiale Kachexie)
- Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern durch Hypotonie und/oder Verschlechterung der Nierenfunktion
- Intoleranz gegenüber Betablockern wegen Verschlechterung der HF oder Hypotonie
- Häufig systolische Blutdruckwerte < 90 mmHg
- Persistierende Dyspnoe mit notwendiger Pause beim Bekleiden oder Baden
- Unfähigkeit, wegen Atemnot oder Müdigkeit einen Block weit auf ebenem Boden zu gehen
- Rezente Notwendigkeit, die Diuretikadosen zu eskalieren, um den Volumenstatus zu erhalten, oft bis zu einer täglichen Furosemid-Dosis > 160 mg/d (oder äquivalentes Diuretikum)
- Progressiver Rückgang des Serum-Natriums, in der Regel bis < 133 mmol
- Häufige ICD-Schocks

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz sollten gründlich überprüft werden, um festzustellen, ob die Diagnose richtig ist und dass es keine behebbare Ursachen oder alternative Erklärungen für fortgeschrittene Symptome gibt. Erst danach sollten die Patienten einem Erkrankungsstadium zugeteilt werden. Zum Beispiel ist es wichtig, zu bestimmen, dass Herzinsuffizienz und nicht eine gleichzeitige Lungenerkrankung die Grundlage der Atemnot ist. Ebenso sollten bei Patienten mit vermuteter kardialer Kachexie andere Ursachen der Gewichtsabnahme ausgeschlossen werden; auch sollten andere reversible Faktoren wie Schilddrüsenerkrankungen behandelt werden. Letztendlich sollte eine regelmäßige sorgfältige Überprüfung der bisherigen medizinischen Behandlung durchgeführt werden, um festzustellen, ob alle evidenzbasierten Therapien berücksichtigt wurden.

Auch körperliches Training ist bei Herzinsuffizienz von Vorteil [29].

Bei einem Teil der Patienten kommt es mittels kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) zu einer deutlichen Symptombesserung von variabler Zeitdauer, wodurch der progressive Krankheitsverlauf zurückversetzt und es zu einer „Rückführung“ in das Stadium der stabilen Herzinsuffizienz kommen kann.

Parenterale Inotropika (z. B. Kalziumsensitizer) werden in vielen Krankenhäusern erfolgreich angewandt. Sie sind eine Option für die Untergruppe von Patienten, die gegen andere Therapien therapierefraktär und klinisch deutlich symptomatisch sind. Inotropika sollen bei Patienten mit systolischer Dysfunktion, niedrigem kardialen Index und Hinweise auf eine systemische Minderdurchblutung und/oder Stauungssymptomatik bevorzugt erwogen werden [10].

Zunehmend relevanter werden interventionelle und chirurgische Therapieoptionen für ausgewählte Patienten. Ein weite-

rer Teil der Patienten kann den natürlichen Verlauf der Herzinsuffizienz durch eine Herztransplantation oder eine Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) verlassen [30]. LVADs sind eine therapeutische Option für Patienten mit fortgeschrittener chronischer systolischer Herzinsuffizienz, die trotz optimierter medikamentöser und Device-Therapie refraktär sind. Leider stellt diese Gruppe wegen der eingeschränkten Spenderverfügbarkeit und der noch geringen Toleranz der LVAD-Implantation derzeit die Minderheit dar. Eine neue interventionelle Option ist der transkutane Klap-peneingriff; besonders der MitralClip stellt bei höhergradi-ger sekundärer Mitralinsuffizienz bei fortgeschrittener chro-nischer systolischer Herzinsuffizienz eine vielversprechende Option dar [31].

■ Das Stadium der terminalen Herzinsuffizienz

Im Verlauf der Erkrankung tritt als letztes Stadium, das Tage bis wenige Monate dauern kann, das der terminalen Herzinsuffizienz auf. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten wie Krebserkrankungen oder COPD am höchsten symptomatisch. So leiden bei terminaler Herzinsuffizienz 65 % an zerebraler Dysfunktion, 82 % an Fatigue und 88 % an Dyspnoe [32]. Häufig feststellbar sind in diesem Stadium, bedingt durch eine zunehmende Rechtsherzinsuffizienz, Müdigkeit, Beinödeme oder abdominelle Stauungssymptome.

Definiert ist dieses Stadium als austerapiertem Zustand (bezüglich kurativer Therapieoptionen), der irreversibel ist. Zum Tragen kommen ausschließlich palliative Therapieoptionen; es ist also zum Versagen aller prognosebessernden Behandlungen gekommen. Interventionen wie beispielsweise eine HTX oder eine ICD-Implantation sind daher zu diesem Erkrankungszeitpunkt nicht mehr indiziert. Da viele Patienten und ihre Angehörigen, aber auch in Gesundheitsberufen tätige Personen Herzinsuffizienz nicht als progressive, unheilbare Krankheit erkennen, durchlaufen terminale Herzinsuffizienz-Patienten gelegentlich aktive Behandlungsverfahren in unmittelbarer Nähe zum Auftreten des Todes oft mit frustanem Ergebnis [33]. Entscheidend ist daher die korrekte Zuordnung von Herzinsuffizienzpatienten zu diesem Stadium. Während die genaue individuelle Prognosevorhersage schwierig ist und dies auch so bleiben wird, gibt es im Krankheitsverlauf Merkmale, die auf einen Übergang in eine terminale Herzinsuffizienz hinweisen (Tab. 3). Dazu gehören wiederkehrende Episoden von Dekompensationen innerhalb von 6 Monaten trotz optimaler Therapie, eine chronisch schlechte Lebensqualität bzw. hartnäckige NYHA-IV-Symptome und Anzeichen von kardialer Kachexie. Häufig ist der Beginn des Eintritts in dieses Erkrankungsstadium dadurch markiert, dass es – nach vorheriger kontinuierlicher Steigerung der Anzahl und Dosis der Herzinsuffizienzmedikamente – zu einer notwendigen Reduktion bzw. Beendigung der prognoserelevanten Medikamente kommt, da diese vom Patienten hämodynamisch nicht mehr toleriert werden. Bezüglich der Unterscheidungsmerkmale zur fortgeschrittenen Herzinsuffizienz siehe Tabelle 4.

Auch die Palliativmedizin findet Einzug in die Kardiologie; sie hat die größte Bedeutung bei terminaler Herzinsuffizienz [1].

Tabelle 4: Fortgeschrittene und terminale Herzinsuffizienz. Mod. nach [Metra M. Advanced heart failure definition. Which patient would need repetitive levosimendan? Vortrag, München, 17.10.2013].

Fortgeschrittene chronische Herzinsuffizienz	Terminale Herzinsuffizienz
– Verminderte Leistungsfähigkeit/schlechte Lebensqualität – Schlechte Prognose, d. h. 15–50 % 1-Jahres-Mortalität/ Hospitalisation – Reversibel: Herzfunktion/Symptome	– Sehr schlechte Lebensqualität – Sehr schlechte Prognose, d. h. > 30 % 1-Jahres-Mortalität – Nicht reversibel: Lebensqualität > Überleben wichtig

Bei neu diagnostizierten Krebspatienten haben frühzeitige palliativmedizinische Interventionen einen positiven Einfluss auf das Überleben und HRQOL geliefert; dieser Ansatz könnte auch für Herzinsuffizienz relevant sein [34]. Der Zugang zur evidenzbasierten symptomverbessernden Herzinsuffizienztherapie muss dabei weiter gesichert sein. Daneben umfassen die Kernelemente einer palliativen Herzinsuffizienz-Betreuung ein ausführliches Symptom-Assessment und ein diffiziles Symptommanagement. Dazu zählen auch die niedrigdosierte Opiattherapie bei Dyspnoe sowie eine psychosoziale und pflegerische Unterstützung. Patienten und Angehörige werden in ihren End-of-life-Entscheidungen (einschließlich Hospiz) professionell unterstützt, auf Gebrechlichkeit und Demenz wird Rücksicht genommen. Studienergebnisse lassen vermuten, dass Patientenverfügungen, die bestimmte therapeutische Optionen in der End-of-life-Care einschränken, signifikant niedrigere Gesundheitsausgaben, eine geringere Wahrscheinlichkeit für Tod im Krankenhaus und eine höhere Nutzung von Hospizen bewirken [35]. Der Zugang zur palliativmedizinischen Betreuung kann auf eine ambulante Betreuung begrenzt werden.

■ Prognose/Prognosemarker

Eine Vielzahl von Prädiktoren für das Überleben bei Patienten mit Herzinsuffizienz wie VO_{2max} , NYHA-Stadium, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Marker der verminderten Gewebepfusion einschließlich niedrigem mittlerem arteriellen Druck, Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) und eine abgeschwächte Reaktion auf Diuretika sind identifiziert worden. Klinisch relevante Prognosemarker sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Obwohl diese Risikofaktoren mit dem Überleben auf einer statistischen Basis in einer großen Population korrelieren, ist ihre Fähigkeit, das Überleben des einzelnen Patienten vorherzusagen, beschränkt. Als Ergebnis wurden Vorhersagemodelle, die mehrere Indikatoren verwenden, erstellt, um eine genauere Prognoseeinschätzung zu ermöglichen.

Potenzielle Vorteile der Verwendung von Prognosemodellen für Herzinsuffizienz sind eine realistische Prognoseeinschätzung für Patienten und deren Familien und eine sinnvolle Verwendung von Ressourcen (einschließlich Transplantation, mechanische Kreislaufunterstützungssysteme und ICD) [42]. Auch eine offene, ehrliche Kommunikation zwischen Klinikern, Patienten und ihren Familien, um Therapieziele zu definieren, wird gefördert. Mögliche Gefahren der Verwendung von Prognosemodellen sind eine Ableitung des Modells aus einer bestimmten Population, das Nicht-Einfließen von Faktoren wie Patienten-Compliance oder das Nicht-Einbeziehen neuer Therapien, sodass die Modelle überholt sein können.

Tabelle 5: Klinisch relevante Prognosemarker bei chronischer Herzinsuffizienz

- Doppler-Echokardiographie: LV-Auswurfraction (LV-EF), linksventrikuläre Größe, diastolische Dysfunktion, rechtsventrikuläre (RV)-Funktion, pulmonale Hypertonie [36]
- Invasiv: erhöhter PCW (> 20 mmHg), erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand (> 3–4 Wood-Einheiten), erhöhter mittlerer pulmonalarterieller Druck (> 35 mmHg) und reduzierter Herzindex (< 2,0) [37]
- Labor: Hyponatriämie, (insbesondere anhaltend) erhöhtes BNP und NT-proBNP [38], erhöhte Harnsäure [39], Niereninsuffizienz [40], Anämie, Galektin
- Spiroergometrie: maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2) < 50 % der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte, verminderte anaerobe Schwelle (< 10 ml/kg/min), erhöhter VE/ VO_2 -Slope
- 6-Minuten-Gehstrecke < 300 m
- „frailty“ Indizes (ältere Patienten)
- Herz-MRT: Anteil des fibrotischen Myokards am Gesamtmyokard, Late-Enhancement-Technik [41]

Ein gut validierter Risiko-Score, das Seattle Heart Failure Model (SHFM), basiert auf einer breiten Palette von klinischen, pharmakologischen sowie Geräte- und Laborparametern und wurde in einer großen Gruppe von ambulanten Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz validiert. Dieser Score kann – wie auch die übrigen erwähnten Scores – ein gutes Hilfsmittel bei der Identifikation von Patienten am drohenden Übergang von der fortgeschrittenen in die terminale Herzinsuffizienz sein und ist in einer interaktiven Anwendung im Internet verfügbar [43].

Der Heart Failure Survival Score (HFSS) wurde anhand von Herzinsuffizienz-Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz bzw. vor einer Herztransplantation erstellt [44]. Dieses Modell beinhaltet Ruhepuls, Blutdruck, EF, Serum-Natrium, Peak VO_2 , Herzinsuffizienz-Ätiologie (ischämische vs. nicht-ischämische) und QRS-Dauer. Der HFSS unterteilt Patienten in niedriges ($HFSS \geq 8,10$), mittleres ($7,20 \leq HFSS < 8,09$) oder hohes ($HFSS \leq 7,19$) Risiko mit einem durchschnittlichen jährlichen Herzunterstützungssystem- oder transplantatfreiem Überleben von ca. 87 %, 68 % und 44 %.

Beide Scores beinhalten jedoch leider weder BNP noch Begleiterkrankungen.

Häufige Verwendung findet derzeit auch die INTERMACS-Klassifikation, vorwiegend im Zusammenhang mit der Indikationsstellung zur LVAD-Therapie. INTERMACS hat 7 Patientenprofile entwickelt, welche Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz weiter risikostratifizieren. Patientenprofil 4–7 ist mit einer signifikant besseren Überlebensrate und kürzeren Verweildauern nach Implantation im Vergleich zu den Patienten mit Profil 1–3 verbunden [45].

Aufgrund der Limitationen der prognostischen Modelle sollten sie die klinische Beurteilung nur ergänzen, anstatt diese zu ersetzen [46].

Schlussfolgerung

Jeder Herzinsuffizienzpatient sollte einer Erkrankungsphase zugeteilt werden. Dies hilft einerseits in der Kommunikation mit dem Patienten, da man ihm Auskünfte über seinen zu erwartenden Erkrankungsverlauf und seine Prognose geben kann. Andererseits kann dies auch eine Hilfe für den Arzt sein, um zu begründen, warum man etwa in der Phase der stabilen Herzinsuffizienz trotz subjektiver Beschwerdefreiheit des Patienten eine Therapie aufrechterhalten oder sogar noch ausbauen möchte, um einen Übergang in die fortgeschrittene Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verlangsamen. Weiters hat der Arzt eine bedeutsame Entscheidungshilfe, um in späteren Erkrankungsphasen abzuschätzen, wann der geeignete Zeitpunkt für eine „advanced therapy“ besteht (im Stadium der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz) oder auch, ab welchem Zeitpunkt das Therapieziel rein palliativ ist (im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz).

Fragen zum Text

- Welche 4 Erkrankungsphasen treten bei chronischer Herzinsuffizienz auf?
 - Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
 - Kardiale Dekompensation
 - Stabile Herzinsuffizienz
 - Frühe Herzinsuffizienz
 - Terminale Herzinsuffizienz
- Welche Charakteristika sind nicht typisch für eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz?
 - Schwere Symptome (NYHA Klasse III–IV)
 - Objektive Hinweise auf eine schwere kardiale Dysfunktion, mindestens eines der folgenden Kriterien: linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %, pseudo-normales oder restriktives Mitralfluss-Muster in der Doppler-Echokardiographie, hohe Links- und/oder Rechts Herz-Füllungsdrücke oder erhöhtes BNP
 - Gewichtsverlust ohne andere Ursache (z. B. kardiale Kachexie)
 - Anamnese von > 1 Herzinsuffizienz-Krankenhausaufenthalt(en) in den letzten 6 Monaten
 - Intoleranz gegenüber Betablockern wegen Verschlechterung der HF oder Hypotonie
- In welchem Stadium der chronischen Herzinsuffizienz ist typischerweise eine HTX indiziert?
 - Stabile Herzinsuffizienz
 - Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
 - Frühe Herzinsuffizienz
- In welchem Stadium der chronischen Herzinsuffizienz hat die ätiologische Abklärung zu erfolgen?
 - Stabile Herzinsuffizienz
 - Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
 - Frühe Herzinsuffizienz
 - Terminale Herzinsuffizienz

Lösung siehe
Impressum

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344–50.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30–41.
- Vasan RS. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction – prevalence and mortality in a population-based cohort. *JACC* 1999; 33: 1948–55.
- Stevenson LW, Pande R. Witness to progress. *Circulation* 2011; 4: 390–2.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119: e391–e479.
- McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 228–38.
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011; 306: 1669–78.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2013; 128: e240–e327.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8: 1308–39.
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18–28.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33: 1750–7.
- Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378: 704–71.
- Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 434–43.
- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 684–94.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315–22.
- Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008; 1: 91–7.
- Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 573–80.
- Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119: 515–23.
- Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1016–22.
- Zannad F, Briançon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 734–42.
- Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 407–13.
- Abrahamson P, Swedberg K, Borer JS, et al. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 885–91.
- Setoguchi S, Stevenson LW. Hospitalizations in patients with heart failure: who and why. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1703–5.
- Desai S, Stevenson L. Rehospitalisation for heart failure – predict or prevent? *Circulation* 2012; 126: 501–6.
- Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation* 2010; 122: 585–96.
- van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, et al. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J* 2010; 31: 1486–93.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439–50.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1078–94.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermler J, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 686–94.
- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 58–69.

33. Formiga F, Manito N, Pujol R. Terminal heart failure. Med Clin (Barc) 2007; 128: 263–7.
34. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733–42.
35. Nicholas LH, Langa KM, Iwashyna TJ, et al. Regional variation in the association between advance directives and end-of-life Medicare expenditures. JAMA 2011; 306: 1447–53.
36. Thohan V. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 238–49.
37. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 1348–54.
38. Taub PR, Daniels LB, Maisel AS. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. Heart Fail Clin 2009; 5: 169–75.
39. Bergamini C, Cicciola M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2009; 11: 444–52.
40. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1435–43.
41. Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. Circulation 2003; 108: 1945–53.
42. Goldberg LR, Jessup M. A time to be born and a time to die. Circulation 2007; 116: 360.
43. The University of Washington. The Seattle Heart Failure Model. Available at: <http://depts.washington.edu/shfm/2012> (Zuletzt gesehen: 17.2.2014).
44. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997; 95: 2660–7.
45. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 535–41.
46. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, et al; on behalf of the CHARM Investigators. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J 2008; 29: 2641–50.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 198 und zum Beitrag auf Seite 234

Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogengebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypromellose. Kapselhülle: Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose, Gereinigtes Wasser. Schwarze Druckfarbe: Schellack, Butan 1 ol, 2 Propanol, Ethanol vergällt (mit Aceton, Methanol und Acetylacetat), Eisen(II,III) oxid (E 172), Gereinigtes Wasser, Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min); – Akute, klinisch relevante Blutung; – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten.; – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten; – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt; – Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron; – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Herzinsuffizienz: „From Bench to Bedside“ – Neues im Bereich der Ionenhomöostase

A. Förster¹, L. S. Maier²

Kurzfassung: Die Herzinsuffizienz stellt uns weiterhin vor große klinische und ökonomische Probleme. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Störungen im intrazellulären Ca^{2+} - und Na^{+} -Stoffwechsel beteiligt sind. Dabei nimmt die Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Kinase II δ (CaMKII δ) eine Schlüsselrolle ein. Die CaMKII δ phosphoryliert sowohl den Ca^{2+} -Ausschüttungskanal des sarkoplasmatischen Retikulums (SR), der auch Ryanodin-Rezeptor vom Subtyp 2 (RyR2) genannt wird, als auch sarkolemme Na^{+} -Kanäle. Folglich kommt es zu einem vergrößerten SR- Ca^{2+} -Leck sowie zu einem verstärkten späten Na^{+} -Einstrom („late I_{Na} “), was zu einer verminderten Relaxationsfähigkeit der Myofilamente sowie einem verlängerten Aktionspotenzial führt. Pumpversagen und Arrhythmien sind mögliche Folgen. Diese neuen Pathomechanismen führen zur Erforschung und klinischen Evaluation innovativer Inhibitoren. Der Wirkstoff Ranolazin ist ein Inhibitor des späten Na^{+} -Einstroms und steht bereits

als Therapeutikum bei stabiler Angina pectoris zur Verfügung. In der Pilotstudie RALI-DHF wurde Ranolazin nun erstmals zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz klinisch getestet. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Effekt auf hämodynamische Parameter und stellen einen ersten Anhaltspunkt zur Verbesserung der Therapieoptionen bei diastolischer Dysfunktion dar.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, CaMKII, später Na^{+} -Strom, diastolische Dysfunktion

Abstract: Heart Failure: “From Bench to Bedside” – Novel Insights from Ion Homeostasis. Heart failure is still a huge clinical and economical problem. Recent findings suggest that alterations in intracellular Ca^{2+} - and Na^{+} -handling may be involved in this disease. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II δ (CaMKII δ) is believed to play a key role. CaMKII δ phosphorylates Ca^{2+} release channels of the sar-

coplasmic reticulum (SR) also named ryanodine receptor subtype 2 (RyR2) as well as sarcolemmal Na^{+} channels. This leads to an increased SR Ca^{2+} -leak and late Na^{+} current (late I_{Na}), which result, among other things, in a decreased efficiency of relaxation and prolongation of the action potential. Such changes can result in contraction failure and arrhythmias. These new pathomechanisms lead to the investigation and clinical evaluation of innovative inhibitors. Ranolazine is an antianginal agent and inhibits the late I_{Na} . The pilot trial RALI-DHF was carried out to test ranolazine in the treatment of diastolic heart failure. The results showed a significant effect on hemodynamic parameters. Therefore, this is the first step towards optimization of treatments for diastolic dysfunction. **J Kardiol 2014; 21 (7–8): 208–13.**

Key words: heart failure, CaMKII, late Na^{+} current, diastolic dysfunction

■ Definition und Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist definiert als eine Veränderung der kardialen Struktur oder Funktion, die zum Unvermögen des Herzens, den Körper ausreichend mit Blut und damit Sauerstoff zu versorgen, führt [1]. Klinisch treten typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsminderung) und Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung auf. Besteht neben der klinischen Symptomatik eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, spricht man von einer systolischen Herzinsuffizienz, die auch als Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF) („heart failure with reduced ejection fraction“, HFrEF) bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu steht die Herzinsuffizienz mit erhaltener EF („heart failure with preserved ejection fraction“, HFpEF), bei der eine diastolische Dysfunktion vorliegt. Als Kriterium wird hierbei die echokardiographisch bestimmte EF zu Grunde gelegt, die ab einem Wert von $< 50\%$ als eingeschränkt gilt [2]. Der Anteil der diastolischen Herzinsuffizienz an der Gesamtheit aller herzinsuffizienten Patienten liegt bei rund 50% [3–5].

Während für die systolische Herzinsuffizienz eine Reihe medikamentöser Therapeutika bereits etabliert sind, sind die Therapiemöglichkeiten der diastolischen Dysfunktion noch

immer limitiert. Demgegenüber steht die schlechte Prognose beider Subtypen. Erwähnenswert ist dabei aber, dass sich aufgrund der Evidenz-basierten Therapie die Prognose der systolischen Herzinsuffizienz in den vergangenen 30 Jahren leicht gebessert hat, nicht aber bei der diastolischen Herzinsuffizienz [3]. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Erkrankten bei etwa 50% [3, 5, 6], nach 10 Jahren sogar bei 10% . Ursächlich hierfür ist zum einen das Auftreten von Arrhythmien, zum anderen ein progredientes Pumpversagen. So erscheint es nicht verwunderlich, dass die Herzinsuffizienz eine der häufigsten Ursachen für Krankenhauseinweisungen bei > 65 -Jährigen ist und die Zahl der Erkrankten auf Grund der demographischen Entwicklung unserer Bevölkerung stetig ansteigt. Die Prävalenz wird jetzt bereits zwischen 1% und 10% in Abhängigkeit vom Patientenalter geschätzt.

