

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

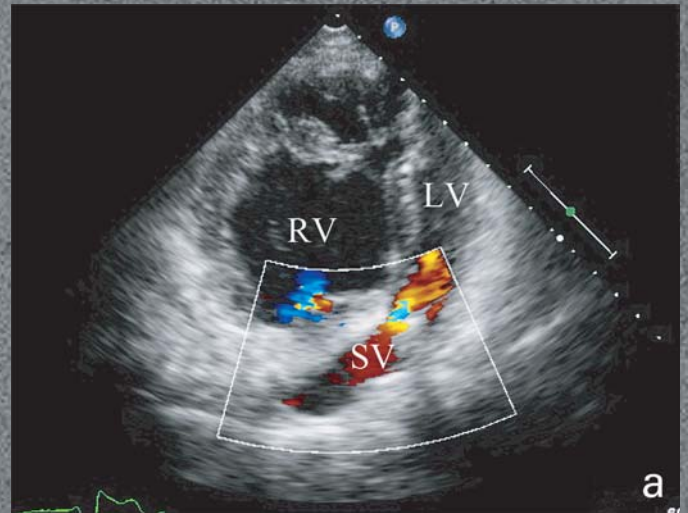
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Pathophysiologie und Diagnostik komplexer angeborener Herzfehler

B. Nagel, R. Maier, S. Gasser, J. Mair

Ventrikuläre Extrasystolie bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung

B. Rotman



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

NEU zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern***

Für mehr Compliance

Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten



30 Filmtabletten
Wirkstoff: Clopidogrel



Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten
30 Filmtabletten

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.

IND, green box



nahezu **idente** Tablette wie Erstanbieter



30 Stück + 90 Stück mit Preisvorteil**



bei ACS + Stent + Kombination mit ASS, nach Myokardinfarkt, bei Insult, bei PAVK und **NEU** zur **Prävention** atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern*** (*im Detail siehe Clopidogrel Genericon Fachinformation)



Kompetenz bei Genericon

** Clopidogrel Genericon zu 30 Stück bzw. 90 Stück versus Clopidogrel Erstanbieter zu 28 Stück bzw. 84 Stück umgerechnet auf 30 Stück bzw. 90 Stück Basis KKP 03/2015

Fachkurzinformation siehe Seite 100

Inhalt

Brief des Herausgebers	61
K. Huber	
Pathophysiologie und Diagnostik komplexer angeborener Herzfehler	63
B. Nagel, R. Maier, S. Gasser, J. Mair	
Ventrikuläre Extrasystolie bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung	70
B. Rotman	
RUBRIKEN	
Case Report	
Aspirin and Ibuprofen – a Potential Life-threatening Drug Interaction after Coronary Stent Implantation	76
S. Derntl, P. Siostrzonek	
EKG	78
Echo	80
OTC-Corner	82
Softlink A12727	
Für Sie gelesen	84
Aktuelles	87
Pharma-News	92
Medizintechnik	103
Hinweise für Autoren	102

Titelbild: Transthorakale Echokardiographie mit Darstellung des systemvenösen Atriums (SV) mit Fluss in den LV. Aus: Nagel et al., S. 66, Abb. 3a.

Hintergrundbild: Durchleuchtung der Klappenprothese. Deutlich eingeschränkte Beweglichkeit der beiden Flügel. Hochgradige Koronarsklerose als Nebenfund. Aus: Weihs W., J Kardiologie 2010; 17 (1–2): 46–7. Abb. 4, S. 47.

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: Ueberreuter Print GmbH
A-2100 Korneuburg
Industriestraße 1

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, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten
sowie einschlägigen Berichten aus dem In-
und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte
der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBIDITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

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. Drexel, 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!

In der vorliegenden Ausgabe des *Journals für Kardiologie* sind zwei wichtig Themen übersichtlich dargestellt:

Dr. Bert Nagel (Klinische Abteilung für Kinderkardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz) hat eine exzellente Übersicht zum Thema „Pathophysiologie und Diagnostik komplexer angeborener Herzfehler“ verfasst.

Dr. Brigitte Rotmann (Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz) hat eine ebenso umfassende Arbeit zum Thema „Ventrikuläre Extrasystolie bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung“ geschrieben. Beide Arbeiten werden zweifelsohne hochfrequent zitiert werden.

Wie immer ergänzen die beliebten Rubriken den Inhalt dieser Ausgabe des *Journals für Kardiologie*.

*Mit freundlichen Grüßen, Ihr
Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

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



¹ Fachinformation

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

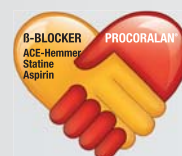
³ EVEREST (J Am Coll Cardiol HF 2013;1:488–96)

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



Pathophysiologie und Diagnostik komplexer angeborener Herzfehler

B. Nagel¹, R. Maier², S. Gasser², J. Mair³

Kurzfassung: Die Langzeitüberlebensrate von Kindern mit angeborenen Herzfehlern hat sich in den vergangenen Jahrzehnten durch die Fortschritte in der Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie deutlich verbessert und liegt heute bei > 90 %. Hiermit hat sich eine neue Patientengruppe entwickelt: die der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). Aufgrund der häufig reparativen, nicht-korrigierenden Operationen von Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern muss mit Komplikationen im Langzeitverlauf gerechnet werden. Diese müssen rechtzeitig erkannt und korrekt behandelt werden. Hierfür ist die Kenntnis der heterogenen Anatomie, Pathophysiologie und Hämodynamik dieser Herzfehler Voraussetzung. Die optimale multidisziplinäre Betreuung von EMAH-Patienten erfolgt in speziellen EMAH-Zentren in Zusammenarbeit mit den behandelnden Internisten/Kardiologen. Das gesamte Spektrum der diagnostischen Modalitäten muss hierfür zur Verfügung stehen. Exemplarisch sollen in der

folgenden Übersicht der häufigste zyanotische Herzfehler, die Fallot'sche Tetralogie, die unterschiedlichen Formen der Transposition der großen Arterien sowie die Besonderheiten des univentrikulären Herzens vorgestellt werden. Die Anatomie, Pathophysiologie und spezielle Diagnostik zum Langzeit-Follow-up dieser Herzfehler stehen im Vordergrund.

Schlüsselwörter: angeborene Herzfehler, Fallot'sche Tetralogie, Transposition der großen Gefäße, univentrikuläre Herzfehler

Abstract: Pathophysiology and Diagnostics in Complex Congenital Heart Disease. The advances in pediatric cardiology and pediatric cardiac surgery have led to a long term survival of children with congenital heart defects of > 90%. A new patient population has developed, the adults with congenital heart defects (ACHD). Due to the mostly reparative and not corrective surgery of patients with complex congenital

heart defects long term complications often occur. These complications have to be recognized in time and treated correctly. Thus the knowledge of the heterogenous anatomy, pathophysiology and hemodynamics of these heart defects are necessary. The optimal care of ACHD should be multidisciplinary and take place in special ACHD-centers in cooperation with the treating specialist in internal medicine or cardiologist. The whole spectrum of diagnostic modalities has to be provided in these centers. Exemplarily the most frequent cyanotic heart defect, tetralogy of Fallot, the different forms of transposition of the great arteries as well as the features of the univentricular circulation are presented with special emphasis on the anatomy, pathophysiology and diagnostic options for longterm follow-up. **J Kardiologie 2015; 22 (3–4): 63–9.**

Key words: congenital heart defect, tetralogy of Fallot, transposition of the great arteries, univentricular heart defect

■ Einleitung

Durch die Fortschritte in der Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie hat sich die Langzeitüberlebensrate von Kindern mit angeborenen Herzfehlern in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend verbessert und liegt heute bei > 90 % [1]. Dies hat zur Folge, dass sich ein neues, ständig wachsendes Patientenkollektiv entwickelt, nämlich jenes der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). Die Gesamtzahl an EMAH wird in den USA auf ca. 1 Million und in Deutschland auf ca. 250.000 geschätzt, wovon die Hälfte der Patienten komplexe angeborene Herzfehler hat [2, 3]. Erwachsene mit komplexen angeborenen Herzfehlern haben meist eine reparative, nicht-korrigierende chirurgische Therapie erhalten, weshalb mit Komplikationen im Langzeitverlauf zu rechnen ist [4, 5]. Diese chronisch kranken Patienten benötigen deshalb häufig eine langfristige und regelmäßige Betreuung in spezialisierten EMAH-Zentren. Aus der großen Anzahl komplexer angeborener Herzfehler sollen exemplarisch der häufigste zyanotische Herzfehler, die Fallot'sche Tetralogie (TOF), die unterschiedlichen Formen der Transposition der großen Arterien (TGA) und der Formenkreis der univentrikulären Herzfehler (UVH) vorgestellt werden. Im Vordergrund sollen dabei die Schilder-

ung der pathophysiologischen Besonderheiten dieser Herzfehler sowie die wesentlichen Instrumente des diagnostischen Follow-up stehen.

■ Fallot'sche Tetralogie (TOF)

Basisinformation

Die TOF ist der häufigste zyanotische Herzfehler und macht ca. 6 % aller angeborenen Herzfehler aus. Unbehandelt geht dieser komplexe Herzfehler mit einer hohen Mortalität einher; nur 25 % aller Patienten überleben die erste Lebensdekade [6]. Die Langzeitüberlebensrate 30 Jahre nach erfolgreicher operativer Korrektur ist hingegen ausgezeichnet und liegt bei 90 % [7].