■ Ionenhomöostase – Zellphysiologie und Kalziumstoffwechsel

Die Herzinsuffizienz kann auf dem Boden unterschiedlicher Ätiologien entstehen. Diese können bspw. infektiöser, toxischer oder angeborener Genese sein. Hauptursachen stellen jedoch die koronare Herzkrankheit sowie die arterielle Hypertonie dar. Allen gemeinsam ist eine Alteration der Ionenhomöostase, insbesondere des Ca^{2+} -Stoffwechsels in der Herzmuskelzelle.

Im gesunden Myokard kommt es im Rahmen eines Aktionspotenzials nach Einstrom von Na^{+} -Ionen zur Öffnung von spannungsabhängigen L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen in der Zellmembran. Ca^{2+} strömt in die Zelle ein und bindet an Ca^{2+} -abhängige Ryanodin-Rezeptoren des Subtyps 2 (RyR2) des sarkoplasmatischen Retikulums (SR). Durch diese Kanäle gelangt Ca^{2+} aus dem SR in das Zytosol und kann somit am Troponin C des

Eingelangt am 13. Dezember 2013; angenommen am 3. März 2014; Pre-Publishing Online am 2. Juni 2014

Aus der ¹Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Herzzentrum Göttingen und der ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Lars S. Maier, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, D-93042 Regensburg, Franz-Joseph-Strauss-Allee 11; E-Mail: lars.maier@ukr.de

kontraktilen Apparates binden und eine Kontraktion auslösen. Während der Relaxation gelangt das Ca^{2+} einerseits über die SR- Ca^{2+} -ATPase des Typs 2a (SERCA-2a) zurück in das SR und andererseits über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX) im Austausch gegen drei Na^+ -Ionen nach extrazellulär. Die Aktivität der SERCA-2a kann durch Phospholamban (PLB), in Abhängigkeit von dessen Phosphorylierungszustand, beeinflusst werden. Im phosphorylierten Zustand wird die SERCA-2a aktiviert, unphosphoryliert hat PLB eine inhibitorische Wirkung. Die Phosphorylierung von Phospholamban erfolgt u. a. an der Position Threonin 17 durch die Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Kinase II δ (CaMKII δ). Außerdem phosphoryliert die CaMKII δ den RyR2, wodurch die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR gesteigert werden, aber auch ein so genanntes SR Ca^{2+} -Leck während der Diastole auftreten kann [7].

■ Schlüsselrolle der CaMKII δ in der gestörten Ionenhomöostase

Die CaMKII ist eine multifunktionelle Serin/Threonin-Proteinkinase, die aus 6–12 Monomeren besteht und durch Autophosphorylierung aktiviert wird [8]. In Herzmuskelzellen wird überwiegend die δ -Isoform exprimiert, welche aus zwei Untereinheiten (δ_B im Zellkern und δ_C im Zytoplasma) besteht [9, 10].

Neuere Befunde legen nahe, dass die CaMKII δ eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz einnimmt. Anhand CaMKII δ -überexprimierenden Mäusen konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhter CaMKII-Aktivität und der Ausbildung einer Herzinsuffizienz mit Hypertrophie und Neigung zu schnellem Herztod nachgewiesen werden. Ebenso wurde gezeigt, dass die CaMKII δ bei Herzinsuffizienz vermehrt exprimiert und aktiviert ist [11, 12]. Dadurch kommt es u. a. zu einer verstärkten Phosphorylierung des RyR2 [7]. Spontane Ca^{2+} -Entladungen aus dem SR während der Diastole sind die Folge. Dieses Ca^{2+} -Leck kann man in Form von sogenannten Ca^{2+} -Sparks mittels konfokaler Lasermikroskopie messen. In CaMKII δ -transgenen Mäusen wurde ein 4-fach erhöhtes Ca^{2+} -Leck gegenüber Wildtyp-Mäusen nachgewiesen [11]. Bedingt durch das erhöhte SR Ca^{2+} -Leck nimmt der diastolische Ca^{2+} -Gehalt in der Zelle zu, u. a. aufgrund einer verminderten Expression der SERCA-2a [13]. Andererseits wurde der NCX vermehrt exprimiert gefunden [14], allerdings können unterschiedliche Expressionsniveaus mit unterschiedlicher Konsequenz für die kontraktile Funktion gefunden werden [15]. In Folge des erhöhten diastolischen Ca^{2+} -Gehalts binden die Ionen auch während der Diastole am Troponin C und aktivieren die Myofilamente, wodurch eine vollständige Relaxation der Herzmuskelzelle verhindert wird. Es resultiert gehäuft eine kardiale Dysfunktion und eine Abnahme der Pumpleistung des Herzens.

■ CaMKII als proarrhythmischer Trigger

Auf dem Boden einer strukturellen Herzerkrankung, wie bspw. Klappenvitien oder Herzinsuffizienz, kann es zum Auftreten von Vorhofflimmern kommen. Dass die CaMKII eine Schlüsselrolle sowohl in der Pathogenese der Herzinsuffizienz als auch von Vorhofflimmern spielt, wird u. a. durch den Nachweis, dass die CaMKII-Expression in rechtsatrialem Gewebe

von Patienten mit Vorhofflimmern erhöht ist und dadurch das SR Ca^{2+} -Leck vergrößert wird [16], bestätigt. Dabei scheint die oxidierte Form der CaMKII (ox-CaMKII) bzgl. der Arrhythmie neigung von größerer Bedeutung zu sein. Der Mechanismus hierfür scheint die Angiotensin-II (Ang-II) bedingte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) [17, 18] und die dadurch bedingte Oxidation von Methioninresten^{281/282} in der CaMKII-Regulationsdomäne zu sein [19, 20]. In einer neuen Studie konnte daher neben einem 2,5-fach erhöhten CaMKII-Level erstmals auch eine vermehrte Oxidation der CaMKII in Vorhofgewebe von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus gezeigt werden [21]. Ebenso wurde in Vorhofzellen von Vorhofflimmerpatienten eine verstärkte CaMKII-abhängige Phosphorylierung an Serin²⁸¹⁵ des RyR2 und folglich ein gesteigertes SR Ca^{2+} -Leck beobachtet [22]. Dies führt u. a. zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials und kann frühe Nachpotenziale hervorrufen. Anhand von Wildtyp-Mäusen, die über 3 Wochen hinweg mit Ang-II behandelt wurden, konnte ein gehäuftes Auftreten von späten Nachpotenzialen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo festgestellt werden [21].

Erhöhter oxidativer Stress scheint auch bei Diabetes mellitus von Bedeutung zu sein. So wurde eine signifikant höhere ox-CaMKII-Aktivität nach Herzinfarkt in Herzmuskelgewebe von Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern gefunden, was darauf hindeutet, dass die ox-CaMK und deren proarrhythmische Potenzial in Zusammenhang mit der erhöhten Mortalität bei Diabetikern nach Herzinfarkt stehen kann [23]. Die durch Diabetes als auch durch Ang-II induzierte CaMKII-Oxidation führt zur Sinusknotendysfunktion [24]. Die Erkenntnisse aus der Mode-Selection-Trial-Studie (MOST), dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Sinusknotendysfunktion auch über Vorhofflimmerepisoden berichteten [25], lassen einen Zusammenhang zwischen Sinusknotendysfunktion und einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern vermuten. Der hierfür zugrundeliegende Pathomechanismus ist bisher noch unklar [21].

■ CaMKII-Inhibition als therapeutische Möglichkeit

An isolierten Muskelstreifen aus erkrankten Herzen konnte unter CaMKII-Inhibition mittels verschiedener experimenteller Substanzen (z. B. KN-93, AIP) eine positive Kraft-Frequenz-Beziehung und somit eine verbesserte Kontraktilität nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich durch Koffein-Messungen ein erhöhter SR Ca^{2+} -Gehalt. Dementsprechend konnte auch in isolierten humanen Kardiomyozyten ein um 30 % verringertes Ca^{2+} -Leck unter CaMKII-Inhibition gemessen werden (Abb. 1). Das verringerte Leck ließ sich auch durch eine verminderte RyR2-Phosphorylierung mittels Western-Blot verifizieren [26]. In Bezug auf die proarrhythmische Wirkung der CaMKII lässt sich vermuten, dass die Verringerung des oxidativen Stresses in den Kardiomyozyten ein mögliches therapeutisches Ziel darstellt. Jedoch konnte bisher keine antioxidative Therapie etabliert werden [27–29].

Neueren Erkenntnissen zufolge haben aber Angiotensin-Converting-Enzym- (ACE-) Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (AT-Blocker), die bereits einen hohen Stellen-

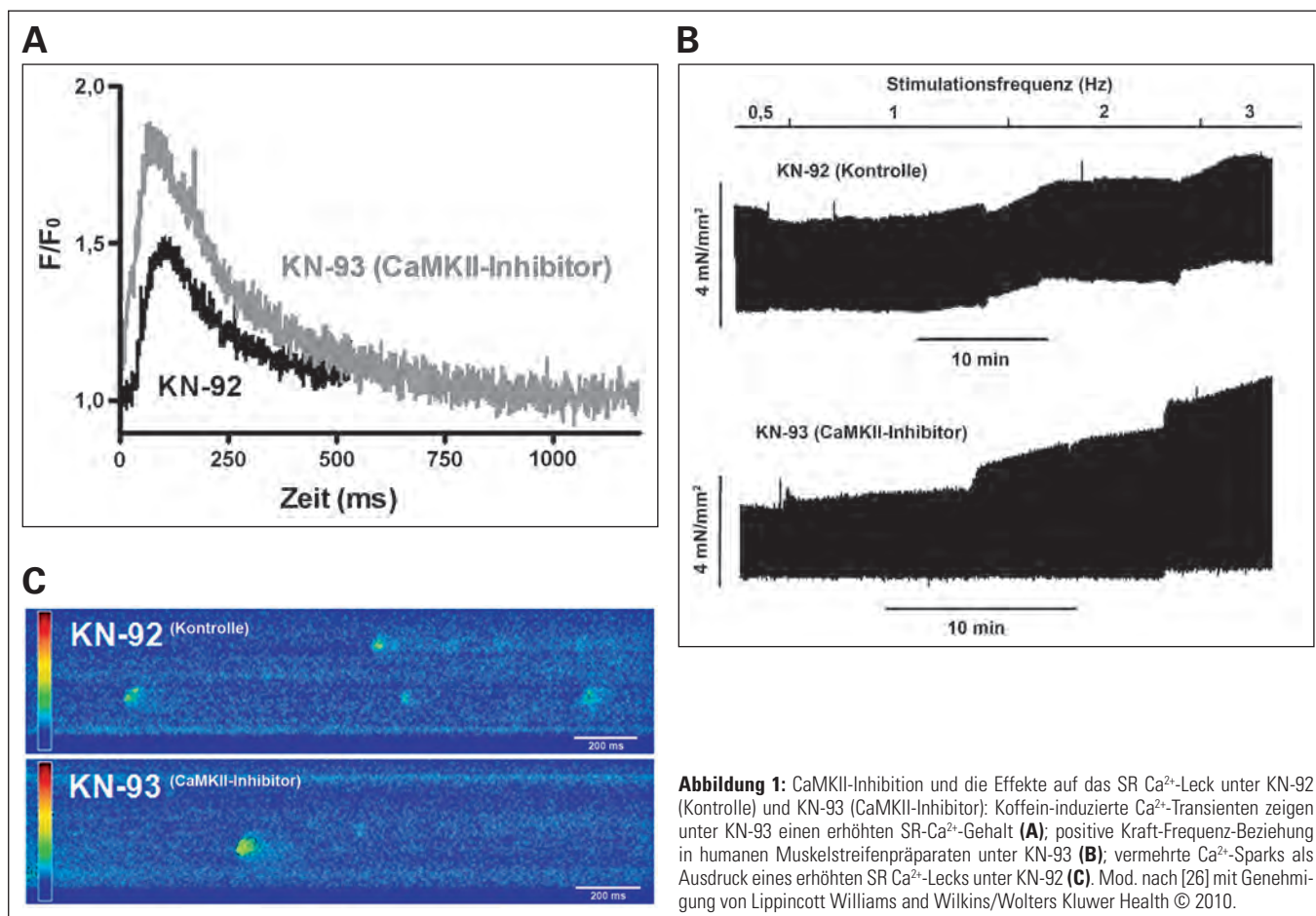


Abbildung 1: CaMKII-Inhibition und die Effekte auf das SR Ca^{2+} -Leck unter KN-92 (Kontrolle) und KN-93 (CaMKII-Inhibitor): Koffein-induzierte Ca^{2+} -Transienten zeigen unter KN-93 einen erhöhten SR- Ca^{2+} -Gehalt (**A**); positive Kraft-Frequenz-Beziehung in humanen Muskelstreifenpräparaten unter KN-93 (**B**); vermehrte Ca^{2+} -Sparks als Ausdruck eines erhöhten SR Ca^{2+} -Lecks unter KN-92 (**C**). Mod. nach [26] mit Genehmigung von Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer Health © 2010.

wert in der Therapie der Herzinsuffizienz erlangt haben, einen Effekt auf die ox-CaMKII. So wurde in atrialem Gewebe von Vorhofflimmerpatienten, die mit ACE-Hemmern oder AT-Blockern behandelt wurden, keine signifikante Erhöhung der ox-CaMKII nachgewiesen [21]. Des Weiteren wurden positive Effekte von CaMKII-Inhibition auf die Glukosetoleranz beschrieben [30], sodass die CaMKII-Inhibition durchaus auch über extrakardiale Mechanismen einen Vorteil für Patienten mit Diabetes und den daraus resultierenden Folgeschäden darstellen könnte. Dennoch bleibt es eine große Herausforderung, geeignete CaMKII-Inhibitoren zur klinischen Anwendung zu bringen.

■ Der späte Na^+ -Strom trägt zur diastolischen Dysfunktion bei

Unter physiologischen Bedingungen kommt es zu Beginn eines Aktionspotenzials zum Einstrom von Na^+ -Ionen („peak I_{Na} “). Diese Kanäle werden rasch inaktiviert. Anschließend gelangen weiterhin Natriumionen über Na^+ -Kanäle mit verlangsamer Kinetik in die Zelle. Dieser späte Natriumeinstrom („late I_{Na} “) macht zwar nur ca. 1 % der Amplitude des peak I_{Na} aus, führt aber durch das lange Aktionspotenzial zu einer relevanten Na^+ -Erhöhung in der Zelle. Zum Ende des Aktionspotenzials werden die Natriumionen im Austausch gegen Kaliumionen über die Na^+/K^+ -ATPase eliminiert.

Bei Herzinsuffizienz werden kardiale Na^+ -Kanäle durch die CaMKII δ phosphoryliert, was zu einem erhöhten „late I_{Na} “ führt [31]. Dementsprechend konnte in isolierten Kardiomyo-

zyten von Patienten mit diastolischer Dysfunktion ein erhöhter „late I_{Na} “ nachgewiesen werden [32]. Folglich entsteht eine Na^+ -Akkumulation in der Zelle, wobei die intrazelluläre Na^+ -Konzentration bis zu 6–8 mM höher als in gesundem Myokard liegen kann [33]. Durch den hohen Na^+ -Gehalt wird die Funktion des NCX gestört. Normalerweise wird über den NCX ein Ca^{2+} -Ion im Austausch gegen 3 Na^+ -Ionen nach extrazellulär transportiert. Besteht bereits ein hoher intrazellulärer Na^+ -Gehalt, kommt es zur Umkehr der Transportrichtung. Dies bedeutet, dass ein Ca^{2+} -Ion im Austausch für 3 Na^+ -Ionen in die Zelle hineingelassen wird. Dadurch erhöht sich wiederum der diastolische Ca^{2+} -Gehalt in der Zelle und trägt zur diastolischen Dysfunktion mit unzureichender Relaxation der Myofilamente bei [34].

Als relevanter Nebeneffekt des vermehrten Na^+ -Einstroms kommt es zur Verlängerung des Aktionspotenzials, resultierend aus der vorzeitigen erneuten Öffnung der spannungsabhängigen L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle („ Ca^{2+} window current“) und dem Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle. Frühe Nachpotenziale, die einen möglichen Trigger für Arrhythmien und Torsade-de-Pointes-Tachykardien darstellen, treten hierunter gehäuft auf [35, 36].

■ „Late I_{Na} “-Inhibition – Erste therapeutische Ansätze

Ranolazin ist ein Inhibitor des „late I_{Na} “, der seit 2006 in den USA und seit 2009 in Europa zur Therapie der stabilen Angina pectoris zur Verfügung steht [37]. Ergebnisse aus Studien mit herzinsuffizienten Hunden zeigten eine Verbesserung des

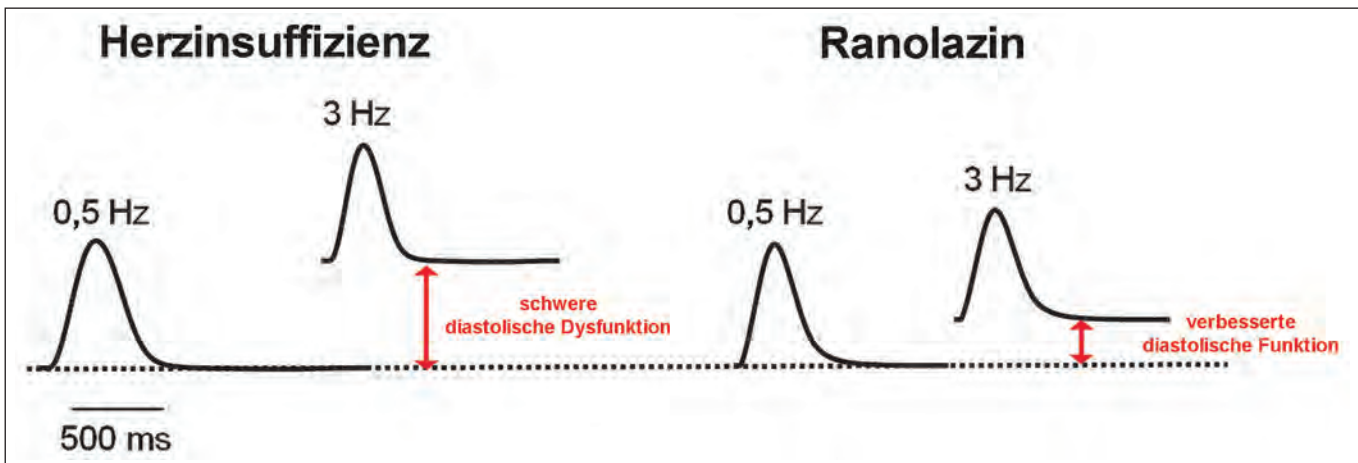


Abbildung 2: Effekte von Ranolazin vs. Placebo auf die diastolische Spannung von Muskelstreifenpräparaten von herzinsuffizienten Patienten unter Frequenzerhöhung von 0,5 auf 3 Hz. Mod. nach [32] mit Genehmigung von Elsevier.

linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP), der als Parameter für diastolische Dysfunktion gilt [38]. In isolierten humanen Muskelstreifenpräparaten herzinsuffizienter Patienten konnte ebenfalls die inhibitorische Wirkung von Ranolazin auf den späten Na^+ -Einstrom bewiesen werden, woraufhin sich eine deutlich verbesserte diastolische Funktion zeigte [34] (Abb. 2).

In der RALI-DHF-Studie (RAnoLazIn for the Treatment of Diastolic Heart Failure) wurde daher Ranolazin als mögliches Therapeutikum bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) am Patienten untersucht. Es handelte sich um eine placebokontrollierte, randomisierte, Proof-of-concept-Studie. Teilnehmer der Pilotstudie waren 20 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II–III. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Ejektionsfraktion (EF) > 50 %
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) ≥ 18 mmHg
- $\text{E}/\text{E}' > 15$
- N-terminal pro-type brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ≥ 220 pg/ml
- Relaxationszeit (τ) ≥ 50 ms

Über insgesamt 14 Tage wurden die Patienten mit Ranolazin ($n = 12$) bzw. Placebo ($n = 8$) behandelt und mittels invasiver und nicht-invasiver Diagnostikverfahren untersucht. Die Therapie beinhaltete eine intravenöse Gabe des Studienmedikaments über 24 Stunden, sowie eine anschließende orale Gabe von einem Gramm $2 \times$ tägl. über weitere 13 Tage. Vor der ersten intravenösen Gabe wurde neben einer standardmäßig durchgeführten Koronarangiographie zum Ausschluss einer KHK eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, welche 30 Minuten nach der ersten Gabe wiederholt wurde. Über den weiteren Studienzeitraum erfolgten neben echokardiographischen und spiroergometrischen Untersuchungen auch Bestimmungen des NT-pro-BNP-Spiegels [39, 40].

Die Studie zeigte einen Effekt auf hämodynamische Parameter, die mittels Katheterverfahren während der intravenösen Gabe von Ranolazin bzw. Placebo bestimmt wurden. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) (von $21,3 \pm 1,0$ mmHg auf $19,1 \pm 1,7$ mmHg; $p = 0,04$; Wilcoxon-rank-sum-

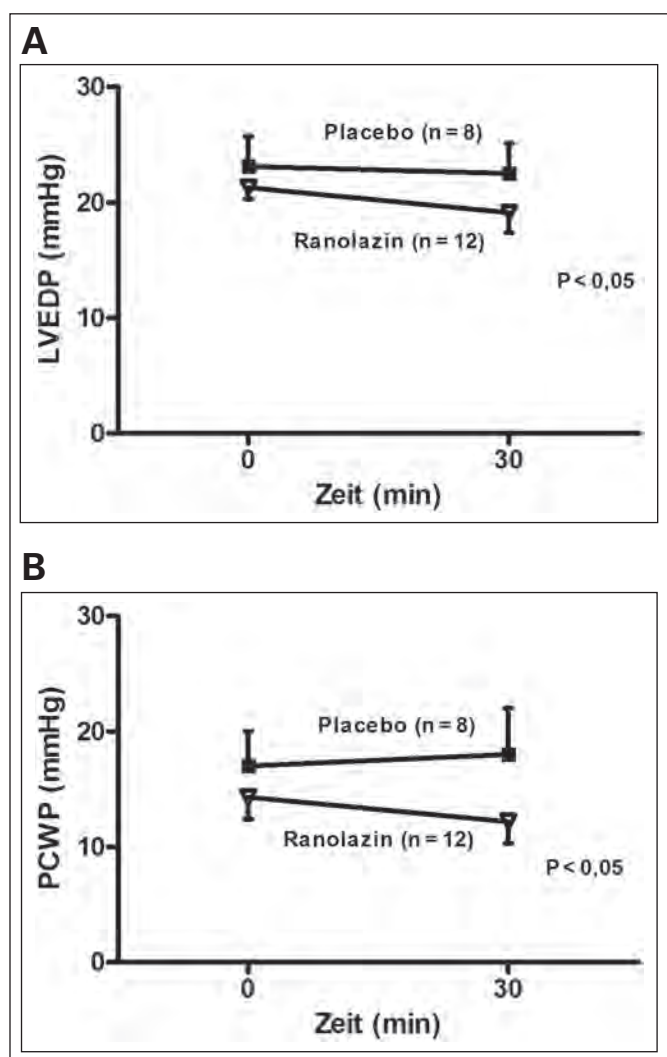


Abbildung 3: Akute Effekte von Ranolazin ($n = 12$) vs. Placebo ($n = 8$) auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) (A) und den Lungenkapillaren-Verschchlussdruck (PCWP) (B) vor und nach intravenöser Gabe. Mod. nach [41] mit Genehmigung von Elsevier.