Pathophysiologie

Der Herzfehler hat 4 konstante Merkmale, die echokardiographisch sicher diagnostiziert werden können: eine Subpulmonalstenose mit unterschiedlich stark ausgeprägter Hypoplasie der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterien, einen Ventrikelseptumdefekt (VSD), eine nach rechts verlagerte, über dem VSD reitende Aorta und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie [8]. Die Subpulmonalstenose kommt durch eine Deviation der muskulären Struktur, die den subaortalen vom subpulmonalen Auslass (sog. „outlet septum“) trennt, in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) hinein zustande (Abb. 1). In der Regel nimmt diese RVOT-Obstruktion während der ersten Lebenswochen bis -monate zu und führt durch den größer werdenden Rechts-Links-Shunt auf Ventrikel Ebene zu einer Zyanose. Die anatomische Korrekturoperation wird zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat durchgeführt, wenn nicht durch eine ausgeprägte Zyanose schon früher notwendig [9, 10]. Die Operation besteht entweder aus

Eingelangt am 2. Dezember 2013; angenommen nach Revision am 9. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 26. Mai 2014

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kinderkardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, der ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, und der ³Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: OA Dr. Bert Nagel, Klinische Abteilung für Kinderkardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30; E-Mail: bert.nagel@klinikum-graz.at

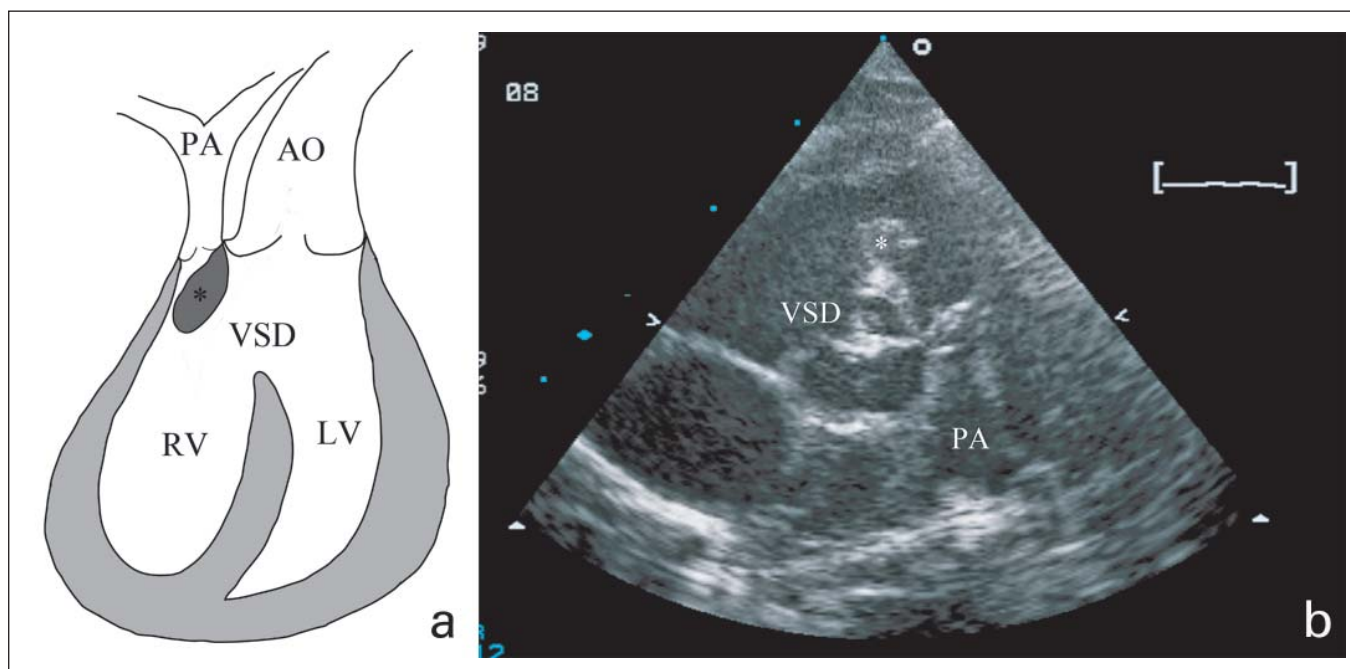


Abbildung 1: (a): Fallot'sche Tetralogie mit Deviation des „outlet“ Septums (Stern) in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit der Folge einer Subpulmonalstenose; (b): Kurze Achse einer transthorakalen Echokardiographie mit verdickter und dysplastischer Pulmonalklappe. PA = Pulmonalarterie; VSD = Ventrikelseptumdefekt

einer Ventrikulotomie mit Patcherweiterung des RVOT oder einer transpulmonalen Myektomie und einem VSD-Patchverschluss. Ist der Anulus der Pulmonalklappe ausreichend groß, wird er erhalten und ggf. eine Kommissurotomie durchgeführt. Ist der Anulus zu klein, wird ein transanulärer Patch notwendig, der durch Verlust des Klappenschlusses immer zu einer Pulmonalinsuffizienz führt.

Die Pulmonalinsuffizienz führt im mittel- bis langfristigen Verlauf zu einer Volumenbelastung und Dilatation des rechten Ventrikels (RV) mit entsprechender Funktionsstörung. Die zunehmende Dilatation des RV kann eine Trikuspidalinsuffizienz zur Folge haben. Durch den VSD-Verschluss kommt es häufig zu einem kompletten Rechtsschenkelblock mit einer Verlängerung der QRS-Dauer, deren Ausmaß mit der Größe des rechten Ventrikels korreliert [11]. Obwohl die Pulmonalinsuffizienz meist über Jahrzehnte gut toleriert wird, nimmt mit der Dauer derselben das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz, für atriale und ventrikuläre Tachykardien und den plötzlichen Herztod zu [12].

Diagnostik

Der Ersatz der insuffizienten Pulmonalklappe ist die kausale Therapie der Pulmonalinsuffizienz. Der optimale Zeitpunkt des Klappenersatzes lässt sich trotz detaillierter Diagnostik nur annähernd bestimmen [13].

Im Rahmen des 1–2-jährlichen regelmäßigen Follow-up wird im EKG die QRS-Dauer beurteilt, die bei TOF-Patienten von prognostischer Bedeutung ist. Eine QRS-Dauer von > 180 ms bedeutet ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen oder einen plötzlichen Herztod [12]. Ein 24-h-EKG kann asymptotische ventrikuläre oder atriale Tachykardien dokumentieren. Es sei betont, dass vorliegende Rhythmusstörungen Folge einer hämodynamischen Beeinträchtigung sein können.

Die Echokardiographie mit Funktionsmarkern zur Beurteilung der biventrikulären Funktion ermöglicht die Abschätzung des Schweregrades der Pulmonalinsuffizienz sowie der Größe und Funktion des RV. Zusätzliche Läsionen wie eine Stenose im Bereich des RVOT, der Pulmonalklappe oder der zentralen Pulmonalarterien, ein Rest-VSD oder eine relevante Trikuspidalinsuffizienz können beurteilt werden. Die 3-dimensionale Echokardiographie sowie der Gewebedoppler können ergänzend wichtige Informationen zum Zustand des RV und LV liefern.

Mittels kardialer Magnetresonanztomographie (cMRT) können sowohl die Regurgitationsfraktion über die Pulmonalklappe als auch die Volumina des RV und die Ejektionsfraktionen der Ventrikel bestimmt werden. Rezente Untersuchungen zeigen, dass bei einem enddiastolischen RV-Volumen von > 160 ml/m² Körperoberfläche ein Pulmonalklappenersatz zwar zu einer Abnahme, aber nicht zu einer völligen Normalisierung der RV-Größe führt [14] (Abb. 2).

Eine regelmäßige Untersuchung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie ist notwendig, da die Patienten trotz subjektiver Beschwerdefreiheit objektivierbare Limitationen aufweisen können.

Die Bestimmung von NT-proBNP als Marker der Herzinsuffizienz kann bei der Einschätzung einer rechtsventrikulären Funktionsstörung hilfreich sein.

Symptome der Rechtsherzinsuffizienz, eine mittelschwere bis schwere Dilatation und/oder Dysfunktion des RV bei höhergradiger Pulmonalinsuffizienz, eine Trikuspidalinsuffizienz, eine zunehmende QRS-Dauer, eine schlechtere körperliche Leistungsfähigkeit oder das Auftreten symptomatischer atrialer oder ventrikulärer Tachykardien können somit Indikationen zum Pulmonalklappenersatz sein. In der Regel werden zum Pulmonalklappenersatz biologische Klappen verwendet.

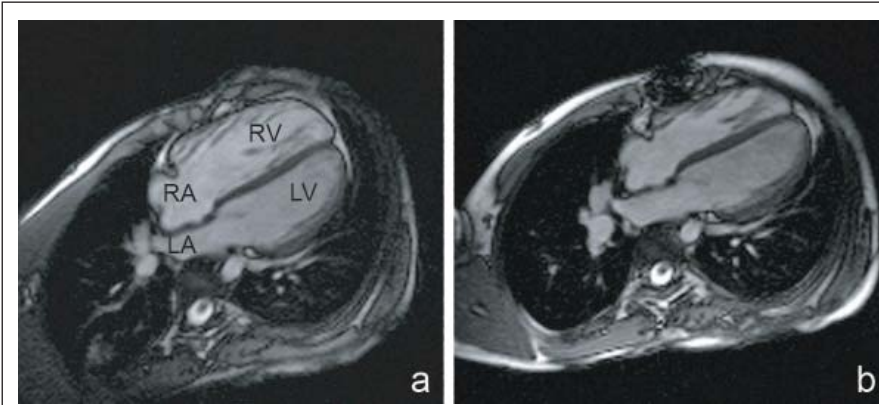


Abbildung 2: (a): Kardiales MRT mit dilatiertem rechten Vorhof und Ventrikel (RA, RV) als Folge einer langjährigen Pulmonalinsuffizienz; (b): MRT 1 Jahr postoperativ nach Implantation einer Homograftklappe als Pulmonalklappenersatz.