Test) sowie der Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PCWP) (von $14,3 \pm 1,9$ mmHg auf $12,2 \pm 1,9$ mmHg; $p = 0,04$; Wilcoxon-rank-sum-Test) nahmen in der Ranolazin-Gruppe signifikant ab (Abb. 3). Ebenso sank der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) (von $26,5 \pm 2,7$ mmHg auf $25,2 \pm 2,5$ mmHg;

$p = 0,02$; Wilcoxon-rank-sum-Test) bei einer stimulierten Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute unter Ranolazin-Behandlung auf ein signifikantes Ergebnis. Interessanterweise gab es in beiden Patientengruppen keine Veränderungen hinsichtlich der Relaxationsparameter, wie τ und dp/dt_{min} [41]. Dies stimmt mit Daten aus In-vitro-Versuchen überein, die ebenfalls keine Verbesserung der aktiven Relaxation unter Ranolazin nachweisen konnten [32]. Das lässt den Schluss zu, dass Ranolazin nicht lusitrop wirkt. Hinsichtlich echokardiographischer und spiroergometrischer Parameter konnten keine Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum nachgewiesen werden. Der NT-pro-BNP war in beiden Gruppen zwar erhöht, allerdings ohne signifikanten Unterschied zum Studienbeginn [41].

Neben Ranolazin, welches sowohl Effekte auf den „late I_{Na} “ als auch auf den Kaliumstrom (I_{Kr}) besitzt, wurde vor Kurzem erstmals ein weiterer Inhibitor (GS-967) an Herzen und isolierten Kardiomyozyten von Kaninchen getestet. Dieser erwies sich als ein selektiver Inhibitor des „late I_{Na} “ ohne signifikante Auswirkungen auf andere Ionenkanäle im Myokard. Des Weiteren zeigte diese neue Substanz eine potentere und effektivere Wirkung bezüglich der Prophylaxe sowie Reduktion von Arrhythmien als Ranolazin und Flecainid. Während die beiden Letzteren zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials führen, konnte dieser Effekt unter Behandlung mit dem neuen Inhibitor nicht nachgewiesen werden. Dem entgegen zeigte sich sogar ein verkürztes QT-Intervall in isolierten Kardiomyozyten, intakten Herzen und anästhesierten Kaninchen. Nach Aktivierung des „late I_{Na} “ durch Anemonia sulcata toxin II (ATX-II) konnte unter Einwirkung des neuen Inhibitors eine signifikante Reduktion des „late I_{Na} “ sowie der Na^+ -abhängigen Ca^{2+} -Überladung und folglich des proarrhythmischen Effekts beobachtet werden. Studien an isolierten humanen Kardiomyozyten werden zeigen müssen, ob sich diese Ergebnisse auch im humanen Myokard bestätigen lassen [42].

Fazit

Letztendlich ist die RALI-DHF-Pilotstudie ein erster Anhaltspunkt zur Wirksamkeit von Ranolazin bei diastolischer Herzinsuffizienz. Jedoch ist die Aussagekraft der Studie aufgrund des begrenzten Studiendesigns zu gering. Zukünftig werden Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem längeren Studienzeitraum folgen müssen.

Außerdem ist die gestörte Ionenhomöostase nur einer von vielen Faktoren, die zu einer diastolischen Herzinsuffizienz führen können. Auch die Einlagerung von Kollagen und matriselulären Proteinen kann zu einer verringerten Dehnbarkeit der Kardiomyozyten und folglich zur verlangsamten linksventrikulären Relaxation führen [41]. Somit stellen die CaMK- und „late I_{Na} “-Inhibition erste Ansätze einer gezielten Therapie dar, jedoch bleibt die systematische Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz eine Herausforderung in der Medizin.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (MA 1982/4-2, TPA03 SFB 1002, GRK 1816 RP3), vom DZHK (Deutsches Zentrum für

Herz-Kreislauf-Forschung) und der Fondation Leducq finanziell unterstützt. Er erhielt Forschungsunterstützung von Gilead und ist in Studien mit Gilead und Menarini involviert; er erhielt Vortragshonorare von Berlin-Chemie.

Literatur:

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–89.
- Radford MJ, Arnold JM, Bennett SJ, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Data Standards): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society of Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2005; 112: 1888–916.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260–69.
- Gorelik O, Moznino-Sarafian D, Shteinshneider M, et al. Clinical variables affecting survival in patients with decompensated diastolic versus systolic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 224–32.
- Maier LS, Bers DM. Role of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) in excitation-contraction coupling in the heart. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 631–40.
- Braun AP, Schulman H. The multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase: from form to function. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 417–45.
- Edman CF, Schulman H. Identification and characterization of delta B-CaM kinase and delta C-CaM kinase from rat heart, two new multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase isoforms. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1221: 89–101.
- Srinivasan M, Edman CF, Schulman H. Alternative splicing introduces a nuclear localization signal that targets multifunctional CaM kinase to the nucleus. *J Cell Biol* 1994; 126: 839–52.
- Maier LS, Zhang T, Chen L, DeSantiago J, Brown JH, Bers DM. Transgenic CaMKII δ_c overexpression uniquely alters cardiac myocyte Ca^{2+} handling: reduced SR Ca^{2+} load and activated SR Ca^{2+} release. *Circ Res* 2003; 92: 904–11.
- Zhang T, Maier LS, Dalton ND, Miyamoto S, Ross Jr J, et al. The δ_c isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circ Res* 2003; 92: 912–9.
- Hasenfuss G, Reinecke H, Studer R, Meyer M, Pieske B, Holtz J, Holubarsch C, Posival H, Just H, Drexler H. Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in failing and nonfailing human myocardium. *Circ Res* 1994; 75: 434–42.
- Studer R, Reinecke H, Bilger J, Eschenhagen T, Böhm M, et al. Gene expression of the cardiac Na^+ - Ca^{2+} exchanger in end-stage human heart failure. *Circ Res* 1994; 75: 443–53.
- Hasenfuss G, Schillinger W, Lehnert SE, Preuss M, Pieske B, et al. Relationship between Na^+ - Ca^{2+} -exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation* 1999; 99: 641–8.
- Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, Seipelt R, Schöndube FA, Hasenfuss G, Maier LS. CaMKII-dependent diastolic SR Ca^{2+} leak and elevated diastolic Ca^{2+} levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res* 2010; 106: 1134–44.
- Shimano M, Shibata R, Inden Y, Yoshida N, Uchikawa T, et al. Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6: 935–40.
- Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, Darow LA, Kleinbaum D, et al. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem* 2007; 53: 1652–7.
- Erickson JR, Joiner ML, Guan X, Kutschke W, Yang J, et al. A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation. *Cell* 2008; 133: 462–74.
- Erickson JR, He BJ, Grumbach IM, Anderson ME. CaMKII in the cardiovascular system: sensing redox states. *Physiol Rev* 2011; 91: 889–915.
- Purohit A, Rokita AG, Guan X, Chen B, Koval OM, et al. Oxidized Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 128: 1748–57.
- Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^+ - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 2059–70.
- Luo M, Guan X, Luczak ED, Lang D, Kutschke W, et al. Diabetes increases mortality after myocardial infarction by oxidizing CaMKII. *J Clin Invest* 2013; 123: 1262–74.
- Swaminathan PD, Purohit A, Soni S, Voigt N, Singh MV, et al. Oxidized CaMKII causes cardiac sinus node dysfunction in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 3277–88.
- Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, et al. Mode selection trial in sinus-node dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854–62.
- Sossalla S, Fluschnik N, Schotola H, Ort KR, Neef S, et al. Inhibition of elevated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res* 2010; 107: 1150–61.
- Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C Jr, Freudenberger R, et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure: results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2301–9.
- Marfisi RM, Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Nicolosi GL, et al. GISSI-Preven-

- zation Investigators. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 347–50.
29. Negi S, Shukrullah I, Veledar E, Bloom HL, Jones DP, Dudley SC. Statin therapy for the prevention of atrial fibrillation trial (SToP AF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 414–9.
30. Ozcan L, Wong CC, Li G, Xu T, Pajvani U, et al. Calcium signaling through CaMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity. *Cell Metab* 2012; 15: 739–51.
31. Wagner S, Dybkova N, Rasenack ECL, Jacobshagen C, Fabritz L, et al. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na^{+} channels. *J Clin Invest* 2006; 116: 3127–38.
32. Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC, Ruff H, Weber SI, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts-role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 32–43.
33. Pieske B, Maier LS, Piacentino V, 3rd, Weisser J, Hasenfuss G, Houser S. Rate dependence of $[\text{Na}^{+}]_i$ and contractility in nonfailing and failing human myocardium. *Circulation* 2002; 106: 447–53.
34. Maier LS. New treatment options for late Na^{+} current, arrhythmias, and diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9: 183–91.
35. January CT, Riddle JM. Early after depolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca^{2+} current. *Circ Res* 1989; 64: 977–90.
36. Boutjdir M, el-Sherif N. Pharmacological evaluation of early afterdepolarisations induced by sea anemone toxin (ATXII) in dog heart. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 815–9.
37. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375–82.
38. Rastogi S, Sharov VG, Mishra S, et al. Ranolazine combined with enalapril or metoprolol prevents progressive LV dysfunction and remodeling in dogs with moderate heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H2149–55.
39. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Shah SJ. Evaluative framework for phase II studies in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JCHF* 2013; 1: 123–6.
40. Jacobshagen C, Belardinelli L, Hasenfuss G, Maier LS. Ranolazine for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: background, aims, and design of the RALI-DHF Study. *Clin Cardiol* 2011; 34: 426–32.
41. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokoczuk E, Belardinelli L, Lee S, et al. Ranolazine for the treatment of Diastolic Heart Failure in patients with preserved ejection fraction. *JCHF* 2013; 1: 115–22.
42. Belardinelli L, Liu G, Smith-Maxwell C, Wang W, El-Bizri N, et al. A novel, potent, and selective inhibitor of cardiac late sodium current suppresses experimental arrhythmias. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 23–32.

■ Fragen zum Text

- Welche epidemiologischen Daten treffen auf die Herzinsuffizienz zu?
 - Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10 %.
 - Rund 50 % aller herzinsuffizienten Patienten haben eine diastolische Dysfunktion.
 - Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt bei 20 % – unabhängig vom Alter.
 - Die Herzinsuffizienz ist bei > 50-jährigen Patienten eine der häufigsten Ursachen für Krankenhauseinweisungen.
 - Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 30 %.
- Welche Mechanismen tragen zur Pathogenese der Herzinsuffizienz bei?
 - ein verringertes SR-Ca^{2+} -Leck
 - eine vermehrte Expression der SERCA-2a
 - eine verringerte Phosphorylierung des RyR2
 - eine vermehrte Expression des NCX
 - eine verminderte Anzahl von Myofilamenten
- Welche der folgenden Aussagen trifft **nicht** zu?
 - Die ox-CaMKII scheint in der Pathogenese von Vorhofflimmern von Bedeutung zu sein.
 - Auch bei Diabetes scheint oxidativer Stress eine große Rolle zu spielen.
 - Patienten, die mit ACE-Hemmern oder AT-Blockern behandelt wurden, zeigten eine gesteigerte Aktivität der ox-CaMKII.
 - Die Inhibition von CaMKII zeigt auch Effekte auf den Glukosestoffwechsel bei Diabetes mellitus.
 - Angiotensin II bedingt die Bildung von ROS und somit die Oxidation der CaMKII.
- Die RALI-DHF-Pilotstudie untersuchte den Wirkstoff Ranolazin als neue Therapieoption bei:
 - Systolischer Herzinsuffizienz
 - Vorhofflimmern
 - KHK
 - Diastolischer Herzinsuffizienz
 - Akutem Koronarsyndrom
- Welche der folgenden Aussagen trifft **nicht** zu?
 - In der RALI-DHF-Pilotstudie konnte ein signifikanter Effekt auf hämodynamische Parameter, wie LVEDP und PCWP, unter Ranolazinbehandlung im Vergleich zu Placebo beobachtet werden.
 - In der RALI-DHF-Pilotstudie wurde eine signifikante Absenkung des mPAP unter Ranolazinbehandlung im Vergleich zu Placebo festgestellt.
 - In der RALI-DHF-Pilotstudie zeigten sich keine signifikanten Effekt von Ranolazin auf echokardiographische Parameter.
 - In der RALI-DHF-Pilotstudie zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Ranolazin auf Relaxationsparameter.
 - Die Ergebnisse der RALI-DHF-Pilotstudie lassen den Schluss zu, dass Ranolazin keine lusitrope Wirkung hat.

Lösung siehe Impressum

Fallbericht: Frühe Blutdruckreaktion nach renaler Denervation

A. Bauer, F. Gerst, X. Sylejmani, L. Jahn

Aus dem Diakonieklinikum Schwäbisch Hall/Klinikum Crailsheim

■ Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie ist eine häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Therapie der Wahl ist die medikamentöse Einstellung des Blutdrucks. Für Patienten mit therapierefraktärem Hypertonus steht nun eine neue Methode, die renale Denervation, zur Verfügung. Durch die Ablation sympathischer Nervenfasern konnte in mehreren Studien eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte nachgewiesen werden. Die Effekte der renalen Denervation bilden sich dabei im Verlauf der ersten 1–2 Jahre aus. In der vorliegenden Arbeit präsentieren wir zwei Patientenfälle, bei denen bereits früh nach renaler Denervation ausgeprägte Blutdruckabfälle auftraten. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte in der Frühphase nach renaler Denervation ein engmaschiges Monitoring des Blutdruckes erfolgen. Eine stationäre Überwachung für mindestens 48 h wird daher empfohlen.

■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist eine sehr häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. In den USA leiden allein 76 Mio. Patienten an einer arteriellen Hypertonie [1]. Die Prävalenz wird in den nächsten Jahren noch um mindestens 10 % zunehmen [2]. Die Therapie der Wahl zur Blutdrucksenkung ist der Einsatz von antihypertensiven Substanzen. Durch die kontinuierliche Verbesserung der Diagnose und Therapie der arteriellen Hypertonie gelang im Verlauf der vergangenen 25 Jahre eine signifikante Reduktion der Mortalität. Zudem werden Patienten heute, im Vergleich zu früher, häufiger (50,6 vs. 73,5 %) einer Blutdrucktherapie zugeführt [3]. Trotz der Verbesserungen in Diagnostik und Therapie der arteriellen

Hypertonie liegt bei 8,9 % der Patienten eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie vor (trotz Behandlung mit mindestens 3 Antihypertensiva keine suffiziente Einstellung des Blutdrucks) [4]. Diese Patienten besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Nierenerkrankungen.

Das renale sympathische Nervensystem spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung der arteriellen Hypertonie. Es kontrolliert sowohl die periphere wie auch zentrale Regulation des Blutdrucks. Die periphere Regulation erfolgt über den peripheren arteriellen Widerstand, die zentrale Steuerung über den kardialen Auswurf [5, 6]. Eine Beteiligung des renalen sympathischen Nervensystems an der Entstehung des therapierefraktären Hypertonus konnte in Studien gezeigt werden [7]. Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die renale Denervation eingesetzt, um eine Reduktion des Blutdrucks zu erreichen [8]. Dieses chirurgische Verfahren hat sich jedoch wegen schwerwiegender perioperativer Komplikationen nicht durchgesetzt. Eine komplikationsarme Alternative stellt die renale Nierendeneration mittels Radiofrequenzablation dar. Dieses Verfahren hat sich als effektiv und sicher erwiesen [1, 9–12]. Nach renaler Denervation konnten Blutdrucksenkungen von im Mittel bis zu 32 mmHg systolisch und 14 mmHg diastolisch erzielt werden [10]. Diese Effekte treten zumeist im Verlauf des ersten Jahres nach Intervention auf. Bei einem Teil der Patienten können sich Blutdrucksenkungen jedoch auch früh nach Intervention einstellen. Sofern keine Anpassung der antihypertensiven Therapie erfolgt, kann es in Einzelfällen zu kritischen Hypotonien kommen. Im Folgenden beschreiben wir 2 Fälle von sehr früh auftretenden und ausgeprägten Blutdrucksenkungen nach renaler Denervation.

■ Fall 1

Eine 76-jährige Patientin stellte sich 2010 mehrmals mit hypertensiven Krisen (Werte max. 230/120 mmHg) ambulant und stationär in der Klinik vor. Sie berichtet jeweils über Kopfschmerzen, Dyspnoe und Leistungseinschränkung. Auch unter Therapie mit 8 Antihypertensiva (Tab. 1) konnte kein normotoner Blutdruck erzielt werden (Abb. 1). Eine sekundäre Hypertonie wurde im Vorfeld ausgeschlossen. Schließlich erfolgte eine renale Denervation mit dem Symplicity Device (Ardian®/Medtronic®, Minneapolis, USA). Die Aa. renalis bds. wurden an jeweils 6 Positionen/Arterie erfolgreich ablatiert. Der Durchmesser der Aa. renalis war grenzwertig mit 3,7 mm, trotzdem wurde der Entschluss zur renalen Denervationen gefasst. *Post ablationem* ergab sich kein Hinweis auf eine Dissektion oder Stenose der Aa. renalis. Innerhalb der ersten Tage trat ein massiver Blutdruckabfall ein (Min 114/56 mmHg, Mittel $135 \pm 19/61 \pm 6$ mmHg). Am Tag nach der renalen Denervation klagte die Patientin über Schwindel. Es

Tabelle 1: Fall 1: Antihypertensive Medikation vor und nach renaler Denervation (RD).

	Substanz	Dosierung
Vor RD		
Torasemid	10 mg	1-0-0
Ramipril	5 mg	1-0-1
Metoprololsuccinat	95 mg	1-0-1
Amlodipin	5 mg	1-0-1
HCT	25 mg	1-0-0
Dihydralazin	25 mg	0,5-0-0,5
Moxonidin	0,3 mg	1-0-1
Urapidil	90 mg	1-0-1
Direkt (24 h) nach RD		
Torasemid	10 mg	1-0-0
Ramipril	5 mg	1-0-1
Metoprololsuccinat	95 mg	1-0-1
Amlodipin	5 mg	1-0-1

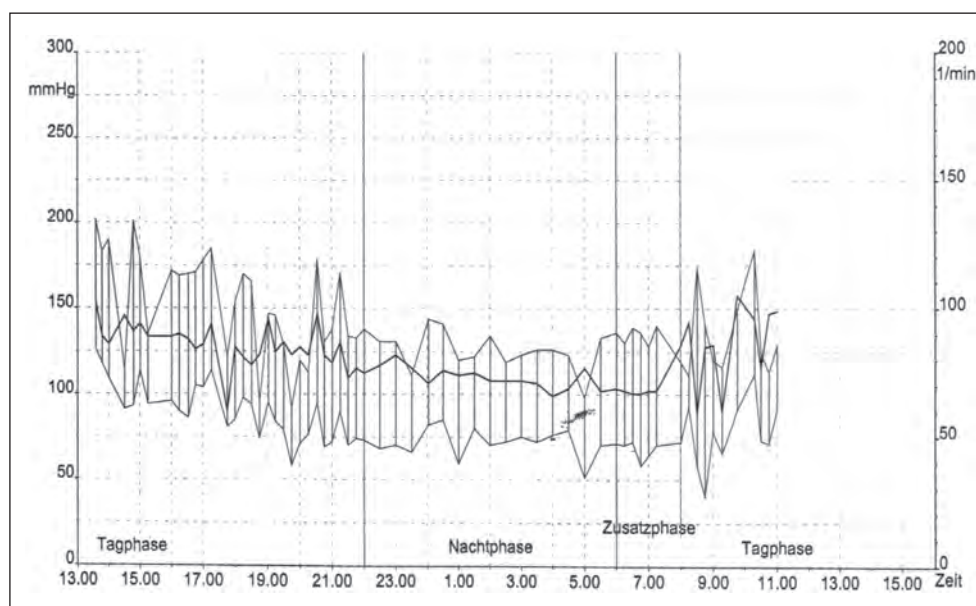


Abbildung 1: Fall 1: Blutdruck-Stundenmittelwerte vor renaler Denervation unter Medikation mit 8 Antihypertensiva.

erfolgte die Reduktion der antihypertensiven Therapie (Tab. 1), danach war die Pat. beschwerdefrei. Sie wurde zur Sicherheit erst 7 Tage nach renaler Denervation aus der stationären Betreuung entlassen.

Zwölf Monate später stellte sie sich erneut ambulant vor. Die zu Hause gemessenen Blutdruckwerte seien normoton gewesen. Dies konnten in der 24-h-LZ-Blutdruckmessung bestätigt werden.

■ Fall 2

Ein 66-jähriger männlicher Patient stellte sich wegen ungenügender Einstellung des Blutdrucks mit 7 antihypertensiven Substanzen (Tab. 2) ambulant vor. Auch mit dieser Medikation war ein normotoner Blutdruck nicht erreichbar. Zudem litt er unter den Nebenwirkungen der antihypertensiven Therapie. Dabei standen Mundtrockenheit und Beinödeme im Vordergrund. Problematisch waren die Blutdruckschwankungen unter der aggressiven antihypertensiven Therapie. Die 24-h-LZ-Blutdruckmessung zeigte einen maximalen Blutdruck von 200/62 mmHg, Minimum: 123/62 mmHg, Mittel: 136/87 mmHg. Eine sekundäre Hypertonie wurde vor renaler Denervation ausgeschlossen. Schließlich wurde 2011 eine erfolgreiche renale Denervation durchgeführt (St. Jude Enlight®, Minneapolis, USA). Am Morgen nach der Intervention verließ der Patient die Klinik gegen ärztlichen Rat. Eine Anpassung der Blutdruckmedikation konnte daher nicht erfolgen. Die Blutdruckwerte lagen im Mittel bei 121/78 mmHg. Der maximale Blutdruck betrug 140/90 mmHg, der minimale 110/70 mmHg. In der folgenden Woche wurde der Patient vom Rettungsdienst nach Sturz mit Skalpierungsverletzung am Kopf eingewiesen. Der Sturz war im Rahmen einer orthostatischen Synkope erfolgt. Der Blutdruck kurz nach Synkope betrug 84/57 mmHg. Die Kopfplatzwunde wurde stationär versorgt und eine Optimierung der antihypertensiven Medikation (Reduktion auf 4 Antihypertensiva, Abb. 2) eingeleitet. Bei der Wiedervorstellung nach 3 Monaten lagen weiterhin normotone Blutdruckwerte (Werte: mittlerer RR am Tage, RR-Mittelwert 136/80 mmHg, max. 170/80 mmHg, Minimum 100/70 mmHg) vor. Der Pat.

war jedoch beschwerdefrei, woraufhin keine Veränderung der antihypertensiven Medikation erfolgte.

Bei den ersten 13 Patienten mit renaler Denervation im Diakonieklinikum Schwäbisch Hall hatten insgesamt 23 % der Patienten eine sehr frühe Blutdruckreaktion (innerhalb von 24 h), sodass eine stationäre Beobachtung über mindestens 48 h nach Intervention dringend erforderlich gewesen wäre.

■ Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit, die verbunden ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Beim essenziellen Hypertonus ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen. Eine wichtige Rolle spielen u. a. sympathische Sensoren im Bereich der Nierenarterien. Diese sind wichtige Modulatoren des sympathischen Nervensystems. So konnte bei Patienten mit bilateraler Nephrektomie eine Normalisierung der zentralen sympathischen Aktivität gezeigt werden. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte nach Ausschaltung afferenter Fasern der renalen sensorischen Nerven

Tabelle 2: Fall 2: Antihypertensive Medikation vor and nach renaler Denervation (RD).