Seit Kurzem stehen transvenös implantierbare Pulmonalklappen zur Verfügung [15].

■ Komplette Transposition der großen Arterien (TGA)

Basisinformation

Die komplette TGA ist nach der TOF der zweithäufigste angeborene Herzfehler mit Zyanose und macht ca. 5 % aller angeborenen Herzfehler aus [1].

Pathophysiologie

Die TGA ist dadurch definiert, dass die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel kommt (sog. ventrikuloarterielle Diskordanz). Diese Form der TGA wird auch als d-TGA bezeichnet, wobei das „d“ auf die rechtsseitige Lage des rechten Ventrikels verweist. Die system- und pulmonalarterielle Zirkulation verläuft bei der TGA parallel statt seriell wie beim normalen Herzen, sodass zum Überleben eine Verbindung zwischen den beiden Kreisläufen bestehen muss, entweder ein VSD, ein Vorhofseptumdefekt (ASD) oder ein persistierender *Ductus arteriosus* (PDA). Diese Verbindungen erlauben, dass sauerstoffarmes Blut aus dem Systemkreislauf (RV/Aorta) zur Oxygenierung in den Pulmonalkreislauf (LV/Pulmonalarterie) gelangt und sauerstoffreiches Blut aus dem Pulmonalkreislauf in den Systemkreislauf. Unterschieden wird zwischen der simplen TGA und der komplexen TGA, bei der assoziierte Läsionen wie VSD, Subpulmonalstenose oder Aortenisthmusstenose vorkommen (ca. 50 % aller Patienten mit TGA). Die d-TGA präsentiert sich üblicherweise mit Zyanose bereits am 1. Lebenstag. Stark zyanotische Babys benötigen eine sog. Rashkind-Ballon-Atrioseptostomie, bei der mittels Einreißen des Vorhofseptums eine größere atriale Kommunikation und somit ein besseres Vermischen des Blutes der beiden Kreisläufe erreicht werden kann [16].

Bis Mitte der 1980er-Jahre war die Standard-OP der simplen TGA die sog. Vorhofumkehr-OP. Dabei wurde durch Neuseptierung auf Vorhofebene mittels Verwendung nativen Vorhofmaterials (Senning-OP) oder durch Einnähen eines Perikardpatches (Mustard-OP) das systemvenöse Blut über den LV in die Pulmonalarterie gebracht und das pulmonalvenöse Blut über den RV in die Aorta [17, 18] (siehe zur Veranschaulichung Fig. 1 in [16]: <http://circ.ahajournals.org/content/114/24/2699.figures-only>). Die 20-Jahres-Überlebensraten sind exzellent

und betragen in einer rezenten Untersuchung 91 % [19]. Allerdings können im Langzeitverlauf zahlreiche Spätkomplikationen auftreten. Eine Folge der extensiven Vorhofchirurgie ist die Entwicklung von bradykarden und tachykarden Rhythmusstörungen. Die Sinusknotendysfunktion ist häufig und kann eine Schrittmachertherapie in bis zu 20 % der Patienten notwendig machen [19]. Ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien, hier insbesondere Vorhofflattern, kommen gehäuft vor und sind verbunden mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes [19, 20]. Eine im Verlauf zunehmend eingeschränkte Funktion des rechten Systemventrikels, eine koexistierende Trikuspidalinsuffizienz sowie Baffle-Obstruktionen oder interatriale Shunts sind möglich.

Im Gegensatz zur Vorhofumkehr-Operation stellt die arterielle Switch-Operation das normale anatomische Arrangement des Herzens wieder her und ist heute die OP-Methode der Wahl. Aorta und Pulmonalarterie werden verlagert, wodurch die Pulmonalarterie mit der Bifurkation vor der Aorta zu liegen kommt. Bei dieser OP muss zusätzlich ein Transfer der Koronararterien durchgeführt werden. Komplikationen im Langzeitverlauf sind als Folge dieser Operation Distorsionen im Bereich der Pulmonalarterien mit der Entwicklung von Pulmonalarterien-Aststenosen, Dilatationen im Bereich der Neo-Aortenwurzel mit der Entwicklung einer Aorteninsuffizienz. Koronarstenosen können ebenfalls vorkommen und zu Herzinfarkt oder plötzlichem Herztod führen [16].

Diagnostik

Regelmäßige und lebenslange Kontrolluntersuchungen in einer EMAH-Ambulanz meist 1x/Jahr sind notwendig.

Die meisten Patienten mit simpler TGA, die derzeit in den EMAH-Ambulanzen gesehen werden, hatten in der Vergangenheit eine Vorhofumkehr-Operation. Für diese Patienten ist neben der Messung der peripheren Sauerstoffsättigung die Bestimmung der QRS-Dauer im Standard-EKG von Bedeutung, da mit einer QRS-Dauer von ≥ 140 ms gemeinsam mit einer deutlichen Dysfunktion des rechten Systemventrikels und höherem Patientenalter anhaltende ventrikuläre Tachykardien und/oder plötzlicher Herztod assoziiert sind [21]. Regelmäßige 24-h-EKGs können auch asymptotische Tachyarrhythmien zur Darstellung bringen.

Echokardiographisch (transthorakal und bei Bedarf transösophageal) als auch mittels cMRT sollten die rechtsventrikulären

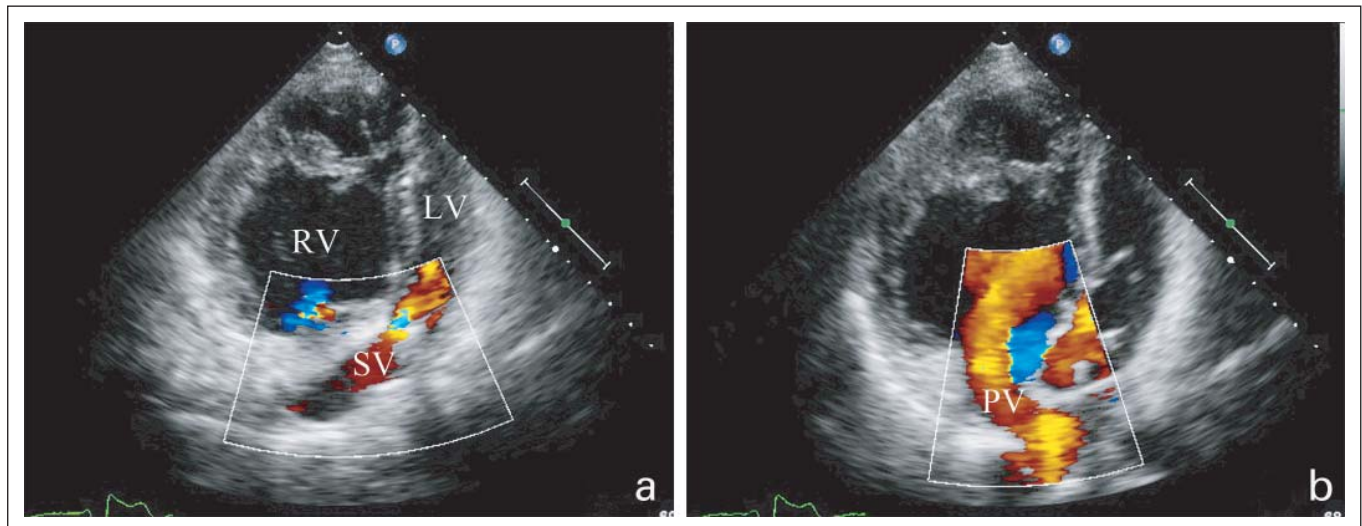


Abbildung 3: (a): Transthorakale Echokardiographie mit Darstellung des systemvenösen Atriums (SV) mit Fluss in den LV; (b): Pulmonalvenöses Atrium (PV) mit Fluss in den RV.

läre Größe und Funktion sowie der Bereich des systemvenösen und pulmonalvenösen Tunnels beurteilt werden, um dort Lecks (Verbindungen zwischen den beiden Vorhofanteilen) oder Stenosen auszuschließen (Abb. 3). Alternativ kommt für Schrittmacher- oder ICD-Patienten ein CT des Herzens in Frage.

Eine regelmäßig durchzuführende Spiroergometrie kann Rhythmusstörungen unter Belastung oder ein Leck zwischen den Vorhoftunnels mit auftretender Zyanose (Shunt vom systemvenösen in den pulmonalvenösen Tunnel) demaskieren. Eine Verschlechterung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit kann immer auch ein Zeichen einer zunehmenden Verschlechterung der Systemventrikel-Funktion bedeuten.