	Substanz	Dosierung
Vor RD		
Torase mid	10 mg	1-0-0
Valsartan	160 mg	1-0-0
Metoprololsuccinat	47,5 mg	1-0-0
Amlodipin	5 mg	1-0-1
HCT	12,5 mg	1-0-0
Moxonidin	0,4 mg	1-0-0
Urapidil	90 mg	1-0-1
4 Wochen nach RD		
Torase mid	10 mg	1-0-0
HCT	12,5 mg	1-0-0
Metoprololsuccinat	95 mg	1-0-0
Valsartan	80 mg	1-0-0

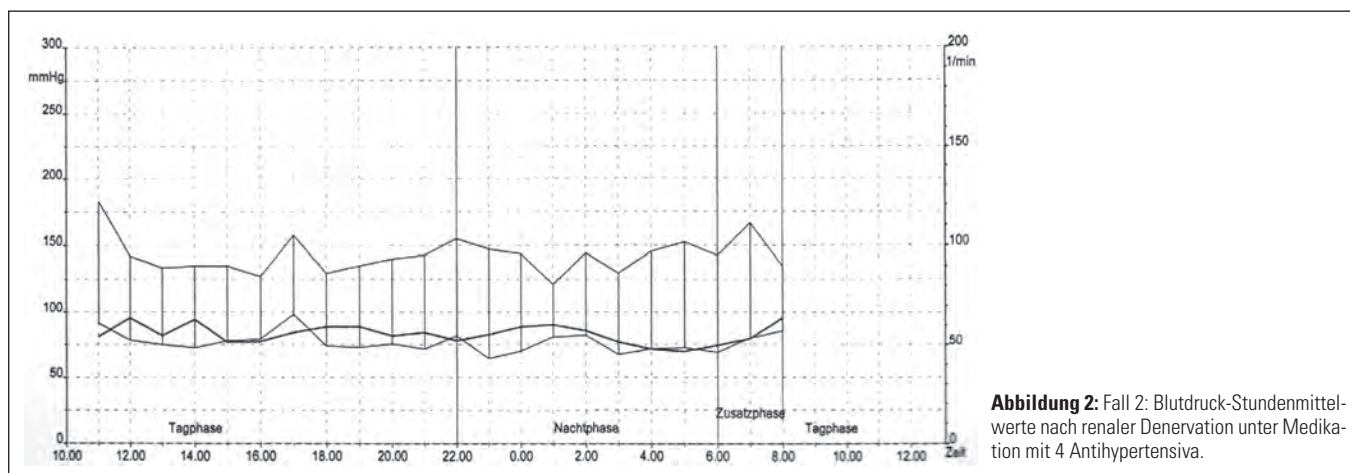


Abbildung 2: Fall 2: Blutdruck-Stundenmittelwerte nach renaler Denervation unter Medikation mit 4 Antihypertensiva.

neben anderen Effekten auch eine ausgeprägte Blutdrucksenkung nachgewiesen werden [7, 13, 14]. Vor 60 Jahren wurde erstmalig eine Serie chirurgischer renaler Denervationen bei Patienten mit arterieller Hypertonie beschrieben. Durch dieses Verfahren konnte eine signifikante Reduktion des Blutdrucks erreicht werden. Aufgrund schwerer peri-interventioneller Komplikationen wurde dieser Ansatz jedoch wieder verlassen [8]. Mit der HTN-1- und -2-Studie konnte mittels Radiofrequenzablation der sympathischen Nervenfasern entlang der Nierenarterien ein nahezu komplikationsloses Verfahren zur Blutdrucksenkung bei therapierefraktärem Hypertonus vorgestellt werden [1, 9–12]. Die Komplikationsraten dieser Form der renalen Denervation waren dabei gering. Die Effekte der renalen Denervation sind anhaltend, sodass auch nach 24 Monaten eine effektive Blutdrucksenkung nachweisbar war [10].

Die Blutdruck-Reduktion nach Denervation entwickelt sich in der Regel über einen Zeitraum von 2 Jahren [10]. Bisher liegen wenig Informationen hinsichtlich früher Effekte nach renaler Denervation vor. Die vorliegenden Fälle beschreiben ausgeprägte Blutdrucksenkungen in der Frühphase nach renaler Denervation. Ein Patient entwickelte in den Tagen nach Intervention eine orthostatische Synkope mit Kopfschmerzenverletzung. Eine zweite Patientin entwickelte einen Blutdruckabfall von 80 mmHg systolisch nach renaler Denervation. Dieses Ereignis trat bereits 24 h nach Intervention auf. In der HTN-1-Studie wurden keine symptomatischen orthostatischen Dysregulationen beobachtet [10], jedoch klagten > 10 % über Schwindel. In der HTN-2-Studie trat bei einem Patienten peri-interventionell eine Hypotonie auf. Durch Umstellung der antihypertensiven Medikation konnte dieses Problem gelöst werden [11]. Leider liegen in beiden Studien keine Informationen zu den Blutdruckwerten direkt nach renaler Intervention (innerhalb der ersten Tage) vor [9–12]. Die antihypertensive Medikation wurde nach renaler Denervation, wie in einer Meta-Analyse von Garcia et al. gezeigt, signifikant reduziert [1]. Diese Ergebnisse bestätigen die guten Resultate hinsichtlich der Blutdrucksenkung, untermauern jedoch auch die Notwen-

digkeit eines engmaschigen Monitorings nach Intervention. Wie von uns gezeigt, können in Einzelfällen auch schon in den ersten Tagen nach renaler Denervation zum Teil ausgeprägte Blutdrucksenkungen eintreten. Diese machen unbedingt eine Anpassung der antihypertensiven Medikation erforderlich. Ein stationäres Monitoring nach renaler Denervation wird daher für wenigstens 48 h angeraten.

Literatur:

1. Garcia DC, Macedo FVB, Benjo AM, et al. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: A Meta-Analysis. *Int J Cardiovasc Res* 2013; 2: 1.
2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933–44.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076–80.
5. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R245–R253.
6. Ditting T, Freisinger W, Siegel K, et al. Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? *Hypertension* 2012; 59: 467–76.
7. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41: 621–4.

8. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension: review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1:403–8.
9. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–4.
10. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction out to 24 Months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
11. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial). *Circulation* 2012; 126: 2976–82.
12. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 163–70.
13. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 197–200.
14. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75–197.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Alexander Bauer
Medizinische Klinik I, Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall
D-74523 Schwäbisch Hall, Diakoniestraße 10
E-Mail: alexander.bauer@dasdiak.de

TO
BE!



Gelbe Box (RE1)
BRILIQUE™ à 56 Stk. OP II

ACS: Das Leben geht weiter

- **Signifikante Senkung** thrombotischer Ereignisse & kardiovaskulärer Todesfälle vs Clopidogrel¹
- **Für alle ACS Patienten:** Bypass, PCI oder medikamentös behandelt!^{1,2}
- **Schnellere und zuverlässigere Wirkung** vs Clopidogrel^{3,4}

¹ Wallentin L et al., NEJM 2009;361:1045-1057 | ² Austria Codex Fachinformation | ³ Husted S. European Heart Journal Supplements (2007) 9 (Supplement D) D20-D27; Pharmakodynamische Daten aus einer Studie mit Patienten mit stabiler KHK | ⁴ Gurbel PA et al., Circulation 2009;120:2577-2585; Pharmakodynamische Daten aus einer Studie mit Patienten mit stabiler KHK | ID 102622; 01/2014

Fachkurzinformation siehe Seite 220

Fallbericht: „Toothpaste Tumor“ (käsige Kalzifizierung des Mitralanulus) – Ein seltener Befund in der Praxis

P. Fitscha¹, D. Haoula¹, K. Osinger²

Aus der ¹Internistischen Gruppenpraxis Wien und dem ²Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Wilhelminenspital Wien

■ Einleitung

In der kardiologischen Praxis findet sich im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung häufig ein verkalkter Anulus mitralis. Betroffen sind ältere Patienten, insbesondere Frauen [1, 2]. Die Kalkablagerung findet sich üblicherweise zwischen dem posterioren Segel und der posterioren Wand.

Eine verkäsende Kalzifizierung ist eine seltene Variante, welche als echoreicher Tumor imponiert und aus einer Mischung von Kalk, Fettsäuren und Cholesterin zusammengesetzt ist. Echokardiographisch findet sich eine runde, echodichte Masse mit glatter Oberfläche meist in der Gegend des posterioren Mitralanulus, selten im anterioren Anulus oder beiden Anuli. Typisch sind zentrale echoarme Areale und kein Schallschatten.

Wir berichten über zwei Patienten, die uns zur echokardiographischen Untersuchung zugewiesen wurden.

■ Fallbericht

Patient 1: Die Zuweisung des 75-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie zur Echokardiographie erfolgte wegen Dyspnoe bei St.p. Myokardinfarkt und Stentimplantation. Es fand sich bei eingeschränkter Schallqualität ein normalgroßer linker Ventrikel mit geringer konzentrischer Hypertrophie und erhaltener systolischer Funktion. Beide Vorhöfe waren mittelgradig dilatiert. Leichte Mitralinsuffizienz, Hinweis für erhöhten Füllungsdruck ($E/e' = 15$) sowie für pulmonale Hypertonie (Akzelerationszeit ca. 80 ms, Trikuspidaljet nicht verwertbar). Der Mitralklappenring war gering verkalkt, im Bereich des posterioren Mitralklappenrings fand sich eine im Vergleich zum Myokard hyperechogene runde Struktur

(14×13 mm) mit glatter Oberfläche und zentralen Aufhellungen (Abb. 1a–c).

In der EKG-getriggerten Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT) zeigte sich eine 14×13 mm große, scharf begrenzte, nativ hyperdense Raumforderung im Bereich des posterioren Mitralklappenrings ohne messbares Kontrastmittelanreicherung (Abb. 2a–e).

Patientin 2: Es handelt sich um eine 86-jährige Patientin mit Diabetes mellitus und Hypertonie, bei welcher 2005 eine Bioprothese in Aortenposition implantiert worden war.

In der Echokardiographie fand sich ein normal großer linker Ventrikel mit mittelgradiger Linkshypertrophie (IVS 14 mm) und guter systolischer Funktion, kein Hinweis auf regionale Wandbewegungsstörungen, aber diastolische Dysfunktion Grad III (restriktives Füllungsmuster), Hinweis für erhöhten Füllungsdruck. Beide Vorhöfe vergrößert (LA 56 ml/m^2 , RA 38 ml/m^2), mittelgradige bis schwere Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz (sPAP ca. 135 mmHg). Abflachung des interventrikulären Septums (D-Shape) bei grenzwertig großem rechten Ventrikel mit Rechtshypertrophie (7 mm) und reduzierter rechtsventrikulärer Funktion. Degenerativ veränderte Bioprothese in Aortenposition ($V_{\max} = 3,7 \text{ m/sec}$, $P_{\text{mean}} = 26 \text{ mmHg}$).

Es fand sich eine Verkalkung des Mitralklappenrings sowie im Bereich des posterioren Anulus eine ca. $40 \times 23 \times 30$ mm große echodichte Struktur mit eher glatter Oberfläche und teilweise zentralen echoarmen Arealen. Die Struktur war im parasternalen Längsschnitt und im Vierkammerblick rund, im Querschnitt oval (Abb. 3a–c).

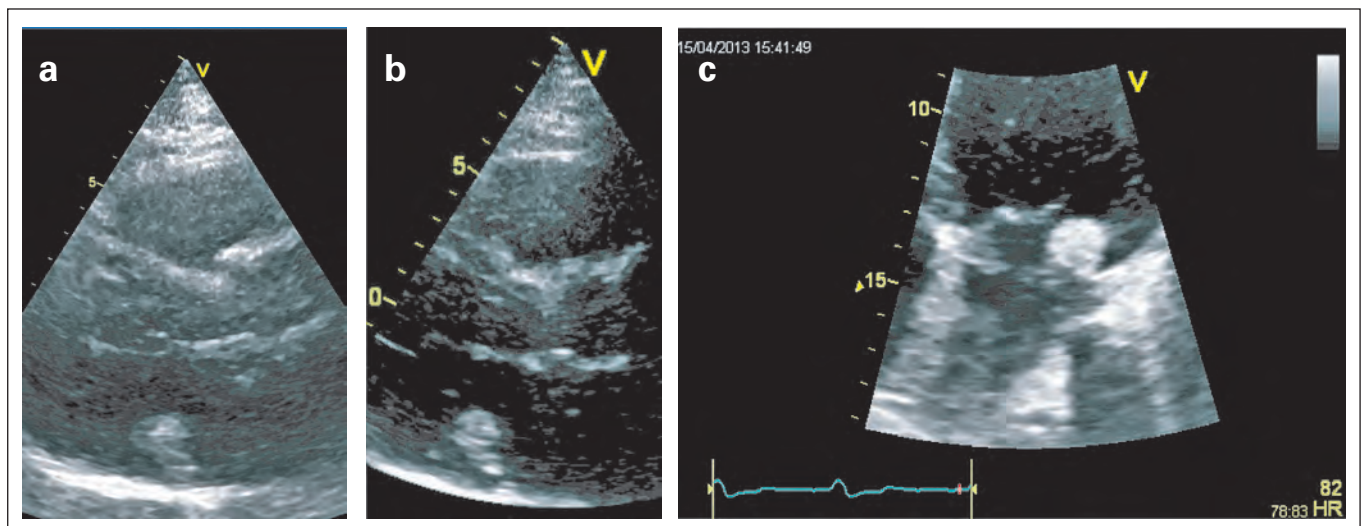


Abbildung 1: Hyperdense echogene Struktur im Bereich des posterioren Mitralklappenrings: (a) Parasternaler Längsschnitt, (b) Dreikammerblick, (c) Vierkammerblick (700 Zoom)

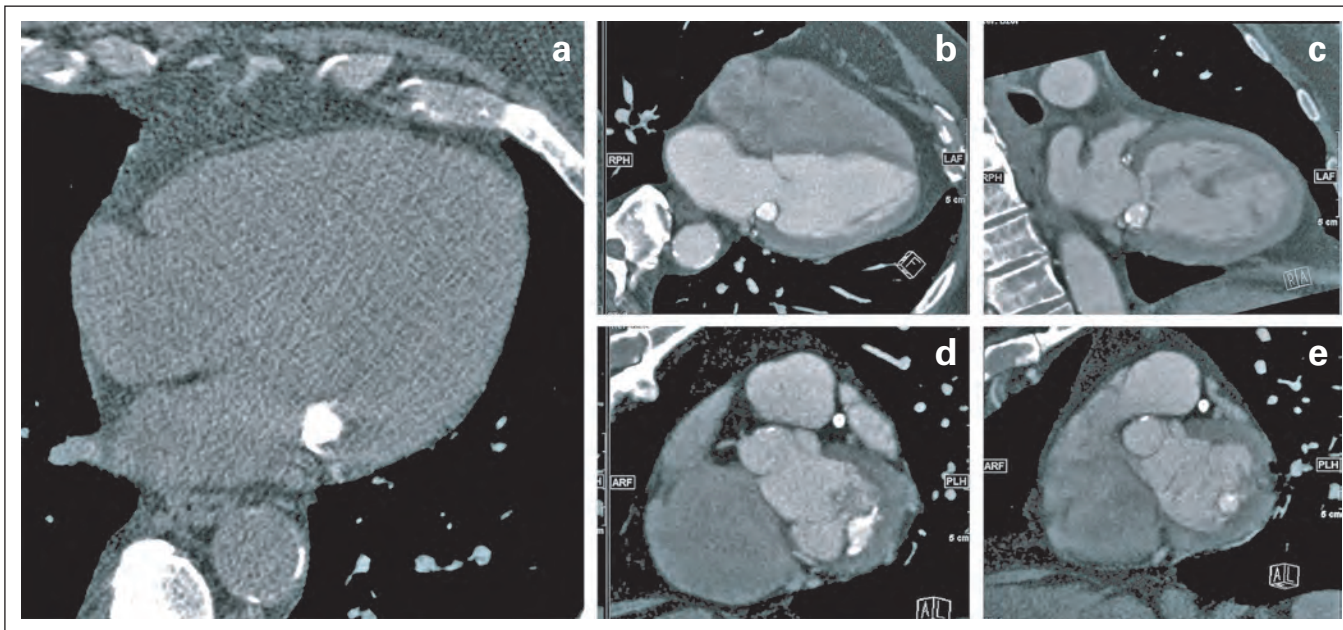


Abbildung 2: Mehrzeilen-Computertomographie. Große, scharf begrenzte, native hyperdense Raumforderung im Bereich des posterioren Mitralklappenrings ohne messbares Kontrastmittelenhancement

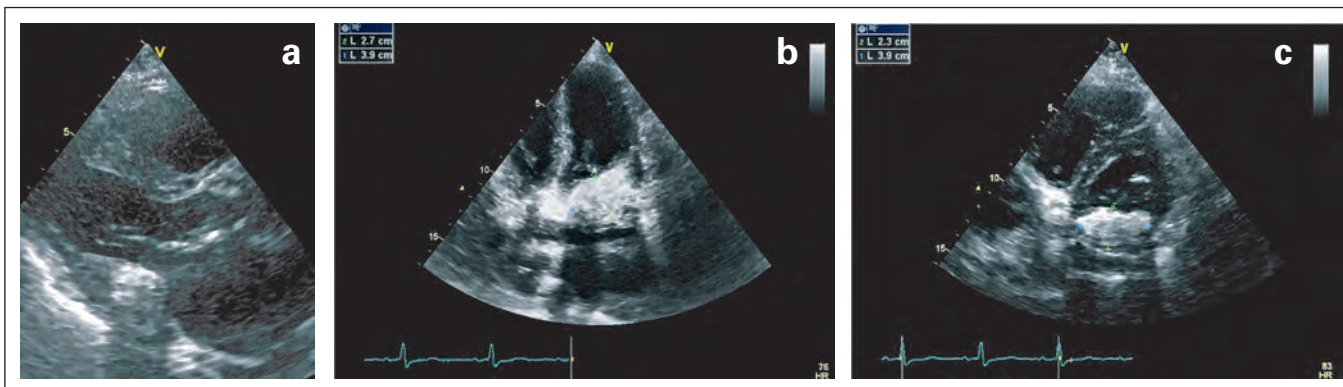


Abbildung 3: Hyperdense echogene Struktur im Bereich des posterioren Mitralklappenrings: (a) Parasternaler Längsschnitt, (b) Vierkammerblick, (c) parasternaler Querschnitt

■ Kommentar

Da die verkäsende Kalzifizierung selten und daher relativ unbekannt ist, werden die meisten Fälle mit anderen intrakardialen Massen wie Tumoren (meist Myxomen), Abszessen und Vegetationen verwechselt. In der Obduktion bzw. intraoperativ findet sich eine zahnpasteartige – daher „Toothpaste Tumor“ – nekrotische, eosinophile, sterile Masse, welche von entzündlichen Zellen (Lymphozyten und Histozyten) umgeben ist.

Die Myxome haben variablere Formen (amorph, polypoid oder oval), sind üblicherweise mobil, pedunkuliert und meist im Bereich der Fossa ovalis lokalisiert. Sie sind im Gegensatz zum „Toothpaste Tumor“ hypervaskularisiert und in der Regel im Randbereich nicht kalzifiziert. Abszesse sind in der Regel gleichfalls nicht kalzifiziert, können aber differentialdiagnostisch schwierig zu unterscheiden sein.

Daher überrascht es nicht, dass der erste veröffentlichte Fall einer käsigen Kalzifizierung des Mitralanulus als steriler Myokardabszess beschrieben wurde [3].

Die käsige Kalzifizierung kann gutartig verlaufen, sich sogar zur „normalen“ Mitralklappenverkalkung rückbilden, aber auch postoperativ wieder auftreten [4]. Daher besteht auch derzeit kein Konsensus über das optimale Management. Es wird aber aufgrund der vorliegenden Daten ein konservatives Vorgehen empfohlen, wenn keine Obstruktion der linksatrialen Entleerung vorliegt [5]. Bei Hinweis auf Embolien ist eine Antikoagulation oder ein chirurgisches Vorgehen angezeigt. Chirurgisch sollte auch bei Vorliegen einer relevanten Mitralklappenstenose bzw. -Insuffizienz, oder wenn der Ausschluss eines malignen Tumors nicht möglich ist, interveniert werden, wobei ein Mitralklappenersatz empfohlen wird [5, 6].

Patient 1 hatte in der kardialen Computertomographie eine native hyperdense Struktur mit sehr hohen Hounsfield-Einheiten sowie peripherer Verkalkung und fehlendem Kontrastmittelenhancement entsprechend dem typischen Bild einer verkäsenden Kalzifizierung, wodurch die echokardiographische Diagnose bestätigt wurde [7]. Eine ähnliche zentrale hyperintense Masse mit peripherer Hypointensität kann in der Magnetresonanztomographie (T1-gewichtet) visualisiert werden. In T2-gewichteten Sequenzen stellt sich die Masse als hyper-

intensiver Ring mit fehlendem zentralen Signal dar. In unklaren Fällen ist die kardiale Magnetresonanztomographie die Untersuchungsmethode der Wahl.

Bei **Patientin 2** wurde aufgrund des hohen Lebensalters und subjektiver Beschwerdefreiheit (Belastungsdyspnoe NYHA II) und dem echokardiographisch typischen Bild eines „Toothpaste Tumors“ (Lokalisation, keine Wandbewegungsstörung, kein Hinweis auf Endokarditis) keine weitere Diagnostik veranlasst.

Literatur:

1. Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J Clin Pathol* 1970; 23: 354–61.
2. Pomerance A. Mitral ring calcification in age related cardiovascular changes and

- mechanically induced endocardial pathology. In: Silver MD (ed). *Cardiovascular pathology*. Churchill Livingstone, New York/Edinburgh/London/Melbourne/Tokyo 1991; 169–72.
3. Kronzon I, Winer HE, Cohen ML. Sterile, caseous mitral annular abscess. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 186–90.

4. Deluca G, Correale M, Ieva R, et al. The incidence and clinical course of caseous calcification of the mitral annulus: a prospective echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 828–33.

5. McKernan NP, Culp WC Jr, Knight WL, et al. CASE 2 – 2012 intraoperative diagnosis and management of caseous calcification

of the mitral annulus. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 327–32.

6. de Vrey EA, Scholte AJ, Krauss XH, et al. Intracardiac pseudotumor caused by mitral annular calcification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 62–6.