Die ersten Patienten, die mit einer arteriellen Switch-Operation erwachsen geworden sind, stellen sich nun in den EMAH-Ambulanzen vor. Der Großteil dieser Patienten ist asymptomatisch und im NYHA-Stadium I. Die entscheidende diagnostische Technik ist die Echokardiographie, um eine globale oder regionale LV-Dysfunktion, aber auch eine Pulmonalarterienstenose oder eine Dilatation der Aortenwurzel mit Aorteninsuffizienz auszuschließen. Ein cMRT kann bei mangelnder Schallqualität sinnvoll sein, insbesondere zur Darstellung der Pulmonalarterien und der Aorta. Bei fraglicher Myokardischämie kann eine Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie oder Koronarangiographie notwendig werden [13].

■ Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (ccTGA)

Basisinformation

Die sog. ccTGA ist ein seltener Herzfehler (< 1 % aller angeborenen Herzfehler). Er repräsentiert eine heterogene Patientenpopulation, die Diagnose wird häufig erst im Erwachsenenalter gestellt, auch wenn sie oft übersehen wird [16].

Pathophysiologie

Bei diesem Herzfehler ist der rechte Vorhof über die Mitralklappe mit dem morphologisch linken Ventrikel konnektiert (die AV-Klappe „geht“ immer mit dem Ventrikel), aus dem wiederum die Pulmonalarterie entspringt, der linke Vorhof kommuniziert über die Trikuspidalklappe mit dem links

gelegenen morphologisch rechten Ventrikel, aus dem die Aorta entspringt (siehe zur Veranschaulichung Fig. 4 in [16]: <http://circ.ahajournals.org/content/114/24/2699.figures-only>). Es besteht somit eine atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanz bzw. Ventrikelinversion, das Blut fließt zwar in die richtige Richtung, aber durch die „falsche“ Kammer. Die ccTGA wird auch als l-TGA bezeichnet, da der morphologische RV im Gegensatz zur kompletten TGA links liegt. Die meisten Patienten (bis zu 90 %) haben assoziierte kardiologische Anomalien wie einen VSD, eine Pulmonalstenose, eine abnorme linksseitige Trikuspidalklappe und ein erhöhtes Risiko für einen kompletten AV-Block mit zunehmendem Alter. Patienten mit isolierter ccTGA können erst in der 4.–5. Lebensdekade durch Zeichen der Herzinsuffizienz aufgrund zunehmenden Versagens des morphologisch rechten, links gelegenen Systemventrikels und/oder durch eine schwere Insuffizienz der links gelegenen Trikuspidalklappe auffallen. Eine häufige Fehldiagnose, die zur Verschleppung der richtigen Diagnose führt, ist die dilatative Kardiomyopathie [16].

Diagnostik

Das EKG kann einen AV-Block I bis hin zum kompletten AV-Block zeigen. Da nicht nur die Ventrikel, sondern auch die Tawara-Schenkel invertiert sind, kann ein tiefes Q in den Ableitungen II, III, aVF und V1–3 auffallen und als Myokardinfarkt fehlinterpretiert werden [13].

Die Diagnosestellung erfolgt mit der Echokardiographie durch die morphologischen Unterschiede der beiden Ventrikel und der dazugehörigen AV-Klappen, hier hilft insbesondere, dass die Trikuspidalklappe immer weiter in Richtung kardialen Apex als die Mitralklappe ansetzt (Abb. 4). Die Darstellung kann durch das Vorliegen einer Dextrokardie oder Mesokardie erschwert sein. Das cMRT kann die Ventrikelgrößen und die Funktion exakt bestimmen.

Wegen des erhöhten AV-Block-Risikos sollten regelmäßig EKG und 24-h-EKG abgeleitet werden.

Wie bei den bisher genannten Herzfehlern ist eine Herzkatheter-Untersuchung indiziert, wenn die nicht-invasiven Untersuchungen bestehend aus Echokardiographie und MRT nicht

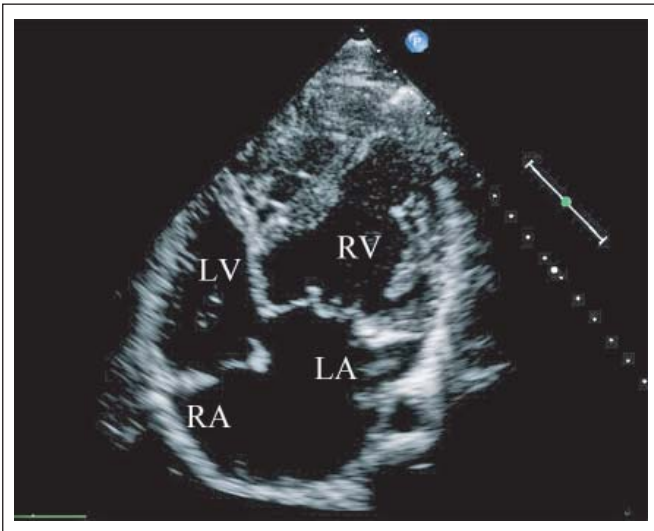


Abbildung 4: Transthorakale Echokardiographie, die die linksgelegene Trikuspidalklappe (gehört immer zum RV) zeigt, deren Ansatz weiter apikalwärts ist als die rechtsgelegene Mitralklappe (gehört immer zum LV).

konklusiv waren oder der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie, z. B. infolge einer massiven Insuffizienz der Trikuspidalklappe, besteht.

■ Das univentrikuläre Herz (UVH)

Basisinformation

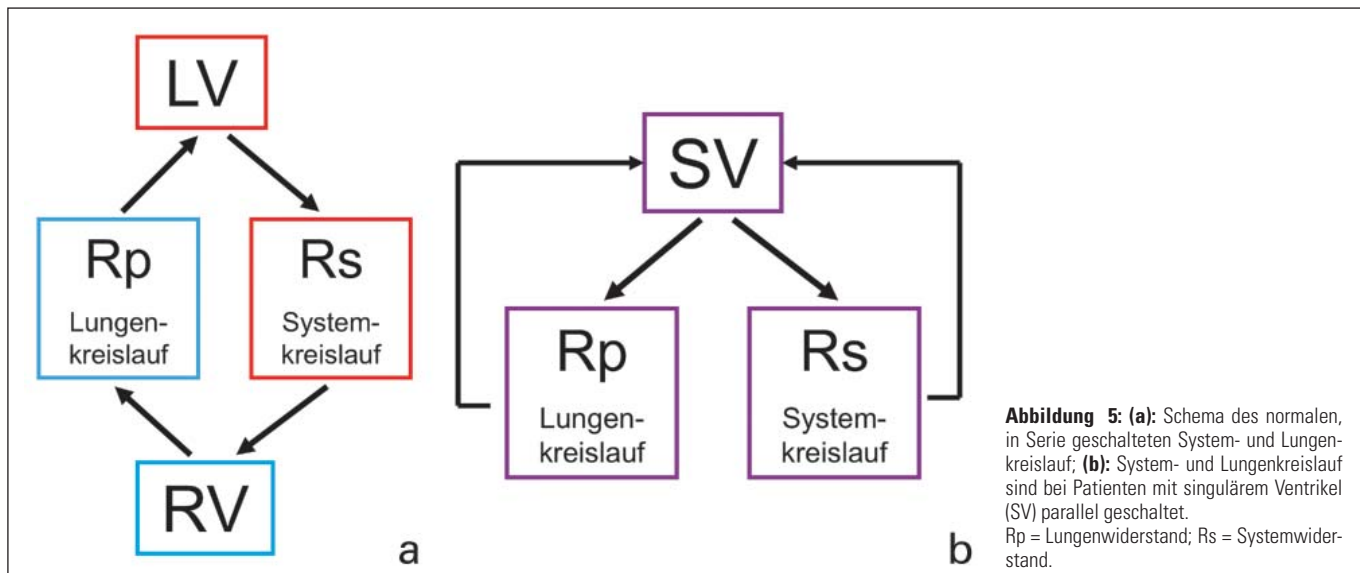
Etwa 1–3 % aller angeborenen Herzfehler weisen funktionell oder anatomisch einen singulären Ventrikel auf. Vor der Einführung operativer Verfahren betrug die 15-Jahres-Überlebensrate etwa 50 % [22]. Die Langzeitüberlebensrate 20 Jahre nach dem für diese Patientengruppe in Frage kommenden palliativen Operationsverfahren, der Fontan-Operation, beträgt heute ca. 83 % [23].

Pathophysiologie

Der heterogenen Gruppe der UVH, die zum Teil sehr komplexe angeborene Herzfehler umfasst, ist gemeinsam, dass aus anatomischen Gründen eine biventrikuläre anatomische Korrektur nicht möglich ist. Es handelt sich häufig um Herzen mit Atresie einer atrioventrikulären Klappe (Trikuspidalatresie, Mitralatresie), Herzen mit 2 atrioventrikulären Klappen,

die in einen Ventrikel münden („Double Inlet Ventricle“) oder Herzen mit einem normal ausgebildeten und einem hypoplastischen Ventrikel (z. B. Hypoplastisches Linksherzsyndrom). Zusätzlich kann eine TGA mit oder ohne Obstruktion des Blutflusses in eine der beiden großen Arterien vorliegen [24, 25]. Während bei der normalen biventrikulären Zirkulation System- und Lungenkreislauf in Serie geschaltet sind, laufen die beiden Kreisläufe beim UVH parallel (Abb. 5). So kann die Lungenperfusion bei fehlender Pulmonalstenose drastisch vermehrt sein und zu einer Lungenüberflutung und Herzinsuffizienz führen. Eine vorliegende Pulmonalstenose führt dazu, dass weniger Blut in die Lunge fließt, als Folge entsteht eine zentrale Zyanose, indem mehr „Mischblut“ (systemvenöses sauerstoffarmes Blut gemischt mit sauerstoffreichem pulmonalvenösem Blut) in den Körperkreislauf gelangt [26].