7. Elgendy IY, Conti CR. Caseous Calcification of the Mitral Annulus: A Review. *Clin Cardiol* 2013; 36: E27–E31.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha
 Facharzt für Innere Medizin
 A-1090 Wien
 Nußdorfer Straße 60/5
 E-Mail: p.fitscha@aon.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 217

Brilique 90 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin; ATC-Code: B01AC24. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Poly(O carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypromellose (E463). **Überzug:** Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III) hydroxid oxid x H₂O (E172), Macrogol 400, Hypromellose (E464). **Anwendungsgebiete:** Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in sonstige Bestandteile genannten. – Aktive pathologische Blutung. – Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte. – Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen. – Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Schweden. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand:** 10/2012. **Informationen zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

3. MEDIZINISCHE ABTEILUNG MIT KARDIOLOGIE UND
INTERNISTISCHER INTENSIVMEDIZIN
DES WILHELMINENSPITALS IN WIEN
UND
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KARDIOLOGIE,
UNIVERSITÄT INNSBRUCK

VORPROGRAMM

Herzinsuffizienz 2014 – akut – chronisch – terminal

8. November 2014

ORGANISATION:

W.-M. FRANZ UND K. HUBER



www.cardio-congress.com

EKG-Beispiel: Prominente TU-Verschmelzungswelle bei Hypokaliämie

H. Blessberger, J. Kammler

Aus der Abteilung Interne I – Kardiologie, AKH Linz

■ Fallbericht

Eine 77-jährige Patientin wurde wegen Schwindel, Palpitationen, Diarrhö und Dyspnoe stationär aufgenommen. Beim Aufnahme-Thorax-Röntgen synkopierte die Patientin. Als Begleiterkrankungen waren eine COPD, eine arterielle Hypertonie, eine substituierte Hypothyreose, eine Depressio sowie eine Osteoporose bekannt. Die Basismedikation umfasste Thrombo ASS, Enalapril, Euthyrox, Moxonibene, Mirtabene, Pantoprazol, Spiriva und Berodual Dosieraerosol sowie Vitamin-D-Tropfen.

■ EKG-Interpretation (Abb. 1)

Sinusrhythmus, 74/min., Normallagetyp, Übergangszone V2–V3, deutliche TU-Verschmelzungswelle (v. a. in den Brustwandableitungen), QU-Zeit 520 ms.

■ Verlauf

Im Aufnahmelaor zeigte sich eine ausgeprägte Hypokaliämie (2,4 mmol/l; Referenzbereich: 3,5–5,3 mmol/l) neben einer Hy-

ponatriämie (118 mmol/l; Referenzbereich: 136–150 mmol/l). Anamnestisch war die Patientin in letzter Zeit schwach gewesen, hatte Durchfall gehabt und kaum noch gegessen. Die glomeruläre Filtrationsrate war mit 29 ml/min deutlich reduziert, das übrige Labor (Entzündungsparameter, Blutbild, Gerinnung, Gesamteiweiß, Leberfunktionsparameter und Herzblock) und die Schilddrüsenhormonparameter waren jedoch unauffällig. Im Harnionogramm waren die Natrium- und Kalium-Ausscheidung reduziert. In Zusammenschau der klinischen Symptomatik und der Laborbefunde interpretierten wir die Beschwerden als durch eine Elektrolytentgleisung mit Hypokaliämie und Hyponatriämie bei Diarrhö verursacht. Die Patientin wurde wegen der potenziellen Arrhythmieigung bei Elektrolytentgleisung und verlängerter QU-Zeit auf die Interne Überwachungsstation verlegt. Kalium und Natriumchlorid wurden parenteral substituiert (insgesamt 244 mmol Kalium in 5 Tagen). Die Patientin war in dieser Zeit kardial völlig beschwerdefrei. Arrhythmien konnten während des Monitorings nicht erfasst werden. Nach 5 Tagen war der Elektrolythaushalt wieder ausgeglichen und die Patientin konnte auf die Normalstation rückverlegt werden (Kalium 3,6 mmol/l, Natrium 130 mmol/l).

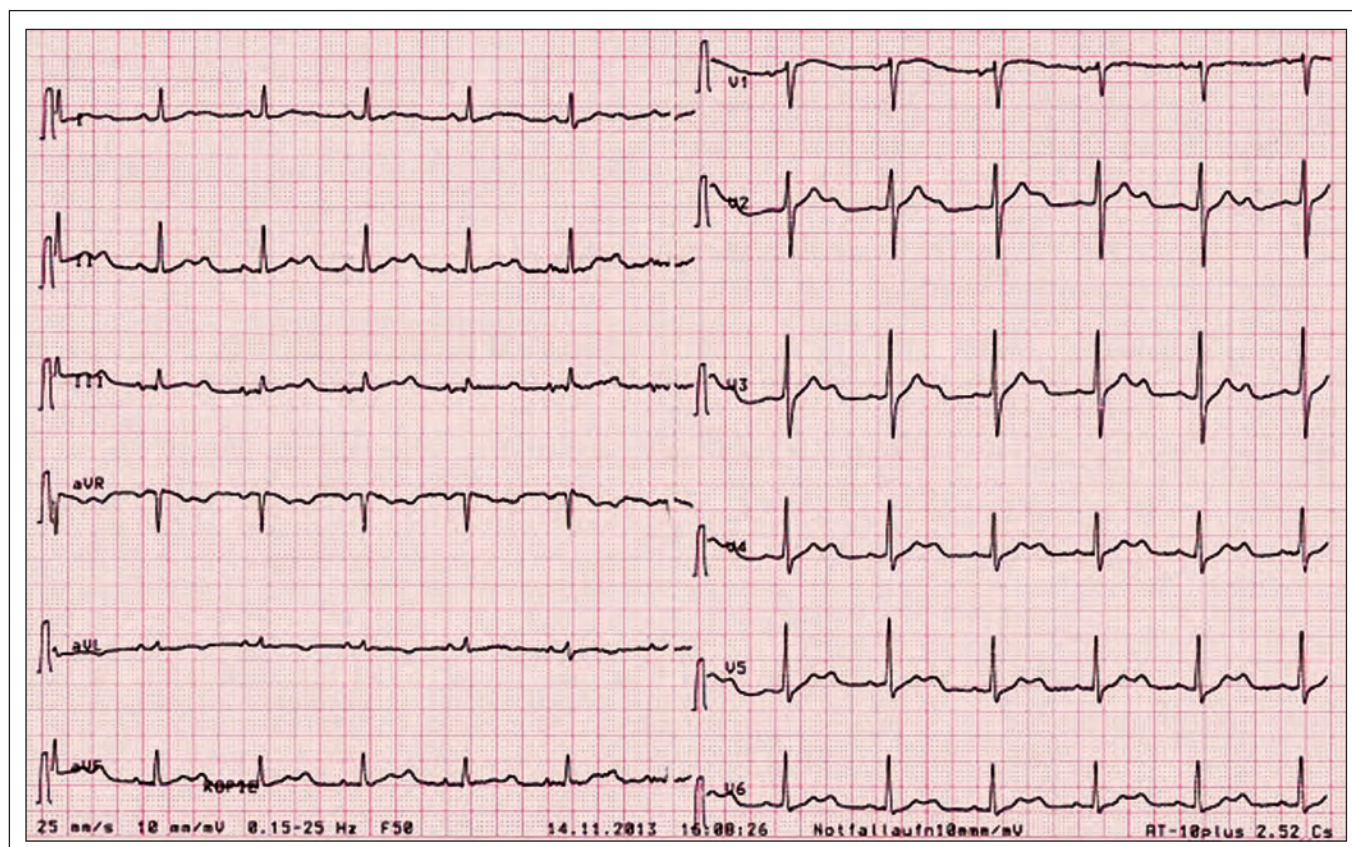


Abbildung 1: Deutliche TU-Verschmelzungswelle bei Hypokaliämie

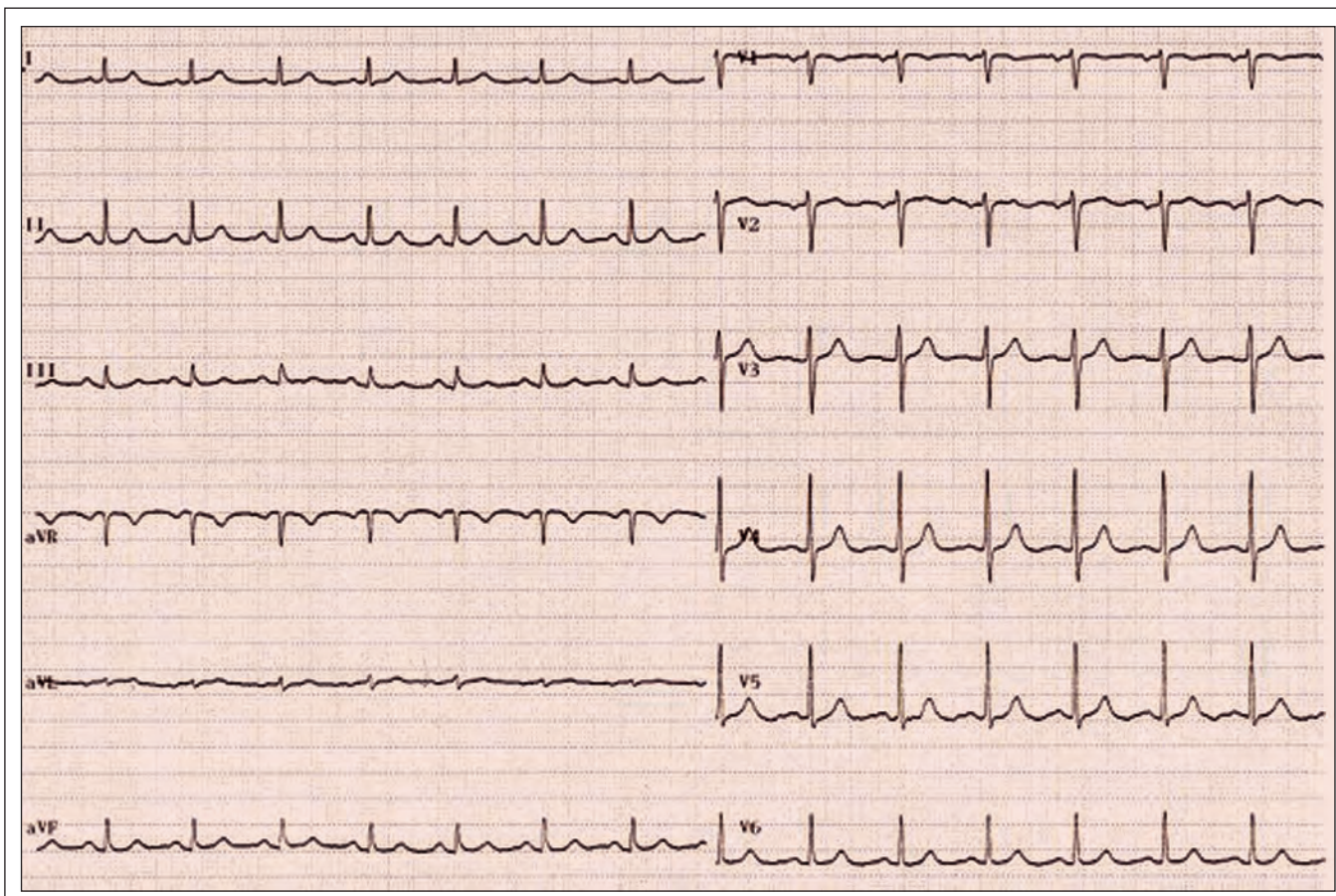


Abbildung 2: Normale T-Wellen-Morphologie nach parenteraler Kaliumsubstitution

■ EKG-Interpretation (Abb. 2)

In der EKG-Kontrolle zeigten sich nach Elektrolytausgleich keine U-Wellen mehr: Sinusrhythmus, 87/min., Normallagertyp, Übergangszone V3–V4, unauffällige ST-T-Segmente mit normaler QT-Zeit (360 ms, frequenzkorrigierte QT-Zeit nach der Bazett-Formel: $QT_c = 433$ ms).

■ Diskussion

Die U-Welle ist ein inkonstant auftretender, physiologischer Kurvenabschnitt des Elektrokardiogramms, der sich der T-Welle anschließt. Die U-Welle ist – so vorhanden – am besten in den Brustwandableitungen V2–V4 zu beurteilen, von selber Polarität wie die zugehörige T-Welle (üblicherweise positiv) und von geringer Voltage ($< 0,2$ mV). Die möglichen elektrophysiologischen Grundlagen der U-Wellen sind umstritten, wahrscheinlich aber sind sie Ausdruck der späten Repolarisation des His-/Purkinje-Systems bzw. der Papillarmuskeln und haben somit grundsätzlich keinen pathologischen Wert. Bei der Messung der QT-Zeit wird die U-Welle *per definitionem* nicht berücksichtigt.

Als pathologische Veränderung sind eine betonte oder diskordant negative U-Welle zu werten. Prominente U-Wellen treten wie in diesem Fall bei Hypokaliämie auf. Daneben kann

man dieses Phänomen unter anderem auch bei Sinusbradykardie, linksventrikulärer Hypertrophie, intrakraniellen Blutungen, Hyperthyreose, angeborenen Long-QT-Syndromen, Kardiomyopathien oder Antiarrhythmika-Therapie (Klasse IA und III) beobachten. Negative U-Wellen finden sich als Anzeichen myokardialer Ischämie bei koronarer Herzkrankheit und vasospastischer Prinzmetal-Angina oder bei linksventrikulärer Druckbelastung (z. B. bei arterieller Hypertonie) [1].

Vorsicht ist bei Patienten mit Hypokaliämie vor allem in Hinblick auf die Möglichkeit des Auftretens maligner ventrikulärer Arrhythmien geboten [2]. Somit erscheint, wie in unserem Fall, ein kontinuierliches EKG-Monitoring bis zum Ausgleich des Kaliumspiegels sinnvoll.

Literatur:

1. Perez Riera AR, Ferreira C, Filho CF, et al. The enigmatic sixth wave of the electrocardiogram: the U wave. *Cardiol J* 2008; 15: 408–21.
2. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 1992; 267: 1083–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Hermann Blessberger
Abteilung Interne I – Kardiologie, AKH Linz
(Vorstand: Prim. Doz. Dr. Clemens Steinwender)
A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
E-Mail: hermann.blessberger@akh.linz.at

Echokardiographie aktuell: Apikale hypertrophe Kardiomyopathie

P. Fitscha, D. Haoula

Aus der Internistischen Gruppenpraxis Wien

■ Anamnese

Eine 83-jährige Patientin wird wegen Hypertonie und Linkshypertrophie im EKG zur echokardiographischen Abklärung (VH-Flimmern, Verdacht auf Vitium) zugewiesen.

Die Patientin gab Belastungsdyspnoe an, war aber sonst beschwerdefrei. Es wurde ein Blutdruck von 185/70 mmHg gemessen, der Puls war arrhythmisch, über dem Apex und präkordial war ein systolisches Geräusch zu hören.

Im EKG (Abb. 1) fand sich Vorhofflimmern mit einer Frequenz von ca. 80 Schlägen pro Minute, weiters Zeichen der Linkshypertrophie mit Erregungsrückbildungstörung/T-Negativierung in den Ableitungen II, III, avF und V3–V6.

■ Echokardiographie

Im Echokardiogramm (Abb. 2) fand sich ein normal großer linker Ventrikel mit guter systolischer Funktion, aber höhergradiger apikaler Hypertrophie (bis 20 mm) mit der typischen Pique-As-Form am Ende der Diastole („Spade Shape“). Beide Vorhöfe waren stark dilatiert (LA-Volumen 87 ml/m², RA-Volumen 81 ml/m²). Der rechte Ventrikel war normal groß, die

Rechtsventrikelfunktion normal. Die Aortenklappe war sklerotisch verändert ohne stenosierenden Effekt, minimale Aorteninsuffizienz. Neben einer geringen Mitralingverkalkung hatte die Patientin eine leicht- bis mittelgradige Mitralsuffizienz sowie eine mittelgradige Trikuspidalinsuffizienz, wobei der systolische Pulmonaldruck auf 50 mmHg geschätzt wurde.

■ Kommentar

Die apikale hypertrophe Kardiomyopathie (AHCM) ist eine relativ seltene Form der hypertrophen HCM, welche erstmalig in Japan mit einer Häufigkeit zwischen 13 und 25 % aller hypertrophen HCMs beschrieben wurde. Außerhalb Japans ist sie allerdings wesentlich seltener.

Die Methode der Wahl in der Diagnostik der AHCM stellt die Echokardiographie dar. Die diagnostischen Kriterien sind eine apikale Hypertrophie ≥ 15 mm und eine Ratio maximale apikale Dicke/posteriore Wand $\geq 1,5$ [1].

Allerdings besteht da die Gefahr von „pitfalls“ (Transducer nicht apikal, dadurch einer Verkürzung und Unterschätzung

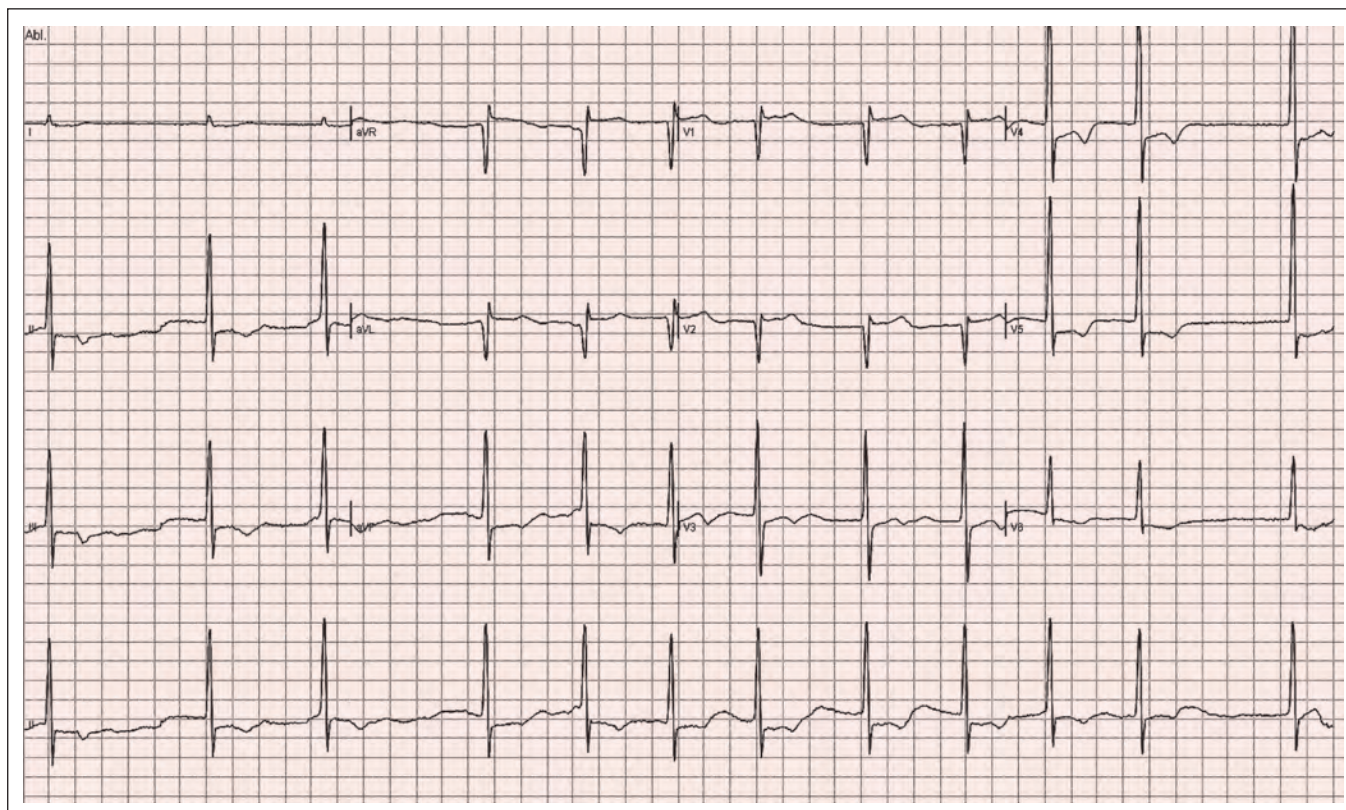


Abbildung 1: 12-Ableitungs-EKG mit Rhythmusstreifen, VH-Flimmern, Zeichen der Linkshypertrophie

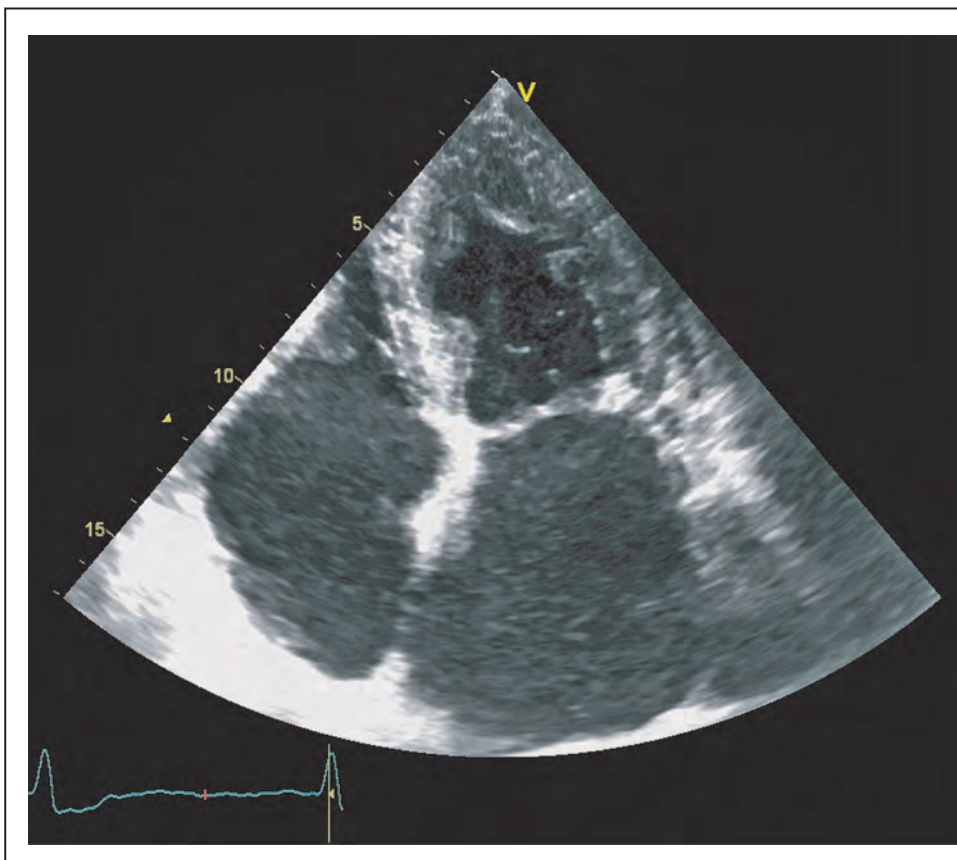


Abbildung 2: Apikaler Vierkammerblick. Pique-As-Form- („Shape Shape-“) Apexbereich

oder sogar Nichterkennen einer Hypertrophie). Bei schlechter Abgrenzbarkeit des Endokards kann der Apex als akinetisch oder dyskinetisch imponieren und so zur Fehldiagnose einer regionalen Wandbewegungsstörung führen. Apikale Tumore, Thromben sowie eine isolierte apikale Non-Compaction und die Endomyokardfibrose können differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten [2–6].

Unsere Patientin war gut beschallbar, relativ beschwerdefrei und oben erwähnte Differentialdiagnosen unwahrscheinlich, sodass wir auf eine weiterführende Diagnostik (MR bzw. Kontrastechokardiogramm – in der Praxis aus Kostengründen nicht durchführbar) verzichtet haben.

Die in den japanischen Fällen [7] typische massive T-Negativierung („giant T-waves“) fehlten bei unserer Patientin, was typisch für die nicht-japanische Form der AHCM ist [8]. Die meisten Patienten außerhalb Japans weisen eine nur mäßige T-Negativierung (93 %) auf, gefolgt von Linkshypertrophie in 65 % und negativen T-Wellen > 10 mm in 47 % [1].

Die Prognose der AHCM ist – wie sich auch am Alter unserer Patientin zeigt – relativ gutartig. Die Gesamtmortalität wurde in einem Nachbeobachtungszeitraum von $13,6 \pm 8,3$ Jahren mit 10,5 % und die kardiovaskuläre Mortalität mit 1,9 % beschrieben [1].

Die Zuweisungsdiagnose Hypertonie mit Linkshypertrophie und Verdacht auf Vitium ist in der Praxis häufig, das Ergeb-

nis der Untersuchung bei dieser älteren Patientin war ein interessanter Zufallsbefund und bestätigt den relativ gutartigen Verlauf der Erkrankung. Auf die Publikationen von Weihs [9] und Wessely [10] in diesem Journal soll hingewiesen werden.

Literatur:

1. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED, Rakowski H. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 638–45.
2. Hassan WM, Fawzy ME, Al Helaly S, Hegazy H, Malik S. Pitfalls in diagnosis and clinical, echocardiographic, and hemodynamic findings in endomyocardial fibrosis: a 25-year experience. *Chest* 2005; 128: 3985–92.
3. Prasad K, Atherton J, Smith GC, McKenna WJ, Frenneaux MP, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic pitfalls in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1999 (82 Suppl 3): III8–III15.
4. Spirito P, Autore C. Apical hypertrophic cardiomyopathy or left ventricular non-compaction? A difficult differential diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1923–4.
5. Thanigaraj S, Pérez JE. Apical hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic diagnosis with the use of intravenous contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 146–9.
6. Veinot JP, O'Murchu B, Tazelaar HD, Orszulak TA, Seward JB. Cardiac fibroma mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy: a case report and differential diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 94–9.
7. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardio-myopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 401–12.
8. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987; 106: 663–70.
9. Weihs W, Schober T, Genger M. Echokardiographie aktuell: Atypische hypertrophe Kardiomyopathie. *J Kardiologie* 2011; 18: 270–2.
10. Wessely E. Hypertrophische Kardiomyopathie – Apikale Form. *J Kardiol* 2003; 10: 343–4.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha
Facharzt für Innere Medizin
A-1090 Wien, Nußdorfer Straße 60/5
E-Mail: p.fitscha@aon.at

OCT-Corner: In-Stent-Restenose bei bioresorbierbarer Gefäßstütze

C. Gangl, G. Delle-Karth

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

■ Anamnese

Die initiale Aufnahme der Patientin erfolgte, nachdem diese zwei Monate zuvor in ihrem Heimatland einen Vorderwand-STEMI erlitten hatte, welcher mittels primärer Lyse ohne konsekutive Angiographie behandelt worden war. Bei daraufhin zunehmenden pektanginösen Beschwerden wurde hierorts ein Linksherzkatheter durchgeführt. Das Aufnahme-EKG zeigte bis auf Repolarisationsstörungen im Sinne negativer T-Wellen über der Vorderwand und einem etwas verspäteten R/S-Umschlag keine ischämietypischen Auffälligkeiten. Die Medikation bei Aufnahme bestand aus einer dualen plättchenhemmenden Therapie mittels Clopidogrel und ASS, einem Statin, Betablocker sowie ACE-Hemmer.

■ Herzkatheter

Die Koronarangiographie zeigte eine Eingefäßerkrankung mit Verschluss der mittleren LAD – CX sowie RCA kamen unauffällig zur Darstellung. Nach zweimaliger Vordilatation der mittleren LAD mit einem Non-Compliant-Ballon erfolgte die Implantation zweier bioresorbierbarer Gefäßstützen (ABSORB 3,0 × 28 bzw. ABSORB 3,0 × 18 mm), gefolgt von einer Nachdilatation beider Stents mittels Non-Compliant-Ballon. Das abschließende Implantationsresultat imponierte zufriedenstellend (Abb. 1, 2). Aufgrund des langen Stent-Segments wurde eine Kontroll-Herzkatheteruntersuchung ein Jahr nach Implantation vereinbart.

Im Rahmen der stationären Aufnahme ein Jahr später präsentierte sich die Patientin wiederum mit belastungsabhängigen anginösen Beschwerden (CCS 2). Im durchgeführten Kontroll-Herzkatheter zeigte sich angiographisch eine fokale In-Stent-Restenose im Bereich des distalen Stents (Abb. 3),

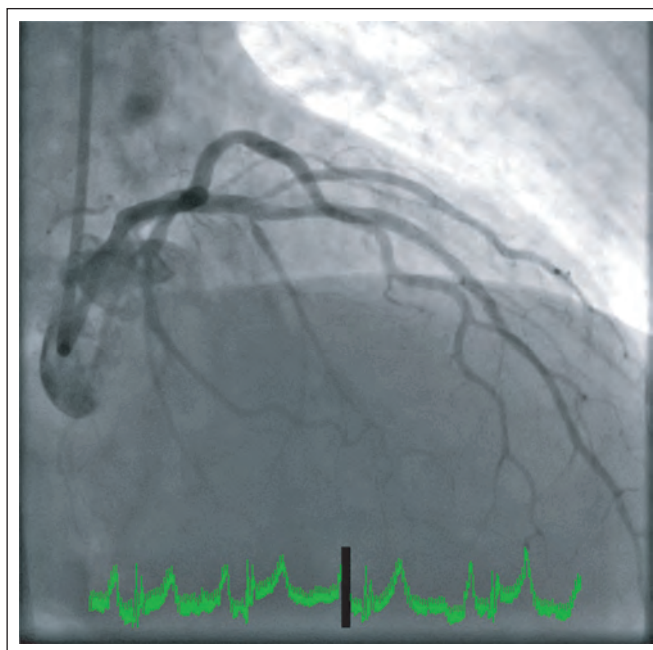


Abbildung 2: Post-interventionelle wiedereröffnete LAD

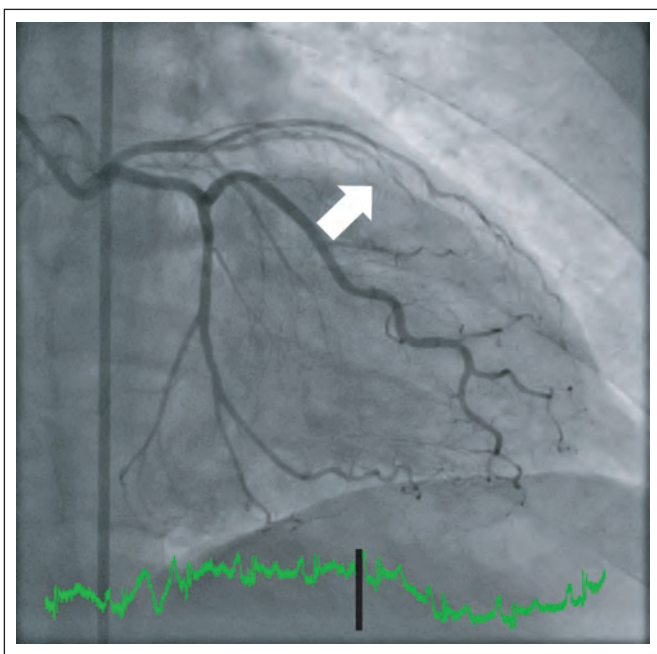


Abbildung 1: Initiale Koronarangiographie mit Verschluss der mittleren LAD

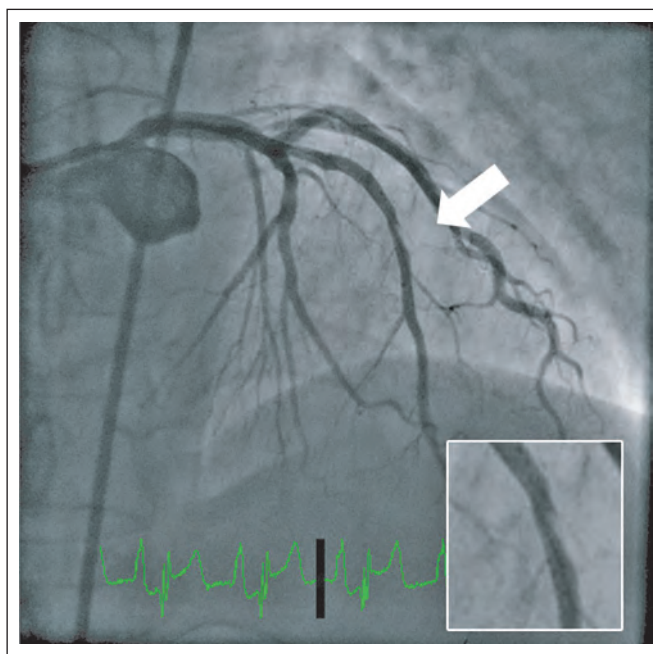
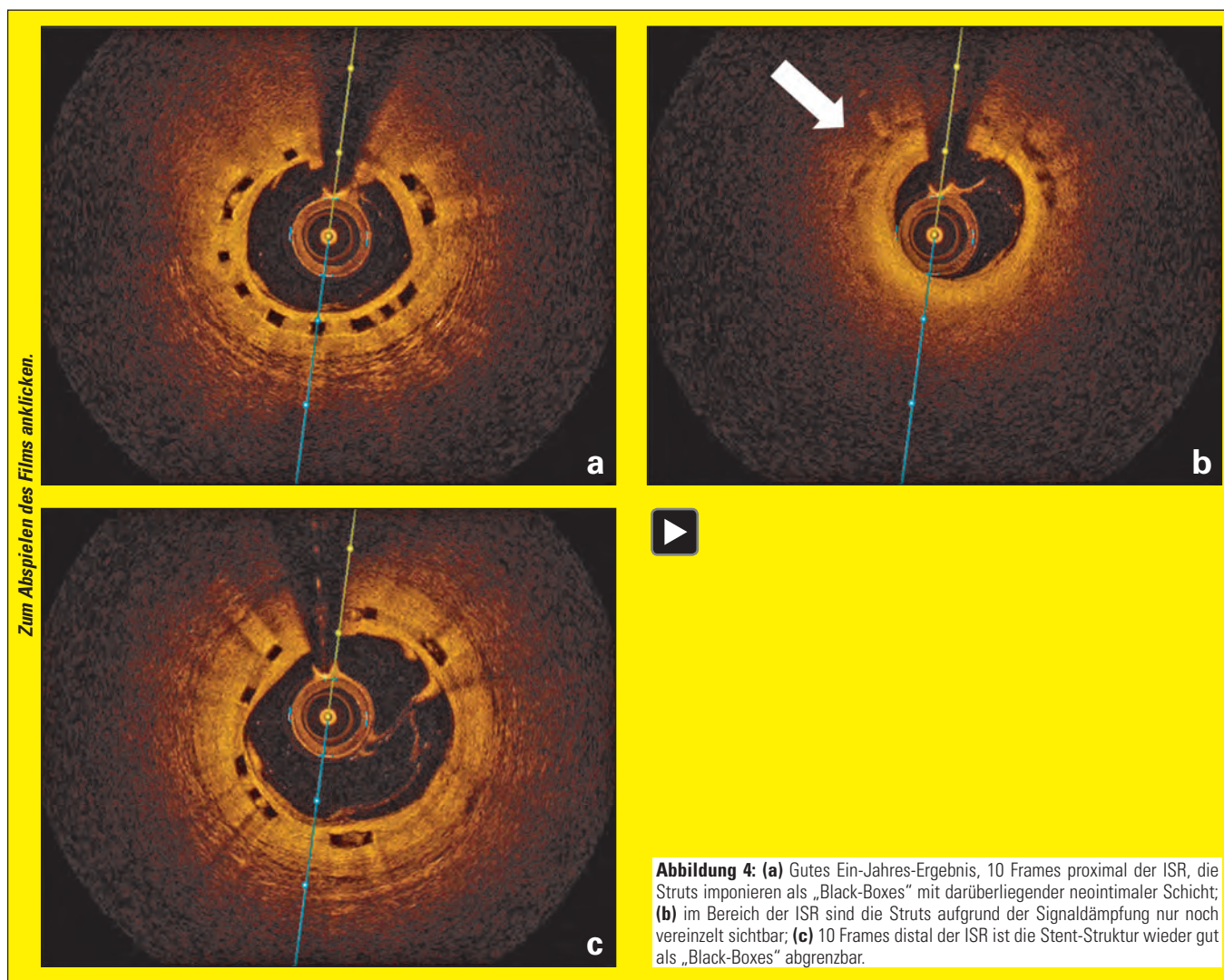


Abbildung 3: Angiographisch zeigt sich eine Stufenbildung im Bereich des distalen Stents ABSORB



die OCT-Untersuchung errechnete hier einen 70%-Stenose-Grad. Die Struts des bioresorbierbaren Stentgerüsts waren aufgrund der Neo-Intima-Bildung und der konsekutiv höheren Signaldämpfung in diesem Bereich nur mehr schemenhaft

abgrenzbar (Abb. 4a–c; im Vergleich dazu sind herkömmliche Metall-DES auch gut durch Intimahyperplasie abgrenzbar: Abb. 5). Nach Angioplastie mittels POBA konnten die Struts wieder gut abgegrenzt werden (Abb. 6).

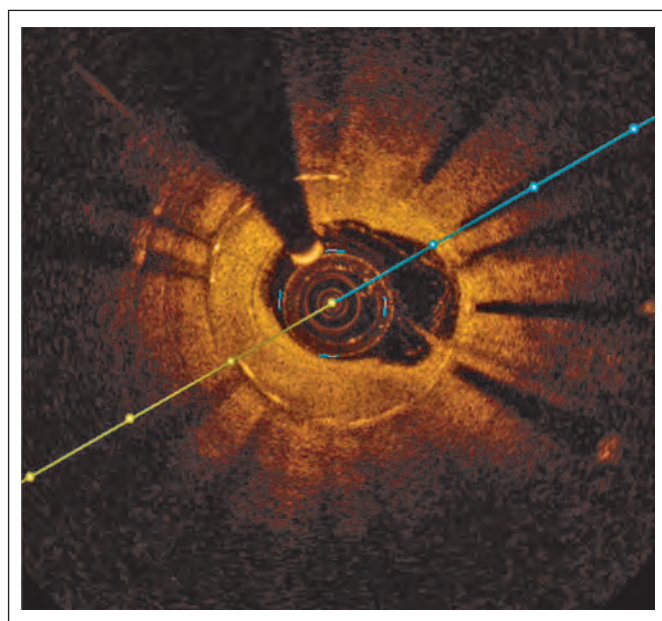


Abbildung 5: Zum Vergleich eine ISR bei herkömmlichem Metall-DES eines anderen Patienten.

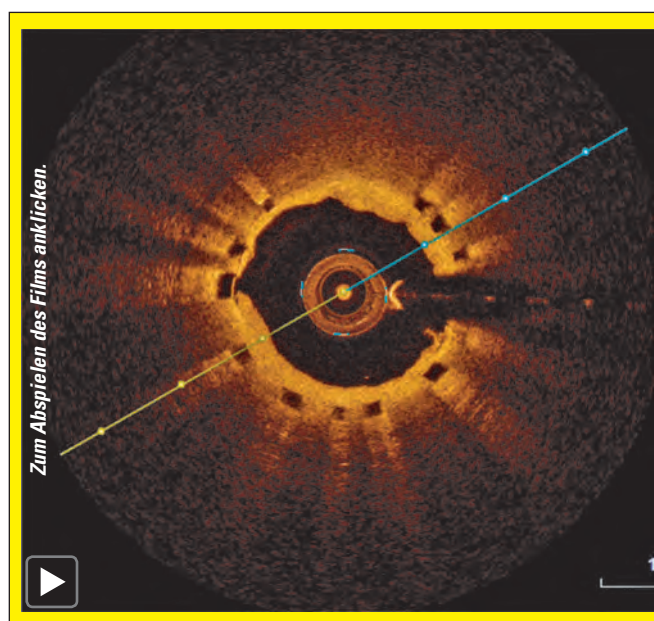


Abbildung 6: ISR post-POBA, ungefähr selbe Lokalisation wie in Abb. 4b, Struts wieder gut als „Black-Boxes“ abgrenzbar.

Die übrigen Abschnitte der implantierten Gefäßstützen zeigten eine vollständige Gewebe-Bedeckung ohne Hinweis auf pathologische Remodelling-Prozesse. Das inhomogene (hellere) Reflexionsbild innerhalb einiger Struts ist mit dem beginnenden Abbau der Polymilchsäure erklärbar.

■ Diskussion

Das infrarotnahe Licht des OCT-Systems wird an der Oberfläche von metallbasierten Stentstruts zu 100 % reflektiert. Dies lässt diese als helle Strukturen mit dahinterliegendem typischen Schatten erscheinen, da nach der Reflexion kein Lichtsignalanteil mehr übrig ist, welcher tiefer in das Gewebe eindringen könnte. Dabei ist die Intensität der Reflexion an der Strutoberfläche so stark, dass diese selbst bei stark ausgeprägter neointimaler Hyperplasie oder artefaktbehafteten Aufzeichnungen noch gut von übrigen Strukturen abgegrenzt werden kann.

Dahingegen kann das Licht die Struts der ABSORB-Gefäßstütze aufgrund ihres Aufbaus aus Milchsäurepolymer größtenteils durchdringen und wird nur zu einem Teil an den Gewebegrenzflächen reflektiert. Dies ermöglicht einerseits einen Blick hinter den Stentstrut, da der bislang typische „Schattenwurf“ ausbleibt, allerdings auf Kosten der Signalintensität der Strutreflexion. Die Erscheinungsformen der ABSORB-Struts wurden erstmals von Ormiston et al. als initiale „Black-Box“, welche sich über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten zu einer „Bright-Box“ auflösen kann, beschrieben [1]. Aufgrund der signalärmeren Reflexionen sind die Struts des ABSORB BVS schwerer von anderen Strukturen abzugren-

zen bzw. das Einschätzen des Ausmaßes von neointimaler Hyperplasie bzw. In-Stent-Restenosen und erfordert oftmals einen zweiten genaueren Blick.

Gomez-Lara und Kollegen [2] konnten in einem randomisierten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied im neointimalen Response (im Sinne von nicht-gecoverten Struts bzw. neointimaler Dicke) zwischen dem Everolimus BVS (ABSORB) bzw. dem Everolimus DES (Xience) nach 12 bzw. 24 Monaten feststellen. Die bisherigen Studiendaten weisen allerdings darauf hin, dass im Vergleich zum Fluoro-Polymer-Everolimus-Kobalt-Chrom-Stent die Neo-Intima-Bildung bei Everolimus-BVS etwas ausgeprägter zu sein scheint. Dieser prononciertere Lumen-Verlust könnte durch ebenso beobachtete positive Remodelling-Prozesse nach 6 Monaten ausbalanciert werden.

Literatur:

1. Ormiston JA. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371: 899–907.
2. Gomez-Lara J. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 1271–80.

Korrespondenzadresse:

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

**Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12324 oder
mittels Eingabe von A12324 in ein Suchfeld auf www.kup.at.
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)**

Der komplementäre Wirkansatz von Procoralan® bringt Ihren Patienten...

- ✓ Verlängerung der stabilen Phasen⁴
- ✓ Mehr Zeit außerhalb des Spitals⁴
- ✓ Erhöhung der Belastbarkeit⁵
- ✓ Verbesserung der Lebensqualität⁶
- ✓ Verbesserung der Prognose⁷

HI NYHA II – IV

HF $\geq$ 75 bpm

Startdosis 5mg 1 – 0 – 1

Nach 2 Wochen bei HI: 7,5mg 1 – 0 – 1



Fachkurzinformation siehe Seite 231

¹ Fachinformation

² Bagryi et al. 2013, JACC March 12, 2013 Volume 61, Issue 10 Presentation Number: 1223-301

³ EVEREST (J Am Coll Cardiol HF 2013;1:488–96)

⁴ SHIFF Rehospitalisierung, Borer et al. 2012; Eur Heart J 2012;33(22):2813-20

⁵ Sarullo et al. 2010; J CARDIOVASC PHARMACOL THER 1074248410370326

⁶ SHIFF QoL Ekman et al. 2011 Eur Heart J. 2011;32(19):2395-404

⁷ SHIFF $\geq$ 75bpm, Böhm et al. 2012, Clin Res Cardiol. 2012;102(1):11-22

Acute Cardiovascular Care

Rescue valve-in-valve implantations in second generation transapical transcatheter aortic valve prostheses*

A. Van Linden, MD

Kerckhoff-Klinik, Germany



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Transcatheter aortic valve implantation (T-AVI) has emerged as a standardized routine procedure to treat elderly high-risk patients suffering from severe aortic valve stenosis and the number of worldwide implantations is increasing [1–3]. The two mostly common used approaches are transapical (TA) [4] and transfemoral (TF) [5] using the Edwards SAPIEN (XT)TM and the Medtronic CoreValve[®] prostheses. Meanwhile several “second generation” T-AVI prostheses have entered the market either for TA or TF approach. Two CE-mark approved TA devices are the Symetis ACURATE TATM and the JenaValveTM. Both are porcine valves on a self-expandable nitinol stent with unique stepwise implantation features [6, 7].

After gaining more experience with T-AVI in native stenotic valves, the idea of implanting a T-AVI prosthesis in degenerated xenografts has been developed and also emerged to an alternative treatment option [8–14]. Furthermore, immediately valve-in-valve implantation of a second T-AVI prosthesis in a failed T-AVI prosthesis has turned out to be a rescue option to avoid sternotomy and conversion to conventional aortic valve replacement [15].

Our case report describes the first valve-in-valve implantations of an Edwards SAPIEN XTTM prosthesis in second generation T-AVI prostheses using the TA approach [16]. In both cases a severe aortic regurgitation > 2+ indicated immediate treatment. Re-ballooning did not reduce the regurgitation and the decision for rescue valve-in-valve implantation was made. Both procedures could be performed successfully without any complications. Both patients were alive at 1-year follow up with NYHA functional class I and echocardiography showed excellent hemodynamic function of the prostheses (mean gradients ≤ 10 mmHg).

In summary, valve-in-valve implantation of a SAPIEN (XT)TM prosthesis inside an ACURATE TATM or a JenaValveTM prosthesis seems to be an adequate rescue option for severe aortic regurgitation after implantation of these second generation T-AVI prostheses.

References:

1. Lange R, Bleiziffer S, Elhmidy Y, et al. Transcatheter aortic valve implantation: the European experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: S17–S21.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–607.
3. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–98.
4. Walther T, Mollmann H, van Linden A, et al. Transcatheter aortic valve implantation transapical: step by step. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23: 55–61.
5. Willson A, Toggweiler S, Webb JG. Transfemoral aortic valve replacement with the SAPIEN XT valve: step-by-step. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23: 51–4.
6. Kempfert J, Treede H, Rastan AJ, et al. Transapical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis (ACURATE TA): 6-month outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 52–6.
7. Treede H, Mohr FW, Baldus S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: e131–e138.
8. Kempfert J, Blumenstein JM, Borger MA, et al. Minimally invasive off-pump valve-in-valve implantation: the atrial transcatheter approach for re-operative mitral valve replacement. *Eur Heart J* 2008; 29: 2382–7.
9. Walther T, Kempfert J, Borger MA, et al. Human minimally invasive off-pump valve-in-valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1072–3.
10. Walther T, Falk V, Dewey T, et al. Valve-in-a-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 56–60.
11. Kempfert J, Van Linden A, Linke A, et al. Transapical off-pump valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic xenografts. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1934–41.
12. Webb JG, Wood DA, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010; 121: 1848–57.
13. Linke A, Woitek F, Merx MW, et al. Valve-in-valve implantation of Medtronic CoreValve prosthesis in patients with failing bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2012; 5: 689–97.
14. Ferrari E. Transapical aortic ‘valve-in-valve’ procedure for degenerated stented bioprostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 485–90.
15. Kempfert J, Rastan AJ, Schuler G, et al. A second prosthesis as a procedural rescue option in trans-apical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 56–60.
16. Van Linden A, Blumenstein J, Walther T, et al. Rescue valve-in-valve implantations in second generation transapical transcatheter aortic valve prostheses. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 241–3.