Eine komplette Trennung von systemvenösem und pulmonalvenösem Kreislauf bei einem UVH (Trikuspidalatresie) gelang erstmals 1971 durch F. Fontan und E. Baudet [27]. Diese Operation ermöglichte, dass das systemvenöse Blut der unteren und oberen Körperhälfte unter Ausschluss einer pumpenden, subpulmonalen Kammer direkt in die Lunge fließen konnte, womit dann Lungen- und Systemkreislauf wieder in Serie geschaltet sind. Es erfolgten seitdem zahlreiche Modifikationen dieser Operationsmethode zur Optimierung des passiven Blutflusses. Seit Mitte der 1990-er Jahre hat sich die sog. extrakardiale Fontan-Operation durchgesetzt (Abb. 6). Die Operation erfolgt in 2 Teilschritten: Zunächst wird meist im späteren Säuglingsalter die V. cava superior vom rechten Vorhof abgesetzt und mit der rechten Pulmonalarterie konnektiert; meist in einem Alter ab 2 Jahren wird als 2. Schritt die V. cava inferior vom rechten Vorhof abgesetzt und ein extrakardiales Conduit bestehend aus Goretex zwischen der V. cava inferior und der rechten Pulmonalarterie eingebracht [24, 25]. Durch die Fontan-Operation kommt es zu einem Anstieg oder einer Angleichung des zentralvenösen Druckes an den pulmonalarteriellen Druck und somit zu einer geringen venösen Hypertonie. Bei normalem linksatrialen Druck resultiert ein gewünscht geringer transpulmonaler Gradient von wenigen mmHg, der die „driving force“ für die pulmonale Perfusion darstellt. Die diastolische Saugkraft des Systemventrikels sowie der intrathorakale Sog bei Inspiration för-



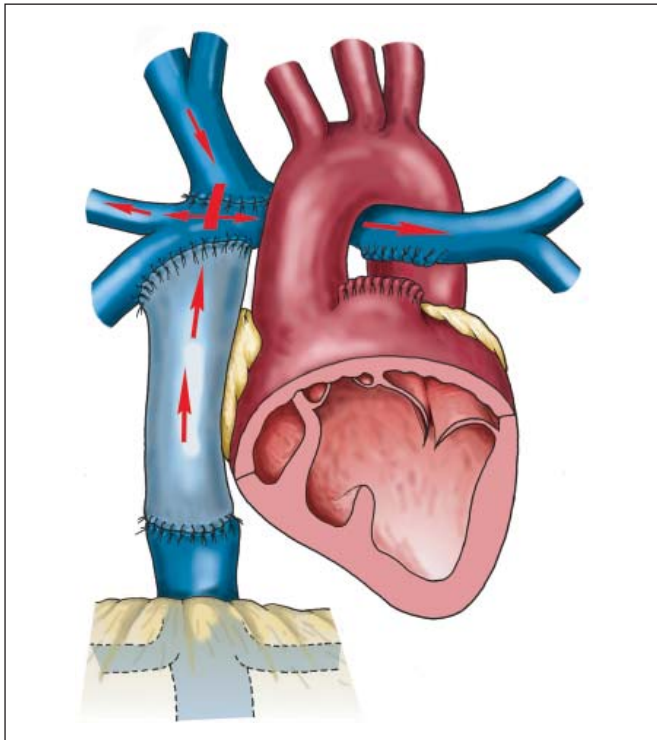


Abbildung 6: Extrakardialer Fontan-Kreislauf, bei dem das systemvenöse Blut über die Hohlvenen am Herzen vorbei direkt in die Pulmonalarterie umgeleitet wird. Aus [25].

dern diese passive pulmonale Perfusion [24–26]. Die Durchführung einer erfolgreichen Fontan-Operation erfordert mehrere Voraussetzungen, um eine günstige Hämodynamik zu erreichen: ein niedriger pulmonalvaskulärer Widerstand und Druck, eine gute Ventrikelfunktion, ein gut ausgebildetes pulmonales Gefäßbett, fehlende relevante AV-Klappeninsuffizienz und Sinusrhythmus [13].

Diagnostik

Ein Großteil der Fontan-Patienten hat über viele Jahre nach Operation einen problemlosen Verlauf, jedoch können nachfolgend zahlreiche Komplikationen auftreten [28]. Hierzu gehören Herzrhythmusstörungen, eine chronische Zunahme des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstandes mit systemvenöser Hypertonie, Ödemen, Pleuraergüssen, Aszites, bis hin zur Eiweißverlustenteropathie, plastische Bronchitis und Versagen des Fontan-Kreislaufes. Zudem besteht das Risiko von thromboembolischen Komplikationen aufgrund des verzögerten venösen Blutflusses. Diesen möglichen Problemen ist bei der Betreuung dieser Patienten Rechnung zu tragen.

Ein bei den mindestens jährlichen Kontrollen regelmäßig durchzuführendes EKG zeigt häufig einen AV-Knotenrhythmus, ein 24-h-EKG sollte ebenfalls insbesondere zum Ausschluss relevanter Bradykardien bei Sinusknotendysfunktion oder Vorhofftachykardien angelegt werden.

Die Echokardiographie kann wesentliche Fragen nach der Ventrikelfunktion und der AV-Klappenfunktion beantworten. Um den Fontan-Tunnel zu beurteilen, sind eine transösophageale Echokardiographie oder andere Bildmodalitäten notwendig.

Jährliche Blutuntersuchungen sollten ein Blutbild, Serumalbumin, Leber- und Nierenwerte sowie ein NT-proBNP enthalten. Besteht der Verdacht auf eine Eiweißverlustenteropathie, muss die Ausscheidung von α 1-Antitrypsin im Stuhl gemessen werden.

Ein cMRT oder CT kann hilfreich bei der Beurteilung des Fontan-Kreislaufes und der Herzfunktion sein.

Eine sonographische Beurteilung der Leber ist in größeren Abständen sinnvoll, um frühzeitig eine Leberfibrose oder Leberzirrhose zu erkennen.

Auch die Spiroergometrie gehört hier zum Repertoire der Routineuntersuchungen.

Eine Herzkatheteruntersuchung sollte erfolgen, sobald genannte Komplikationen auftreten, um eine hämodynamische Ursache auszuschließen bzw. zu erkennen [13].

Konklusion

Die Zahl der Erwachsenen mit komplexen angeborenen Herzfehlern nimmt kontinuierlich zu. Aufgrund der Besonderheiten in der Anatomie, Pathophysiologie und Hämodynamik dieser Herzfehler ist deren genaue Kenntnis Voraussetzung für eine kompetente Betreuung. Spezifische postoperative Komplikationen, die Entwicklung erworbener Herzerkrankungen und nicht-kardialer Erkrankungen mit zunehmendem Alter stellen hohe Anforderungen an die behandelnden Ärzte und verlangen eine multidisziplinäre Begleitung in speziellen EMAH-Zentren in Zusammenarbeit mit den behandelnden Internisten/Kardiologen.

Hierfür muss das gesamte Spektrum der diagnostischen Modalitäten zur Verfügung stehen. Neben der ausführlichen Anamnese, der klinisch-physikalischen Untersuchung, dem EKG und der Messung der peripheren Sauerstoffsättigung ist die Echokardiographie das First-line-Instrument in der Routinediagnostik dieser Patienten und kann durch die 3-dimensionale Echokardiographie und die Möglichkeiten des Gewebedoppler-Imagings ergänzt werden. Das cMRT und cCT haben einen zunehmenden Stellenwert insbesondere zur Darstellung von Strukturen, die durch die Echokardiographie nicht ausreichend beurteilt werden können, u. a. zur Volumetrie und Funktionsbeurteilung von morphologisch rechten Ventrikeln und zur Gefäßdarstellung (z. B. Fontan-Kreislauf oder Pulmonalarterien bei TOF oder TGA). Die Spiroergometrie ist essenziell zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit als Gradmesser für Lebensqualität und Belastbarkeit im Alltag. Die Herzkatheteruntersuchung ist speziellen Indikationen vorbehalten, hierzu gehören u. a. Shuntbestimmungen, die Beurteilung des pulmonalvaskulären Widerstandes und die Darstellung extrakardialer Gefäße.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

■ Fragen zum Text

- 1) Kennzeichen der Fallot'schen Tetralogie sind:
 - a) ein rein muskulärer Ventrikelseptumdefekt
 - b) nur supralvalvuläre Pulmonalstenose
 - c) Pulmonalstenose mit Pulmonalinsuffizienz kombiniert
 - d) hypertrophierter rechter Ventrikel
 - e) ein Vorhofseptumdefekt liegt nicht zusätzlich vor
- 2) Beim Follow-up von Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie ist zu beachten:
 - a) Eine QRS-Dauer von > 180 ms geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen und eines plötzlichen Herztodes einher.
 - b) Herzkatheteruntersuchungen sollten regelmäßig durchgeführt werden.
 - c) Follow-up-Untersuchungen in 1–2-jährlichen Abständen sind empfehlenswert.
 - d) Spiroergometrie ist zum Follow-up nicht geeignet.
 - e) Ein mittels MRT bestimmtes enddiastolisches rechtsventrikuläres Volumen von > 160 ml/m² kann ein Indikator für die Notwendigkeit eines Pulmonalklappenersatzes sein.
- 3) Die Vorhofumkehr-Operation
 - a) ist heutzutage die Standard-Korrektur bei der kompletten Transposition der großen Arterien.
 - b) hat im Langzeit-Verlauf ein hohes Risiko für die Entwicklung von Rhythmusstörungen.
 - c) ist bei einer QRS-Dauer von ≥ 140 ms und Dysfunktion des rechten Systemventrikels bei höherem Patientenalter mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien und/oder plötzlichem Herztod assoziiert.
 - d) macht eine Einschränkung der Funktion des rechten Systemventrikels im Verlauf unwahrscheinlich.
 - e) benötigt nur Follow-up-Untersuchungen im Abstand von 5–10 Jahren.
- 4) Bei Patienten mit univentrikulärem Herzen:
 - a) ist eine komplette Trennung von systemvenösem und pulmonalvenösem Kreislauf möglich.
 - b) erfolgt die Kreislaufftrennung in nur 1 Teilschritt.
 - c) können nach Fontan-Operation im Langzeit-Verlauf zahlreiche Komplikationen auftreten.
 - d) sind nach Fontan-Operation mindestens jährliche Kontrollen notwendig.
 - e) sind Kontrollen mittels Echokardiographie ohne weitere apparative Diagnostik im Verlauf ausreichend.