Correspondence:

Anrnaud Van Linden, MD
Herzchirurgie, Kerckhoff-Klinik GmbH
D-61231 Bad Nauheim, Benekestraße 2–8
e-mail: a.vanlinden@kerckhoff-klinik.de

Comment by Dominique Himbert, MD, Bichat Hospital, Paris, France

This letter reports 2 complicated transapical TAVI cases using new-generation self-expanding prostheses. In both cases, malpositioning of the prosthesis caused severe paraprosthesis aortic regurgitation, requiring a rescue valve-in-valve implantation using a SAPIEN transcatheter valve, with a good final result and a favorable one-year outcome. This report may invite 2 comments.

1.) Second-generation prostheses have been specifically designed to be anatomically oriented, in order to facilitate their positioning and avoid paravalvular leaks. The objective was not fulfilled here, which underlines the imperative necessity

* Nachdruck aus <http://www.escardio.org/communities/ACCA/publications/top-stories/Pages/valve-in-valve-implantations.aspx?hit=acca-news> (zuletzt gesehen 11.4.2014) – 3. ACCA Newsletter der European Society of Cardiology, TOP STORY, mit freundlicher Genehmigung von E. Delaveau, ACCA Administrator der ESC.

for a careful and continued evaluation of these new devices before generalizing their utilization in routine clinical practice. More generally, most of the recent international Cardiology meetings and congresses have been marked by the presentation of a large number of novel transcatheter valves, supposed to offer substantial advantages over the currently commercialized SAPIEN and CoreValve prostheses. This traduces the vitality of research and technological innovation in this field, which of course is great and should be encouraged. However, one should keep in mind the priceless favor done by the SAPIEN and the CoreValve prostheses in more than 100,000 patients during the last decade, and that new devices have yet to prove themselves.

2.) One may be surprised by the fact that several of these new devices (including both of those used in the present report) have been designed for transapical implantation. Indeed, a major objective for the future will be to decrease the invasiveness of TAVI, which will suppose an expanded use of the transfemoral approach. Today, about 70% to 80% of potential candidates are suitable for a transfemoral access using 18 Fr sheaths. With the arrival of 14/16 Fr (perhaps 12 Fr?) sheaths, one may estimate than more than 90% of TAVI candidates could be treated transfemorally. Thus, most research efforts should be concentrated on offering a non-invasive, pure percutaneous approach to the largest number of high-risk patients with severe aortic stenosis.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 229 und zum Beitrag auf Seite 238

BEZEICHNUNG*: Procoralan 5 mg Filmtabletten / Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*:** Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid); Procoralan 7,5 mg: Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 63,91 mg Lactose-Monohydrat. **HILFSSTOFFE*:** Kern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Tablettenfilm:** Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **ANWENDUNGSGEBIETE*:** **Behandlung der koronaren Herzkrankheit:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert: – bei Erwachsenen 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. **Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz:** Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz $\geq$ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Anfangsdosis zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und der chronischen Herzinsuffizienz beträgt 5 mg zweimal täglich während der Mahlzeiten: morgens und abends. Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden nach drei bis vier Wochen Behandlung der koronaren Herzkrankheit und nach 2-wöchiger Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, falls die Ruheherzfrequenz dauerhaft höher als 60 bpm bleibt. Liegt die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen 50 und 60 bpm, sollte die Dosis von 5 mg zweimal täglich beibehalten werden. Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinken oder der Patient bradykarde Symptome zeigen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie, muss die Dosis von 7,5 mg auf 5 mg oder von 5 mg auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie bestehen bleiben. **GEGENANZEIGEN*:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; 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; instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt); 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 und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). **WARNHINWEISE*:** **Besondere Warnhinweise:** **Herzrhythmusstörungen:** Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen. Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern klinisch zu überprüfen. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung engmaschig zu überwachen; **AV-Block zweiten Grades:** nicht empfohlen; **niedriger Herzfrequenz:** darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute in Ruhe haben. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Herzschläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten; **Kombination mit Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem):** nicht empfohlen; **chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV:** mit Vorsicht anwenden; **Schlaganfall:** Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen; **visuelle Funktion:** bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** **Patienten mit Hypotonie:** sollte mit Vorsicht angewendet werden; **Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen:** eine nicht dringende elektrische Kardioversion sollte erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden; **Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln:** die Anwendung sollte vermieden werden; **hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen:** der Blutdruck sollte in angemessenen Abständen kontrolliert werden; **sonstige Bestandteile:** die Filmtabletten enthalten Lactose. **WECHSELWIRKUNGEN*:** **Kontraindiziert:** starke CYP3A4-Inhibitoren. **Abgeraten:** QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer (Verapamil und Diltiazem). **Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:** Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft, CYP3A4-Induktoren. **FERTILITÄT*:** **SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT*:** kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6). **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Das mögliche Auftreten lichtbedingter Symptome sollte berücksichtigt werden. **NEBENWIRKUNGEN*:** **Sehr häufig:** lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene). **Häufig:** Kopfschmerz; verschwommenes Sehen, Schwindel, Bradykardie, AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG), ventrikuläre Extrasystolen, unkontrollierter Blutdruck. **Gelegentlich:** Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Diplopie, Sehstörungen, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. **Selten:** Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. **Sehr selten:** Vorhofflimmern, AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom. **ÜBERDOSIERUNG*:** (siehe Abschnitt 4.9). **EIGENSCHAFTEN*:** Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des If-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 7,5 mg. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, **ATC-Code:** C01EB17. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. **www.servier.com** **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig.

* Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Dezember 2013

Pharma-News

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

Lainzer Straße 121/9

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

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

E-Mail: office@signatispharma.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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 instabiler Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammerflimmern, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer und nodaler Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; Aufgrund des Gehaltes von Benzylalkohol ist die intravenöse Anwendung von Amiodaron kontraindiziert bei Früh- und Neugeborenen und Kindern bis zu 3 Jahren; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80, Benzylalkohol (60 mg) und aqua ad injectionem. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5 Glasampullen zu 3 ml. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2012

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Sedacoron® 200 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabiler Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen, rezidivierende Kammerflimmern, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie; drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer und nodaler Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de Pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; in der Schwangerschaft, außer unbedingt notwendig; 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:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Stand der Information: Juli 2013

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®



Leben im Rhythmus

das am besten dokumentierte
Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern¹

das am meisten verwendete
Antiarrhythmikum^{2,3}

die effektivste Substanz
bei Vorhofflimmern⁴

bei allen Stadien der Herzinsuffizienz⁵

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

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

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

2 IMS DPMÖ und DPMÖK 2009 Quartal 4;

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

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

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

Pradaxa® 150 mg 2× täglich: Eine wirksame Alternative zu VKA!

In Österreich sind rund 130.000 Menschen von Vorhofflimmern (VHF) betroffen [1], wobei die Prävalenz mit höherem Lebensalter zunimmt [2]. Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle, weshalb die Insultprophylaxe unverzichtbar für die Behandlung ist. Für die individuelle Risikostratifizierung wird gemäß aktuellen ESC-Guidelines der CHA₂-DS₂-VASc-Score empfohlen [3]. Darin werden die wichtigsten Risikofaktoren, einen Schlaganfall zu erleiden, wie z. B. Alter, Begleiterkrankungen oder stattgehabter Schlaganfall/TIA, abgebildet. Erreicht ein VHF-Patient 2 Punkte, so ist eine orale Antikoagulation indiziert, bei einem Punkt wird diese gemäß Guidelines empfohlen. Zusätzlich sollte das Blutungsrisiko dieser Patienten mit Hilfe des HAS-BLED-Scores ermittelt werden [3]. Ab einem Score von 3 ist das Blutungsrisiko erhöht und erfordert eine regelmäßige Überwachung des Patienten. Korrigierbare Risikofaktoren (z. B. unkontrollierte Hypertonie, schwankende INR-Werte bei Patienten mit VKA, Begleitmedikationen [NSAR, ASS etc.]) sollten beachtet werden [3].

In der randomisierten, prospektiven Studie RE-LY® (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) wurde Pradaxa® (Dabigatran) in 2 verblindeten Dosierungen mit dem offen verabreichten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin an 18.113 Patienten, die aufgrund von VHF insultgefährdet waren, verglichen [4, 5]. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (SE) definiert. Beide Dabigatran-Dosen waren hinsichtlich des primären Endpunkts Warfarin nicht unterlegen ($p < 0,001$). Mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. konnte sogar eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion von Insulten und systemischen Embolien (SE) gezeigt werden (RR: 0,65; 95 %-CI: 0,52–0,81; $p < 0,001$) [2, 3]. Dieser Vorteil von Dabigatran war in allen CHADS₂-Score-Subgruppen konsistent [4]. Das primäre Therapieziel der Antikoagulation bei VHF, nämlich die Prävention ischämischer Schlagan-



fälle, wurde mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. signifikant häufiger erreicht als mit Warfarin (RRR = 25 %) [6].

Über 90 % der Schlaganfälle bei VHF sind ischämischer Natur [7]. Die Folgen sind häufig schwere bleibende Behinderungen und eine schlechtere Prognose [8, 9]. Die Reduktion des Schlaganfallrisikos, vor allem des Risikos für ischämische Schlaganfälle, ist das primäre Ziel der Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Gerade für die langfristige Prävention von Schlaganfällen ist es für Arzt und Patient wichtig, eine Therapiemöglichkeit zu haben, die diesen entscheidenden klinischen Vorteil gegenüber Warfarin bietet.

Pradaxa® 150 mg 2× tägl. ist das einzige neue orale Antikoagulans, das in einer großen Studie eine signifikante Reduktion des Risikos sowohl ischämischer als auch hämorrhagischer Schlaganfälle im Vergleich zu Warfarin gezeigt hat. In der RE-LY®-Studie senkte Pradaxa® 150 mg 2× tägl. das Risiko für Schlaganfälle und SE um 35 % im Vergleich zu gut kontrollierter Warfarin-Therapie (INR-Bereich 2,0–3,0/medianer TTR 67 %) [5, 6]. Pradaxa® in der Dosierung von 110 mg 2× tägl., das für bestimmte Patientengruppen angezeigt ist, wies vergleichbare Raten an Schlaganfällen und systemischen Embolien wie gut kontrolliertes Warfarin auf. Jedoch traten in dieser Dosierung signifikant weniger schwere Blutungen auf [4].

Erfahrungsgemäß dauert es einige Zeit, den Patienten mit neu diagnostiziertem VHF mit einem VKA stabil in die Ziel-INR zu bringen. Deshalb und aufgrund des unter einer VKA-Therapie intrin-

sisch erhöhtes Risikos für intrakranielle Blutungen ist Pradaxa® gerade auch für die Initialtherapie ausgezeichnet geeignet.

Dabigatran 110 mg 2× tägl. ging mit einer 70%igen Reduktion des Risikos für intrakranielle Blutungen einher [5]. Die Standarddosierung von Pradaxa® 150 mg 2× tägl. erreichte eine 59%ige Risikoreduktion intrakranieller Blutungen ($p < 0,001$) [5]. Die Furcht vor Blutungskomplikationen ist einer der Hauptgründe für den Verzicht einer Antikoagulation trotz eindeutig vorliegender Indikation. Pradaxa® schließt hier eine therapeutische Lücke.

Mittlerweile werden die neuen oralen Antikoagulantien, insbesondere Pradaxa® 150 mg 2× tägl., in den aktuellen ESC- und ACCP-Guidelines bei bestimmten Patienten mit Vorhofflimmern einer Therapie mit VKA vorgezogen [3, 10].

Literatur:

1. Schöllibauer V, et al. Epidemiological Structure, Socioeconomic Effects and Burden of Disease in Patients with OAC and AF in Austria. Presented at ISPOR, Madrid, Spain, November 2011; PCV57.
2. Heeringa J, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
3. Camm AJ, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
4. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
5. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
6. Pradaxa® 150 mg Fachinformation; Stand: Mai 2014.
7. Andersen KK, et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009; 40: 2068–72.
8. Marini C, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115–9.
9. Lin HJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–4.
10. You JJ, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S–e575S.

Fachkurzinformation siehe Seite 207.

Weitere Informationen:

Mag. Matthias Sturm, MAS
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
A-1121 Wien
Dr.-Boehringer-Gasse 5–11
<http://www.boehringer-ingelheim.at>

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Literatur:

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Karlsson BW, et al. Abstract 181. XVI International Symposium on Atherosclerosis – ISA2012, March 25–29, 2012, Sydney, Australia. <http://www.arinex.com.au/abstracts/isa2012/pdf/1203015Abstract01027.pdf> (Zuletzt gesehen: 24.6.2014).
3. Brewer HB. Benefit-Risk Assessment of Rosuvastatin 10 to 40 Milligrams. Am J Cardiol 2003; 92 (Suppl): 23K–29K.
4. Pitt B, et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). Am J Cardiol 2012; 109: 1239–46.
5. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963–70.
6. Fachinformation Crestor, Stand: 12/2012.

Weitere Informationen:

AstraZeneca

AstraZeneca Österreich GmbH

Dr. Jutta Rehse-Roth

A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7

E-Mail:

jutta.rehse-roth@astrazeneca.com

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

Telmicard® sticht zweifach!

Mit **Telmicard®** steht Ihren Patientinnen und Patienten der Wirkstoff Telmisartan als Markenprodukt seit 1. Mai 2014 generisch zur Verfügung. **Telmicard®** wird zusätzlich zur Bluthochdruckbehandlung auch zur kardiovaskulären Prävention bei Hochrisikopatienten eingesetzt. Bei Anwendung von **Telmicard®** zur kardiovaskulären Prävention wird eine Dosis von 80 mg empfohlen. Dadurch kann einerseits eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei erwachsenen Patienten mit manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder PAVK in der Vorgeschichte) oder Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden [1] und andererseits eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, von nicht-tödlichem Myokardinfarkt und von nicht-tödlichem Schlaganfall bei Hochrisikopatienten erzielt werden (im Vergleich zu Placebo [sekundärer Endpunkt]) [2].

Telmicard® verfügt über hervorragende pharmakologische Eigenschaften. Mit 24 Stunden weist Telmisartan die längste Halbwertszeit aller Sartane auf und besitzt die längste Dissoziations-Halbwertszeit (213 min) am AT₁-Rezeptor. Die extrem lipophilen Eigenschaften von Telmisartan ermöglichen eine ausgezeichnete Membrangängigkeit und folglich erreicht Telmisartan (im Vergleich zu anderen Sartanen) ein hohes



Verteilervolumen von 500 L [3]. Aufgrund der vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften wird eine ausgezeichnete Blutdrucksenkung auch am Ende der Dosierungsperiode erreicht. Durch die Vermeidung von frühmorgendlichen Blutdruckspitzen wird das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich reduziert. Bei einmaligem Vergessen einer Einnahme konnte ebenfalls eine anhaltende Blutdrucksenkung gezeigt werden [4].

Seit 1. Mai 2014 ist **Telmicard®** in der grünen Box (IND-frei) zu einem Kasenpreis von € 10,75 erhältlich [5].

Literatur:

1. Fachinformation Telmicard®, Stand: Oktober 2013.
2. Yusuf S et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.

3. Farsang C. et al. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 605–22.

4. Lacourcière Y et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004; 9: 203–10.

5. WVZ 05/2014

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

MMag. Belinda Raback

8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: +43/(0)3136/82 577-270

Fax: +43/(0)3136/82 577-250

E-Mail: belinda.raback@gl-pharma.at

<http://www.gl-pharma.at>

Wir haben die Sartane...

Kardiovaskuläre Prävention
von Hochrisikopatienten¹

Telmicard[®]

Telmisartan

Reduziert die Morbidität und Mortalität
bei Patienten mit Herzinsuffizienz
und LV syst. Dysfunktion²

Candeblo[®]

Candesartan Cilexetil

Ausgezeichnete Blutdrucksenkung
bei guter Verträglichkeit³

Valsax[®]

Valsartan

Schutz von Herz und Nieren über
die Blutdrucksenkung hinaus⁴

Irbepress[®]

Irbesartan



... Sie haben die Wahl

Servus Österreich!

GEROT  LANNACH

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

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schlägen/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko [1]. Dieses Risiko kann durch eine adäquate Herzfrequenzsenkung mittels Procoralan®-Gabe signifikant gesenkt werden [2] (Abb. 1). Die Dringlichkeit der Herzfrequenzkontrolle wird durch rezente internationale Studien weiter bestätigt. Eine erhöhte Herzfrequenz am Entlassungstag ist mit einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten sowie einer erhöhten Wiederaufnahmerate gekoppelt [3, 4]. Procoralan® ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikant Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [2, 5].

Mit Procoralan® können darüber hinaus die drei Therapieziele der Herzinsuffizienzbehandlung [6] positiv beeinflusst werden [2, 7–11]:

- Verbesserung der Lebenserwartung
- Verringerung von Spitalseinweisungen
- Verbesserung der Symptomatik (Atemnot, Belastungsfähigkeit)

Procoralan® ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II–IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt [12, 13].

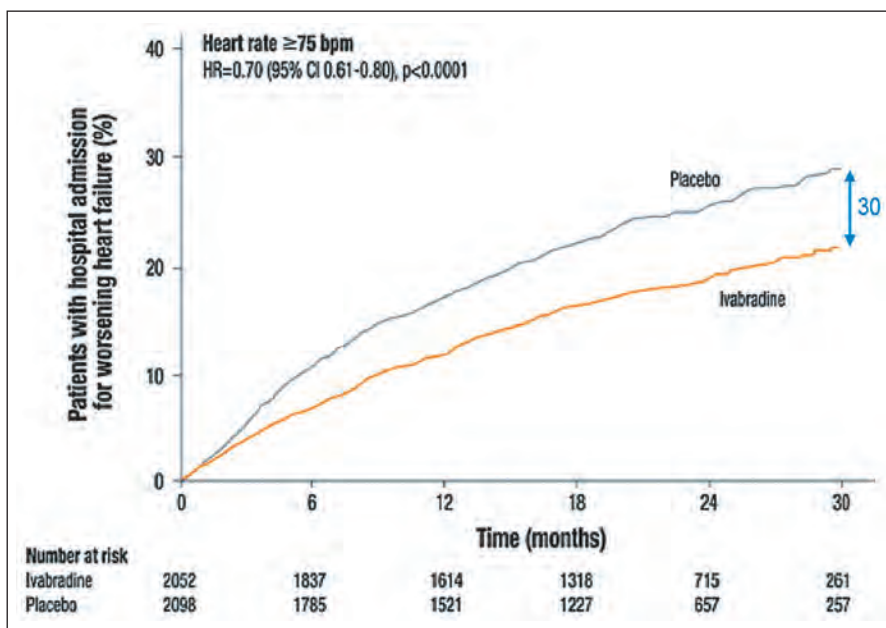


Abbildung 1: Hospital admission for worsening heart failure. Mod. nach [2], Nachdruck mit Genehmigung der Springer Science + Business Media.

Literatur:

1. Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“. Update 2011; 2: 1–19.
2. 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; 102: 11–22.
3. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 1: 488–96.
4. Habal M, Liu PP, Austin PC, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 12–20.
5. 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.
6. 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; 33: 1787–847.
7. 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; 33: 2813–20.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Erstattungskodex, Stand: Jänner 2014.
13. Fachinformation, Stand: Dezember 2013.

Fachkurzinformation siehe Seite 231.

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH
Mag. Christine Prieler
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5
E-Mail:
christine.prieler@at.netgrs.com
www.servier.at

Medizintechnik

boso Carat synchro: Blutdruck simultan am linken und rechten Arm messen

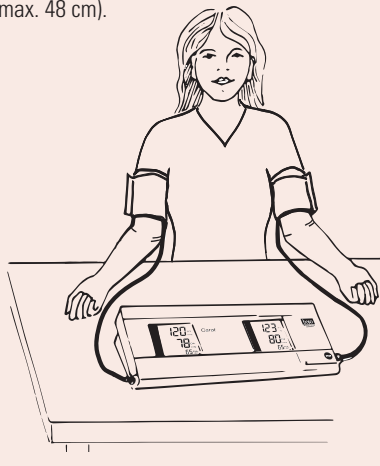
Der einfache Check zur Ermittlung der Blutdruck-Seitendifferenz

Die Blutdruck-Seitendifferenz ist ein wichtiger Indikator zur Ermittlung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse. Aktuelle Leitlinien (z. B. ESH/ESC) empfehlen daher immer mehr die simultane beidseitige Blutdruckmessung, denn wenn eine Seitendifferenz von 15 mmHg und mehr vorliegt, steigt das Risiko der Gesamtsterblichkeit um 60 % [1].

Speziell entwickelt für die Anforderungen in Klinik und Praxis, misst der boso Carat synchro den Blutdruck simultan am linken und rechten Arm. Die Messmodule des Gerätes sind präzise aufeinander abgestimmt, somit werden systembedingte Druckdifferenzen zwischen linkem und rechtem Arm auf ein Minimum reduziert. Da die Messung gleichzeitig erfolgt, gibt es keine Verfälschung durch Blutdruckschwankungen. Darüber hinaus ist diese Messung auch wichtig für die tägliche Selbstmessung Ihrer Patienten, um zu wissen, an welchem Arm der Blutdruck gemessen werden soll.



Das Gerät ist mit 2 Universal-Zugbügel-Klettenmanschetten für Armumfänge von 22–42 cm ausgestattet und somit ideal für den Großteil der Patienten. Für kleinere oder größere Armumfänge sind optional noch weitere Manschetten erhältlich (min. 16 cm, max. 48 cm).



Dabei leistet das Gerät noch mehr: Durch die intelligente Aufpumpautomatik erfolgt die Messung bei jedem Patienten sanft und schnell ohne Nachpumpen. Der Bewegungssensor verhindert falsche Messergebnisse. Zudem werden eventuelle Herzrhythmusstörungen erkannt und im Display angezeigt. Selbstverständlich kann der boso Carat synchro auch ganz klassisch zur Blutdruckmessung an nur einem Arm eingesetzt werden.

Literatur:

1. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 905–14.