Lösung siehe Seite 95

Literatur:

1. <http://www.kompetenznetz-ahf.de/congenital-heart-defects> (Zuletzt gesehen: 16.4.2014)
2. Kaemmerer H, Hess J. Adult patients with congenital heart abnormalities: present and future. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 97–101.
3. Marelli A, Mackie A, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. Circulation 2007; 115: 163–72.
4. Nagel BHP, Gebauer V, Maier R et al. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. Ein Überblick. Monatsschr Kinderheilkd 2010; 158: 956–64.
5. Mair J, Nagel B, Stein JI. Häufige Notfälle bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. J Kardiologie 2012; 19: 224–30.
6. Perloff JK. Survival patterns without cardiac surgery or interventional catheterization: a narrowing base. In: Perloff JK, Child JS, Aboulhosen J (eds). Congenital Heart Disease in Adults. Saunders, Philadelphia, 2009; 25–68.
7. Chiu SN, Wang JK, Chen HC, et al. Long-term survival and unnatural deaths of patients with repaired tetralogy of Fallot in an Asian cohort. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 120–5.
8. Apitz J. Fallotsche Tetralogie. In: Apitz J (Hrsg). Pädiatrische Kardiologie. 2. Aufl. Steinkopff, Darmstadt, 2002; 389–404.
9. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, et al. Contemporary Patterns of Management of Tetralogy of Fallot. Data from the Society of Thoracic Surgeons Database. Ann Thorac Surg 2010; 90: 813–20.
10. <http://www.kinderkardiologie.org/dgpkLeitlinien.shtml> (Zuletzt gesehen: 16.4.2014)
11. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, et al. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. Circulation 1995; 92: 231–7.
12. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. Lancet 2000; 356: 975–81.
13. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J 2010; 31: 2915–57.
14. Lee C, Kim YM, Lee CH, et al. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction: implications for optimal timing of pulmonary valve replacement. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1005–14.
15. Lurz P, Nordmeyer J, Giardini A, et al. Early versus late functional outcome after successful percutaneous pulmonary valve implantation: are the acute effects of altered right ventricular loading all we can expect? J Am Coll Cardiol 2011; 57: 724–31.
16. Warnes CA. Transposition of the great arteries. Circulation 2006; 114: 2699–709.
17. Senning A. Surgical correction of transposition of the great arteries. Surgery 1959; 45: 966–80.
18. Mustard WT. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. Surgery 1964; 55: 469–72.
19. Dos L, Teruel L, Ferreira JJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. Heart 2005; 91: 652–6.
20. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 194–201.
21. Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. Eur Heart J 2009; 30: 1873–9.
22. Kuroczynski W. Entwicklung der Fontan-Prozedur als Behandlungskonzept für Kinder mit angeborenen komplexen Herzfehlern. Herz 2007; 32: 241–7.
23. Khairy P, Fernandes SM, Mayer Jr JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. Circulation 2008; 117: 85–92.
24. Rehak T, Gamillscheg A. Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen. J Kardiologie 2012; 19: 324–31.
25. Gamillscheg A, Nagel B, Heinzl B, et al. Fallbericht: Fontanzirkulation und pulmonaler Gefäßwiderstand. J Kardiologie 2010; 17: 419–22.
26. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010; 10: 428–33.
27. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971; 26: 240–8.
28. Goldberg DJ, Dodds K, Rychik J. Rare problems associated with the Fontan circulation. Cardiol Young 2010; 20 (Suppl 3): 113–9.

Ventrikuläre Extrasystolie bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung

B. Rotman

Kurzfassung: In der Gesamtbevölkerung sind ventrikuläre Extrasystolen (VES) ein häufiges Phänomen. Sie treten mit einer Prävalenz von 1–75 %, in Abhängigkeit zur Dauer der EKG-Aufzeichnung auf, wobei die Prognose bei strukturell Herzgesunden zumeist ausgezeichnet ist. Somit spielt der Ausschluss bzw. der Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung eine zentrale Rolle bei der Beurteilung der Prognose von Patienten mit gehäuften VES. Generell unterscheidet man zwischen benignen, nicht-lebensbedrohlichen, und malignen, potenziell lebensbedrohlichen, Formen. Extrasystolen mit guter Prognose sind meist monomorph und haben ihren Ursprung im rechten oder linken ventrikulären Ausflusstrakt oder im Bereich der linken Faszikel. Trotz des benignen Charakters können sehr häufig auftretende VES zu einer Tachykardiomyopathie führen. Vom therapeutischen Standpunkt aus ist bei selten asymptomatischen VES keine Therapie erforderlich. Bei symptomatischen häufigen Arrhythmien besteht die Möglichkeit einer medi-

kamentösen Suppression der VES durch Betablocker, Kalzium-Antagonisten und Antiarrhythmika der Klassen I und III. Auch die Katheter-Ablation stellt eine optional sogar kurative Therapieform dar. Maligne Formen hingegen sind meist polymorph und genetisch bedingt und mit einem erhöhten plötzlichen Herztodrisiko verbunden. Je nach Risikoprofil ist in einigen Fällen die Implantation eines Defibrillators erforderlich.

Schlüsselwörter: Ventrikuläre Extrasystolen, VES, Tachykardiomyopathie, herzgesund

Abstract: Premature Ventricular Complexes in Patients without Structural Heart Disease. Ventricular arrhythmias are very common in the general population with a prevalence of 1–75%, depending on the duration of ECG registration. The prognosis in apparently healthy people is mostly excellent. The diagnosis of a heart

disease plays a major role in the estimation of prognosis in patients with frequent premature ventricular complexes (PVCs). In general we distinguish between benign and malignant forms of PVCs. Benign forms are mostly monomorphic and have their origin in the right or left ventricular outflow tract or the fascicle of the his-purkinje system. In spite of the benign character frequent PVCs can lead to a tachycardia induced cardiomyopathy. Rare and asymptomatic benign PVCs need no therapies. In Patients with symptomatic and frequent PVCs an antiarrhythmic therapy with class 1, 2, 3 or 4 can be necessary. Catheter ablation is another excellent therapeutic option. Malignant PVCs are often polymorphic, genetically determined and associated with a high risk of sudden cardiac death. In these patients the implantation of a defibrillator can be considered. **J Kardiologie 2015; 22 (3–4): 70–5.**

Key words: premature ventricular complexes (PVCs), tachycardia induced cardiomyopathy

■ Prognose

Die Prävalenz von ventrikulären Extrasystolen liegt bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung je nach Dauer der EKG-Aufzeichnung zwischen 0 und 58 % [1], wobei die Prognose in der Literatur kontrovers dargestellt wird. Die erste Studie, in der Herzgesunde über einen längeren Zeitraum von 1973–1983 nachbeobachtet wurden, publizierte Kennedy 1985 [2]. Bei 73 asymptomatischen herzgesunden Patienten wurde ein 24-h-Holter-EKG angelegt. Die durchschnittliche VES-Rate lag bei 566 VES/h, davon waren 63 % multiform, 60 % der Patienten wiesen Couplets auf und immerhin 26 % Kammertachykardien. Im Nachbeobachtungszeitraum von 6,5 Jahren konnte er keine erhöhte Mortalität nachweisen. In der MRFIT-Studie [3] fanden die Autoren hingegen eine 1,6x erhöhte Mortalität bei Patienten mit gehäuften VES. Zu ähnlichen Ergebnissen (1,8x erhöhte Mortalität) kamen die Autoren der Framingham-Studie [4], wobei es sich in diesem Kollektiv nicht um Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung handelt. Eine koronare Herzerkrankung wurde zwar ausgeschlossen, der Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie war jedoch für den Einschluss in die Studie obligat.

In einer aktuelleren Langzeitstudie von Gaita [5] wurden 61 Patienten mit gehäuften monomorphen VES (> 40/h, > 1000/24 h) mit Linksschenkelblock-Morphologie einge-

geschlossen. Nach durchschnittlich 15 Jahren (12–20 J) sind 6 Patienten verstorben, keiner jedoch am plötzlichen Herztod. Keiner der Patienten entwickelte eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), bei 51 % der Patienten traten keine VES mehr auf. Insgesamt ist somit die Prognose von Patienten mit VES und fehlender struktureller Herzerkrankung ausgezeichnet.