Weitere Informationen:

Boso GmbH und Co. KG
Dr. Rudolf Mad
A-1200 Wien
Handelskai 94–96/23. OG
E-Mail: r.mad@boso.at

Entgeltliche Einschaltung

EchoNavigator: Verbesserte Übersicht über mögliche Prozeduren bei Herzversagen

Methoden zur Behandlung des strukturellen Herzversagens entwickeln sich gegenwärtig mit Hochgeschwindigkeit weiter. Die zur Verfügung stehenden Prozeduren der bildgestützten Chirurgie beruhen gleichermaßen auf Röntgen- und Echoanalysen und gewinnen in medizinischer und technischer Hinsicht zunehmend an Komplexität. Für viele dieser Prozeduren (z. B. Verschluss septaler Defekte [VSD, ASD], Mitralklappenrekonstruktion, paravalvuläre Lecks [PVL] etc.) bietet die Echokardiographie (vor allem Live-3D-TEE, xPlane TEE) einmalige Vorteile. Kunden, die mit Live-3D-TEE arbeiten, können die Anatomie von unterschiedlichen Perspektiven aus veranschaulichen und auf diese Art viele der Strukturen verstehen, die einem strukturellen Herzversagen zugrunde liegen. 3D TEE und xPlane TEE ermöglichen weiters die Quantifizierung und Überprüfung dieser Strukturen mittels Ultraschall, wodurch die bei 2D-Bildgebungsverfahren systemimmanent vorhandenen Fehler verringert werden. Zusätzlich bietet Echokardiographie die Möglichkeit, intraoperativ Aussagen über den funktionalen Blutfluss zu treffen.

Mit EchoNavigator präsentiert Philips eine anwendungsorientierte Lösung, um die oben erwähnten Prozeduren übersichtlicher zu gestalten. Seine vielfältigen Funktionen ermöglichen:

- erhöhte Zuversicht bei der Auswahl von Interventionsinstrumenten
- erhöhte Zuversicht bei der Positionierung von Interventionsinstrumenten
- ein intuitives Verständnis für den Zusammenhang zwischen Röntgen- und Echoinformationen
- ein tieferes Verständnis anatomischer Strukturen, die mit TEE abgebildet werden
- Kontrolle kritischer Röntgen- und Echofunktionen durch den Interventionisten und/oder Chirurgen direkt am Operationstisch
- verbesserte Kommunikation innerhalb des Herz-Teams (besonders zwischen den Operatoren der Röntgen- und Echoanwendungen).

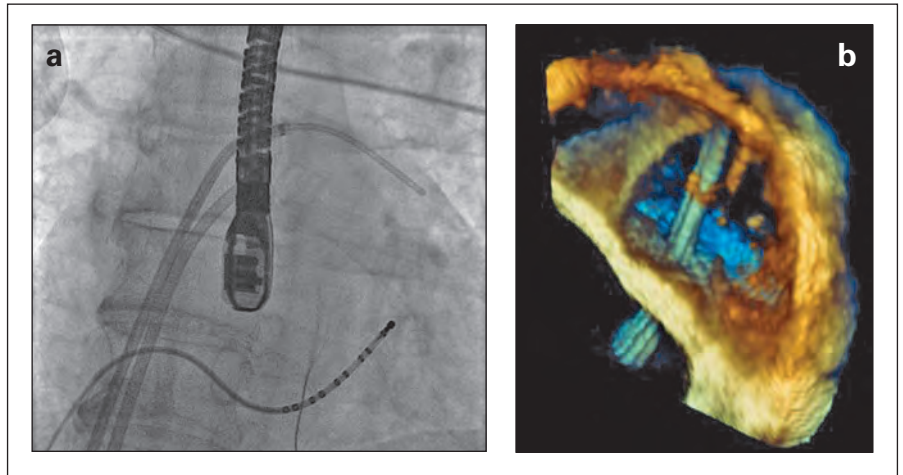


Abbildung 1: Gängige Ansicht einer septischen Punktion: (a) Röntgenaufnahme und (b) 3D-TEE-Bild liegen zusammenhanglos vor. © Philips

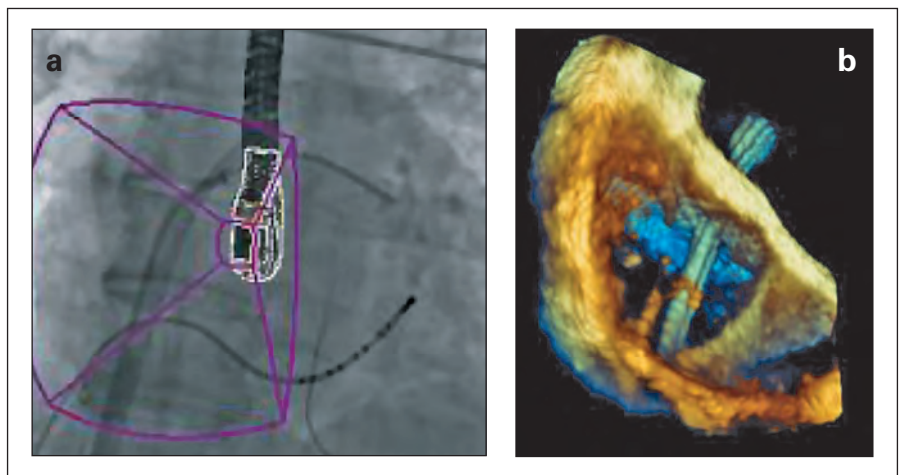


Abbildung 2: EchoNavigator lokalisiert die TEE-Sonde in der (a) Röntgenaufnahme und stellt die (b) Verbindung zwischen TEE und Röntgen her. © Philips

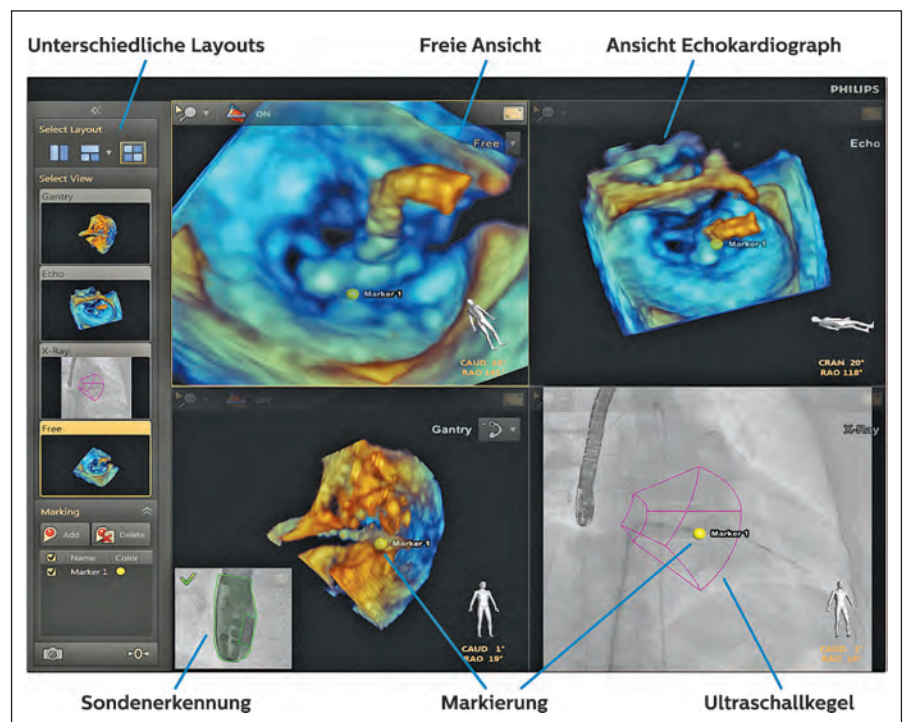


Abbildung 3: Schlüsselfunktionen des EchoNavigator. © Universitätsspital Zürich, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

EchoNavigator – Charakterisierung und Funktionalität

EchoNavigator bietet eine neue Sicht auf Live-Röntgenaufnahmen sowie Live-3D-TEE-Echoaufnahmen. Das Tool stellt die Aufnahmen im Untersuchungsraum auf dem FlexVision-Bildschirm dar und ermöglicht eine Interaktion mit den Aufnahmen durch den Interventionisten und/oder Chirurgen direkt am Operationstisch. EchoNavigator rekonstruiert Live-Echoaufnahmen auf Basis der mittels EPIQ 7 oder CX50 gemessenen 3D-Echodaten, wobei bis zu drei Live-3D-Aufnahmen gleichzeitig verarbeitet werden können (Ultraschallansicht, C-Arm-Ansicht sowie Freie Ansicht).

Folgende Schlüsselfunktionen des EchoNavigator wurden mit dem Ziel entwickelt, komplexe Prozeduren bei strukturellem Herzversagen überschaubarer zu machen:

- Der Benutzer kann aus einer Vielzahl von Layouts zur Darstellung von Live-3D-Echo-Aufnahmen sowie Live-Röntgenaufnahmen wählen

– direkt am Operationstisch (Abb. 3, linke obere Ecke).

- Aufbauend auf einer bisher einzigartigen Technologie zur Sondenerkennung können die Echo-Aufnahmen vollautomatisch mit der Röntgenansicht synchronisiert werden (Abb. 3, linke untere Ecke).

- Zusätzlich projiziert EchoNavigator das Sichtfeld der Ultraschallaufnahme (Ultraschallkegel) in die Echo-Röntgenansicht und erleichtert dadurch dem Interventionisten, die Echoaufnahme zu verstehen (Abb. 3, rechte untere Ecke: Kontur des Ultraschallkegels).

- Durch das Setzen von Markierungen können anatomische Weichgewebestrukturen in der Echoaufnahme hervorgehoben werden. Diese Markierungen erscheinen gleichermaßen in der Röntgenaufnahme und bieten eine zusätzliche Hilfestellung bei der Orientierung (gelbe Markierungen in Abb. 3).

- Daten der Live-3D-Echo-Aufnahme können von unterschiedlichen Perspektiven simultan abgebildet werden.

- Die Echoansicht zeigt die Echodaten genau so, wie sie vom Echokardiographen am EPIQ 7 oder CX50 gesehen werden (Abb. 3, rechte obere Ecke). Die freie Ansicht ermöglicht es dem Interventionisten und/oder Chirurgen, den Echo-Blickwinkel zu verstellen und unabhängig von EPIQ 7 oder CX50 zu arbeiten (Abb. 3, linke obere Ecke).

Das neueste Release des EchoNavigator verfügt außerdem über „SmartFusion“. Diese Software ermöglicht das Echtzeit-Overlay von Live-Ultraschallbildern mit Live-Angiographiebildern.

Weitere Informationen:

PHILIPS

Günther Thomann
Philips Austria GmbH, Healthcare
A-1120 Wien
Kranichberggasse 4
www.philips.at/healthcare

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: 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) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhosischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 10 mg: Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** April 2014. *Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.*

Gezielter Einsatz der therapeutischen Hypothermie nach Reanimation

Die therapeutische Hypothermie stellt nach außerklinischem Kreislaufstillstand seit der Aufnahme in die Leitlinien 2005 eine Standardtherapie in der Versorgung reanimierter Patienten dar.

Vor Kurzem geriet die Kühlung dieser Patienten auf 32,0–34,0 °C für 24 Stunden jedoch in Kritik, da eine aktuelle Studie von Nielsen [1] keinen Vorteil beim neurologischen Überleben im Vergleich zur Kühlung auf 36,0 °C zeigen konnte. Allerdings konnte in dieser Studie nur eine ganz bestimmte Patientenpopulation untersucht werden. So lag zum Beispiel die Stillstandzeit im Median bei nur 1 Minute, womit das Gehirn nur einer kurzen Ischämiephase ausgesetzt war.

Testori [2] und Kollegen konnten in ihrer Untersuchung aber zeigen, dass sich der Nutzen der Hypothermie bei Reanimierten auf das neurologische Outcome erst ab der 3. Minute signifikant von einer Behandlung ohne Hypothermie unterscheidet und ab einer Ischämiezeit von über 8 Minuten maximal wird.

In der Studie von Nielsen wurde bei 73 % der Patienten durch Laien mit der Basisreanimation begonnen, mit einer so guten Qualität, dass selbst beim Eintreffen des Rettungsdienstes nach 10 Minuten noch bei 80 % der Patienten ein defibrillierbarer Rhythmus vorlag.

Aktuelle Daten aus dem Deutschen Reanimationsregister [3] zeigen, dass hierzulande leider nur bei etwa 17 % der Pa-



tienten von Laien mit der Wiederbelebung begonnen wird.

Die Zieltemperatur von 33 °C konnte in Nielsens Studie erst etwa 12 Stunden nach Wiederkehr eines Spontankreislaufs erreicht werden, wobei bei 75 % der Patienten Oberflächenkühlssysteme zum Einsatz kamen.

Pittl [4] und Kollegen konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass die Zeitdauer von Initiierung der Kühlung bis Zieltemperatur mit dem Einsatz eines intravaskulären Kühlsystems um ¼ verkürzt

werden konnte und dieser Zeitraum damit eine Stunde geringer war.

Mit dem Thermogard XP aus dem Hause ZOLL Medical steht Ihnen weiterhin ein Feedback-kontrolliertes Temperaturmanagementsystem zur Verfügung, mit dem Sie schnellstmöglich die Induktion der Hypothermie schon im Katheterlabor einleiten können, eine präzise Temperaturkontrolle während der Kühlphase haben und Ihren Patienten eine ebenso langsame wie schonende Wiedererwärmung ermöglichen. Durch die Kühlung von innen nach außen wird sowohl das Shivering als auch die Menge der benötigten Vasopressoren reduziert.

Für Fragen zu unseren Therapien wenden Sie sich bitte an:

E-Mail: infotms@zoll.com

Literatur:

1. Nielsen N, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2013; 369: 2197–206.
2. Testori C, et al. The beneficial effect of mild therapeutic hypothermia depends on the time of complete circulatory standstill in patients with cardiac arrest. *Resuscitation* 2012, 80: 596–601.
3. Deutsches Reanimationsregister. <http://www.reanimationsregister.de> (Zuletzt gesehen: 26.6.2014)
4. Pittl U, et al. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 607–14.

Weitere Informationen:

Zoll Medical Deutschland GmbH
Emil-Hoffmann-Straße 13
D-50996 Köln
www.zoll.com

Telmicard 40 mg-Tabletten. Telmicard 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 40 mg: 1 Tablette enthält 40 mg Telmisartan. 80 mg: 1 Tablette enthält 80 mg Telmisartan. **Sonstige Bestandteile:** Natriumhydroxid, Povidon, Mannitol, Maisstärke, Carmellose-Calcium, Natriumstearylfumarat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. Kardiovaskuläre Prävention: Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit – manifeste atherothrombotische kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vorgeschichte) oder – Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel, – obstruktive Gallenfunktionsstörungen, – stark eingeschränkte Leberfunktion. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. **ATC-Code:** C09CA07. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/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:** 10.2013

Candeblo 8 mg-Tabletten. Candeblo 16 mg-Tabletten. Candeblo 32 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile:** 8 mg, 16 mg, 32 mg: Mannitol, Maisstärke, Eisenoxid rot (E172), Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat. 16 mg, 32 mg: mikrokristalline Cellulose. **Anwendungsgebiete:** Candeblo ist angezeigt zur: – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. – Behandlung von erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) zusätzlich zu einer Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel. – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein. **ATC-Code:** C09CA06. **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:** 02.2013

Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten. Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten. Candeblo plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten. Candeblo plus 32 mg/25 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-, 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Mannitol, Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat. Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid gelb (E172). Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Candeblo plus ist angezeigt zur: – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff. – Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel. – Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO). – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. – Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. – Gicht. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **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:** 10.2012

Valsax 80 mg-Filmtabletten. Valsax 160 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 80 mg Valsartan. 1 Filmtablette enthält 160 mg Valsartan. **Sonstige Bestandteile:** 80 mg, 160 mg Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon (E1202), Magnesiumstearat (E572), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), vorverkleisterte Stärke. 80 mg Tablettenfilm: Opadry® II pink – 85G64757 bestehend aus: Polyvinylalkohol – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). 160 mg Tablettenfilm: Opadry® II yellow – 85G62511 bestehend aus: Polyvinylalkohol – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Eisenoxid gelb (E172), Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172). **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt: Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, links-ventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt. Herzinsuffizienz: Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können oder zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, wenn Beta-Blocker nicht angewendet werden können. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase. – Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel. – Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB), einschließlich Valsartan, oder von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmern) zusammen mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein. **ATC-Code:** C09CA03. **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:** 11.2013

CO-Valsax 80 mg/12,5 mg-Filmtabletten. CO-Valsax 160 mg/12,5 mg-Filmtabletten. CO-Valsax 160 mg/25 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Natriumstärkelykolat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. Tablettenfilm: Polyvinylalkohol – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322). 80 mg/12,5 mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). 160 mg/12,5 mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). 160 mg/25 mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. Die fixe Kombination CO-Valsax ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel. – Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase. – Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie. – Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalzämie und symptomatische Hyperurikämie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA03. **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:** 02.2012

Irbesartan 75 mg – Filmtabletten. Irbesartan 150 mg – Filmtabletten. Irbesartan 300 mg – Filmtabletten. Zusammensetzung: 75 mg: Jede Filmtablette Irbesartan 75 mg enthält 75 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbesartan 75 mg enthält 16,03 mg Lactose. 150 mg: Jede Filmtablette Irbesartan 150 mg enthält 150 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbesartan 150 mg enthält 32,06 mg Lactose. 300 mg: Jede Filmtablette Irbesartan 300 mg enthält 300 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbesartan 300 mg enthält 64,125 mg Lactose. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cellactose 80 (enthält 75 % Lactose-Monohydrat und 25 % Cellulosepulver), Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug (Opadry YS-1 7003 weiß): Titandioxid (E171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Irbesartan wird angewendet zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Es ist auch indiziert zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. **ATC-Code:** C09CA04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/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:** 09.2012

Irbesartan-HCT 150/12,5 mg Filmtabletten. Irbesartan-HCT 300/12,5 mg Filmtabletten. Irbesartan-HCT 300/25 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 150/12,5 mg: Jede Filmtablette Irbesartan-HCT 150 mg/12,5 mg enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid sowie 45 mg Lactose als Lactose-Monohydrat. 300/12,5 mg: Jede Filmtablette Irbesartan-HCT 300 mg/12,5 mg enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid sowie 90 mg Lactose als Lactose-Monohydrat. 300/25 mg: Jede Filmtablette Irbesartan-HCT 300 mg/25 mg enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid sowie 96,2 mg Lactose als Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cellactose 80 (enthält 75 % Lactose-Monohydrat und 25 % Cellulosepulver), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: 150 mg/12,5 mg (Opadry OY34948 – pink): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172). 300 mg/12,5 mg (Opadry OY34948 – pink): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172). 300 mg/25 mg (Opadry II 31F34205 – pink-violett): Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Indigotin (E132), Eisenoxid schwarz (E172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat). – Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel. – Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). – Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie. – Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA04. **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:** 01.2014

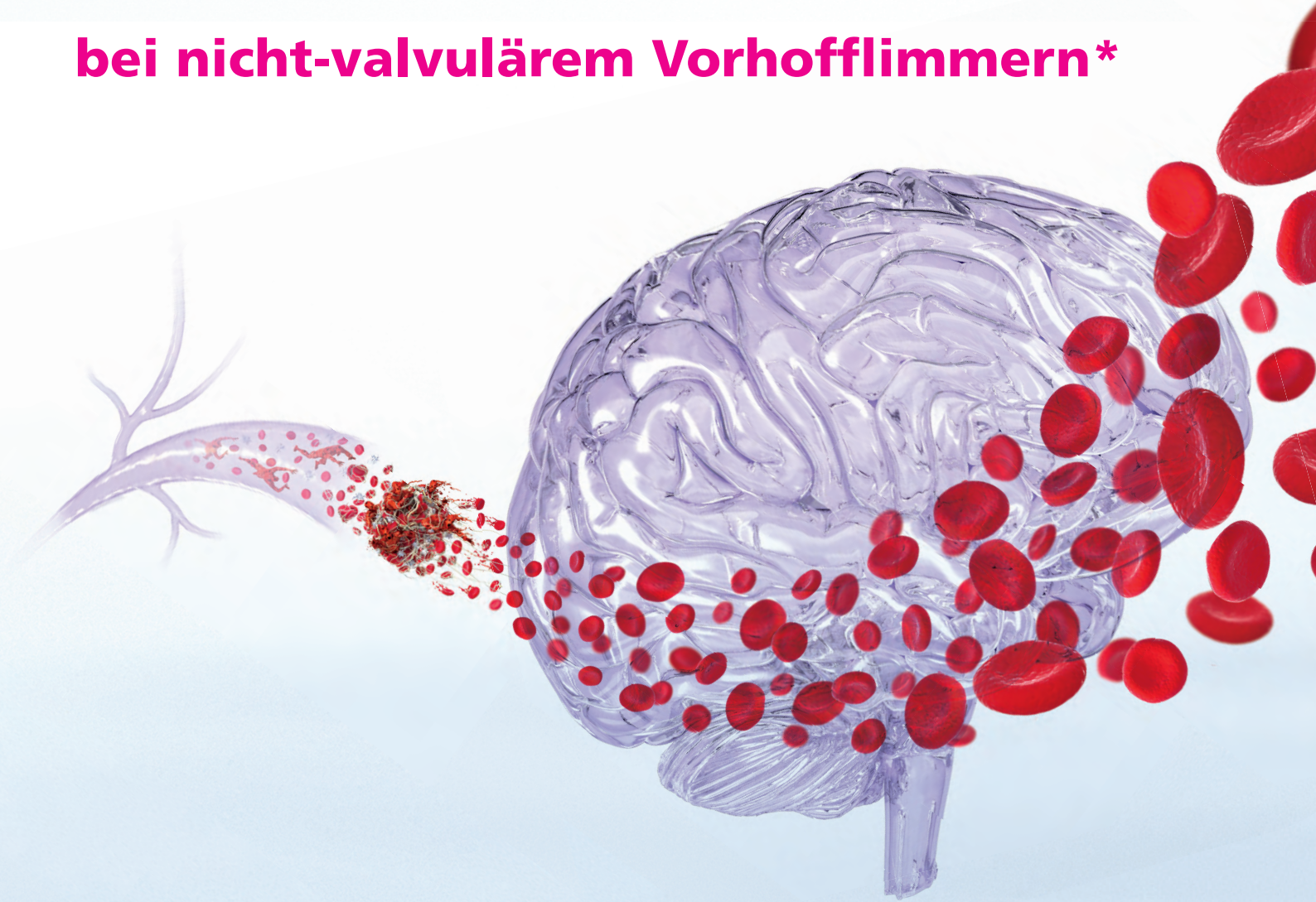


Science For A Better Life

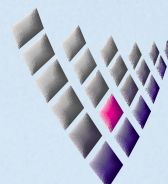
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

Fachkurzinformation siehe Seite 241

* Details siehe FKI
L.AT.05.2014.0424

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.

PRADAXA® BEI VORHOFFLIMMERN*



WEIL JEDER VERHINDERTE
SCHLAGANFALL ZÄHLT!

PRADAXA®
150mg 2x täglich

DAS
EINZIGE
ANTIKOAGULANS

mit **überlegener Wirksamkeit** vs. einem
Vitamin-K-Antagonisten in der **Prävention**
von ischämischen Schlaganfällen bei
Vorhofflimmern¹

Für bestimmte Patientengruppen¹:

110mg 2x täglich

Signifikant weniger Blutungen bei
vergleichbarem Schlaganfallrisiko vs.
einem Vitamin-K-Antagonisten¹

**GELBE
BOX
(REI)**

Fachkurzinformation siehe Seite 207

* Details siehe Fachkurzinformation

¹ Fachinformation Pradaxa® 150 mg, 110 mg Hartkapseln

PX 197/02.12.2013