■ Diagnostisches und therapeutisches Prozedere

Da die Prognose bei ventrikulären Arrhythmien vorrangig vom Vorliegen einer organischen Herzerkrankung abhängt, ist natürlich die kardiale Diagnostik von zentraler Bedeutung. Neben Anamnese, Familienanamnese und klinisch physikalischer Untersuchung sollte bei jedem Patienten ein EKG abgeleitet, sowie eine Echokardiographie und ein Belastungs-EKG durchgeführt werden. Zur Beurteilung der Häufigkeit und Morphologie von Arrhythmien ist zusätzlich eine Holter-EKG-Untersuchung angezeigt. Im Einzelfall, bei dringendem klinischen Verdacht, kann eine Koronarangiographie oder MR-Untersuchung des Herzens in Betracht gezogen werden [6].

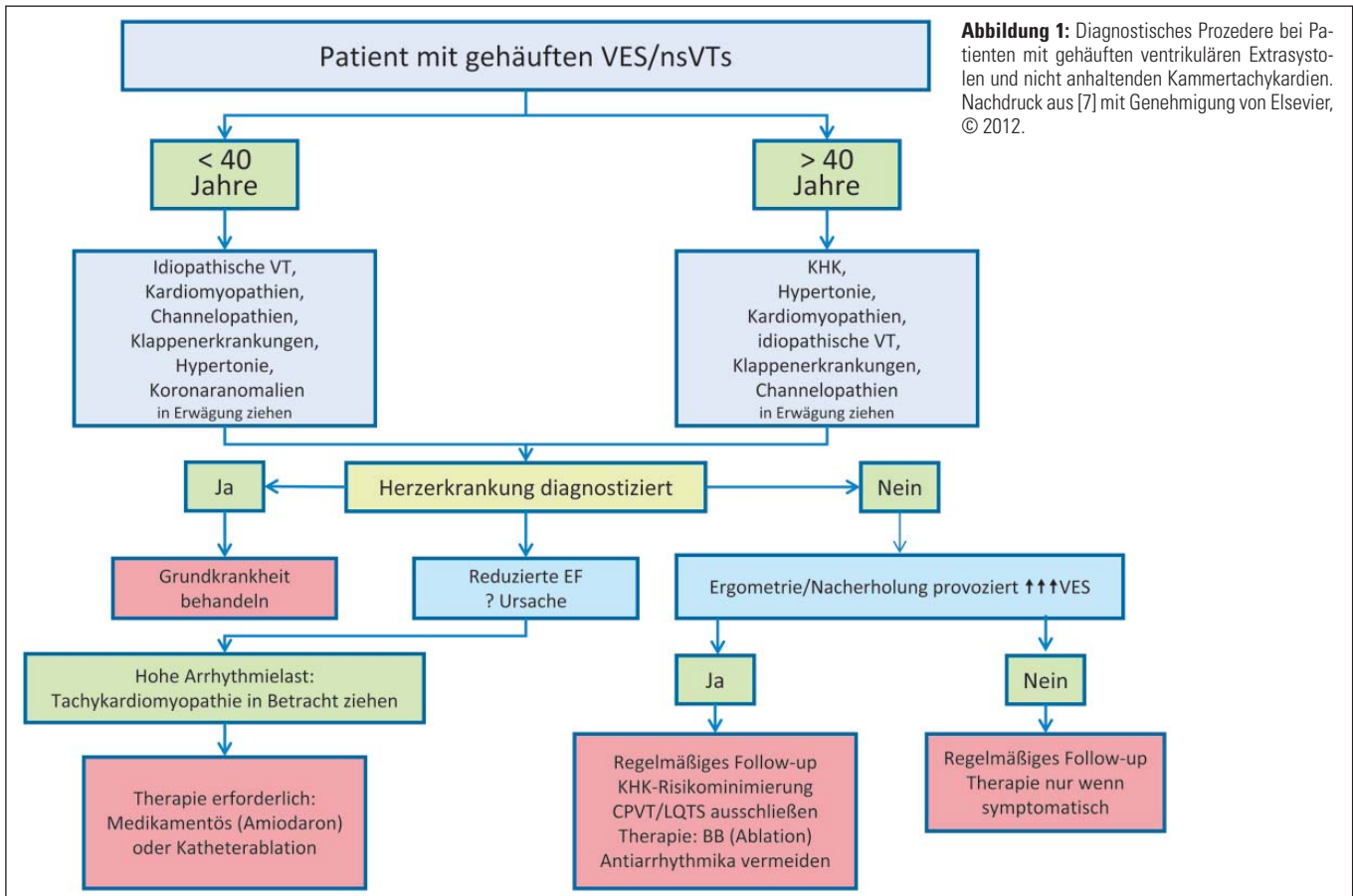
Die zugrundeliegende Ursache für VES ist unterschiedlich und abhängig vom Alter des Patienten [7]. Bei Patienten bis zum 40. Lebensjahr sind in erster Linie idiopathische Kammertachykardien (VT) in Betracht zu ziehen, in weiterer Folge Kardiomyopathien, einschließlich der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie- (ARVC-) Ionenkanalerkrankungen, wie das lange und kurze QT-Syndrom (LQTS, SQTs), das Brugada-Syndrom und die familiäre katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT). Klappen-

Eingelangt am 9. Dezember 2013; angenommen nach Revision am 20. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 26. Mai 2014

Aus der Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Brigitte Rotman, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15;

E-Mail: brigitte.rotman@medunigraz.at



erkrankungen, Hypertonie und Koronaranomalien sind vor der 4. Lebensdekade eher selten.

Bei Patienten über > 40. Lebensjahr hingegen sind die koronare Herzerkrankung, die Hypertonie und die Kardiomyopathie (insbesondere die dilatative Form) Hauptursache für das Auftreten von VES. Idiopathische Kammertachykardien, Klappenerkrankungen und Ionenkanalerkrankungen spielen in dieser Altersgruppe nur eine sekundäre Rolle. Somit ist das Alter des Patienten ausschlaggebend bei der Entscheidung, welche Untersuchungen primär durchgeführt werden (Abb. 1).

Wenn eine organische Herzerkrankung diagnostiziert wurde, ist das Therapieziel, primär die Grunderkrankung zu behandeln.

Wenn kein pathologischer Befund gefunden werden konnte, ist das weitere Prozedere vom Ergebnis des Belastungs-EKGs abhängig. Können die VES während bzw. nach dem Belastungs-EKG nicht provoziert werden, ist generell eine Therapie nur bei starker subjektiver Symptomatik erforderlich [6]. Der Patient sollte trotzdem regelmäßigen kardiologischen Kontrollen unterzogen werden. Treten VES während bzw. nach dem Belastungs-EKG verstärkt auf, müssen CPVT (Abb. 2) und LQTS (Abb. 3) ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist es wichtig, dass alle Risikofaktoren hinsichtlich einer koronaren Herzerkrankung minimiert werden. Antiarrhythmika sollten, wenn möglich, vermieden werden. Als medikamentöse Therapie ist lediglich die Verabreichung eines Betablockers zu überlegen [8]. Bei hohem Leidensdruck und gehäuften VES kann auch eine Katheterablation in Erwägung gezogen werden.

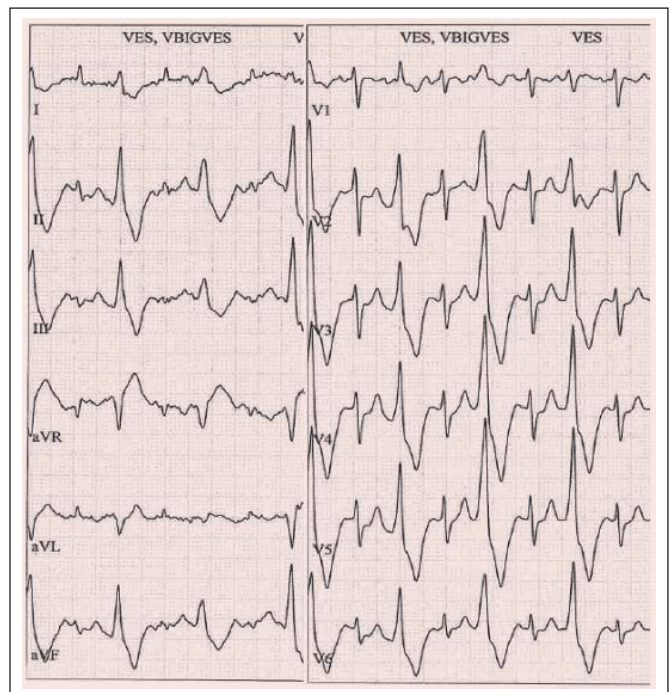


Abbildung 2: Belastungs-EKG eines Patienten mit genetisch verifizierter catecholaminerger polymorpher Kammertachykardie (CPVT). Molekulargenetische Untersuchung: Universitätsklinikum Münster, Institut für Genetik von Herzerkrankungen, Genmutation: RyR-2, c.11684A > T, p.K38951heterozygot.

Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (LV-EF) sollte bei fehlender familiärer Kardiomyopathie und fehlender entzündlicher Vorerkrankung bei gleichzeitigem Auftreten von häufigen VES eine Tachykardiomyopathie in Be-

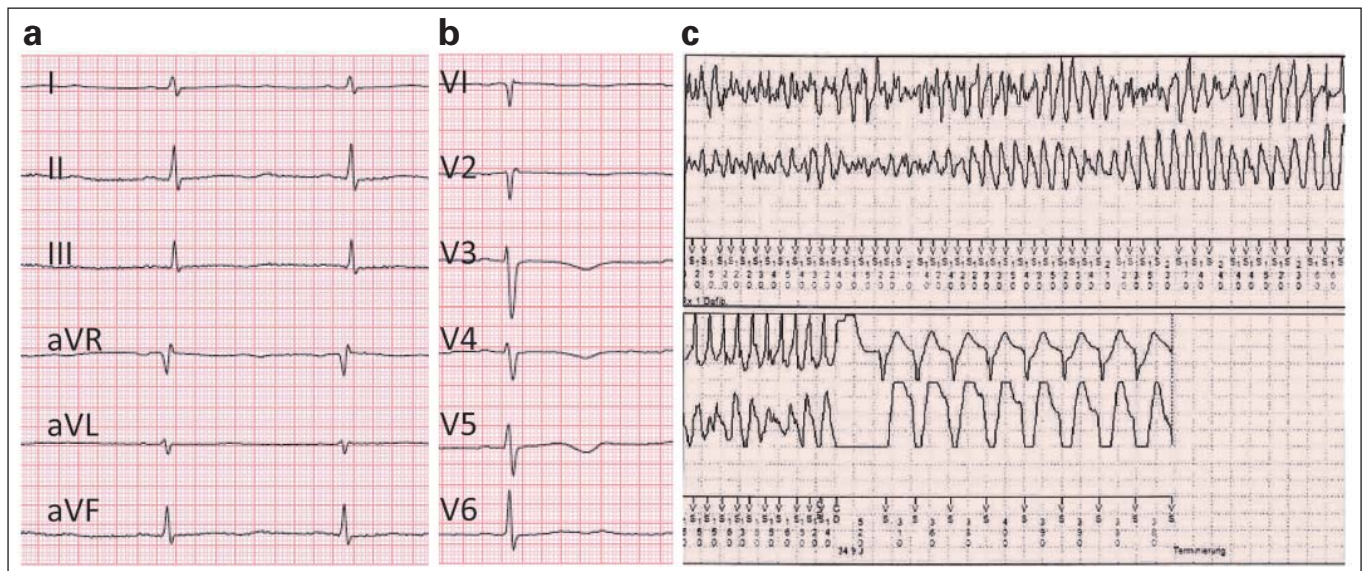


Abbildung 3: Patientin mit Synkopen und komplexen VES am Monitor mit familiärem genetisch verifizierten LQT2 und plötzlichen Todesfällen in der Familie. **(a):** Extremitätenableitung; **(b):** Brustwandableitung; **(c):** Aufzeichnung aus dem ICD-Speicher unter Betablockertherapie. T. d. p. Tachykardie mit einwandfreier Terminierung mit Schock. Molekulargenetische Untersuchung: Universitätsklinikum Münster, Institut für Genetik von Herzerkrankungen. Genmutation: KCNH2, 215 C > T, P72L heterozygot.

tracht gezogen werden. Diese Patienten sollten auf alle Fälle einer Therapie zugeführt werden. Medikamentös kommt lediglich Amiodaron in Betracht, aber auch die Katheterablation ist bei diesen Patienten sowohl hinsichtlich des Sistierens der VES als auch der Besserung der LV-EF in hohem Maße effektiv [9].

■ Tachykardiomyopathie (TICMP)

Dass anhaltende Tachykardien Kardiomyopathien mit reduzierter LV-EF verursachen können, ist seit Jahren bekannt [10, 11]. Von ventrikulären Extrasystolen hat man es bis dahin nicht angenommen. Chugh [12] beschrieb erstmals im Jahr 2000 einen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und gehäuft ventrikulären Extrasystolen, bei dem sich nach erfolgreicher Katheterablation der VES aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt die Pumpfunktion wieder normalisierte.

Definition

Von einer Tachykardiomyopathie spricht man bei einer durch Arrhythmien verursachten reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion < 50 %, wenn sich diese nach einer Katheterablation um > 15 % verbessert. Die Inzidenz der TICMP durch VES liegt bei ca. 8 %. Derzeit liegt die Erfolgsquote der Katheterablation von VES bei fehlender struktureller Herzerkrankung bei ca. 80 % [13].

Ursache

Warum und bei welchen Patienten ventrikuläre Extrasystolen zu einer Tachykardiomyopathie führen, ist nicht sicher geklärt. Dauer und Anzahl der VES scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen, wobei ab einer Anzahl von 22 % der Gesamtschläge das Risiko für eine TICMP deutlich ansteigt [14]. Aber auch die QRS-Breite von > 150 ms scheint eine TICMP zu begünstigen [15]. Interessanterweise neigen asymptotische VES eher zur Entwicklung einer LV-Funktionsstörung als Patienten, welche die VES stark verspüren. Die Ursache liegt wahrscheinlich darin, dass Patienten mit asymptotischer Extrasystolie den Arzt erst aufgrund ihrer Herzinsuffizienz

Tabelle 1: Kriterien, die eine Tachykardiomyopathie durch VES begünstigen

Kriterium	TCMP fördernd	Referenz
Burden	16–24 %	Baman T et al. Heart Rhythm 2010; 7: 865–9. Hasdemir C et al. Pacing Clin Electrophysiol 2012; 35: 465–70.
Interpolierte VES	+++	Olgun H et al. Heart Rhythm 2011; 8: 1046–9.
QRS-Dauer	> 150 ms	Yokokawa M et al. Heart Rhythm 2012; 9: 1460–4.
Symptome	asymptotisch; Palpitationen lange bestehend	Yokokawa M et al. Heart Rhythm 2012; 9: 92–5.
VES-Form	nsVT; retrogrades P nach VES	Ban JE. Europace 2013; 15: 735–41.
Long Recovery	epikardiale VES; QRS > 150ms	Yokokawa M et al. Heart Rhythm 2013; 10: 172–5.

enzymatisch aufsuchen, hingegen Patienten mit störenden Palpitationen bereits vor Entwicklung einer Herzinsuffizienz einer Therapie der VES unterzogen werden können. Weitere TICMP-fördernde Faktoren sind das Auftreten von interpolierten VES [16], nicht-anhaltenden Kammertachykardien und das Vorliegen einer retrograden p-Welle im Anschluss an die VES. Bei epikardialen VES [17] und Vorliegen einer TICMP ist die Dauer bis zur Erholung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion länger als bei VES mit endokardialer Ursprung (Tab. 1).

■ Mechanismus und Ursprung der VES

Monomorphe VES

Der Mechanismus und Ursprung von VES ist natürlich vom Vorliegen einer organischen Herzerkrankung abhängig. Herzgesunde zeigen im EKG meist monomorphe VES, wobei bei 80 % ihr Ursprung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt gele-

gen ist. Als Mechanismus dieser VES liegt meist eine durch Katecholamine getriggerte Aktivität zugrunde, wobei diese Form der VES ausgezeichnet auf Betablocker anspricht [8]. Die übrigen 20 % der idiopathischen Extrasystolen stammen aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt, dem Sinus Valsalvae, den Pulmonalarterien und dem interventrikulären Septum. Neben der getriggerten Aktivität kann bei diesen Patienten auch ein Reentrymechanismus über das His-Purkinjesystem zugrunde liegen. Generell sind monomorphe VES als benigne mit ausgezeichneter Prognose zu werten. Nur in seltenen Fällen können monomorphe VES aus dem RVOT Kammerflimmern triggern. In der Literatur werden bis zu 16 % der idiopathischen VES als maligne beschrieben. Als eher maligne zu werten sind VES mit sehr kurzem Kopplungsintervall, eine kurze Zykluslänge bei nicht anhaltenden Kammertachykardien und wenn der Patient bereits eine Synkope erlitten hat [18].

Maligne VES

Maligne VES sind meist polymorph. Als Ursache bei strukturell Herzgesunden liegt meist eine genetische Erkrankung zugrunde, wie zum Beispiel Ionenkanalerkrankungen, aber auch die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie im Anfangsstadium. Besonders bei Patienten mit Synkopen und bei plötzlichen Todesfällen in jungen Jahren in der Familienanamnese sollte an diese Erkrankungen gedacht werden. Auch bei unauffälligem EKG kann das Vorliegen einer genetischen Erkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden. EKGs sollten daher in dieser Patientengruppe wiederholt aufgezeichnet werden, im Langzeit-EKG sollte die QT-Dauer analysiert werden, mit Augenmerk auf signifikante postextrasystolische QT-Verlängerungen. Zur Diagnose eines Brugada-Syndroms

Tabelle 2: Differentialdiagnose benigne RVOT/ARVC. Mod. nach [19].

	EKG-Veränderung	Punkte
Normalschlag	Neg.T präkordial	3
VES	QRS-Dauer > 120	2
	QRS-Notch	2
	R/S-Transition V5	1

Differentialdiagnose der rechtsventrikulären Ausflusstachykardie (RVOT) und der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC). Bei einem Score > 5 ist eine ARVC höchstwahrscheinlich (Sensitivität 84 %, Spezifität 100 %, positiv prädiktiver Wert 100 %, negativ prädiktiver Wert 91 %)

sollte ebenfalls ein Provokationstest mit einem Klasse-I-Antiarrhythmikum durchgeführt werden.

Differentialdiagnose RVOT vs. ARVC

Patienten mit idiopathischer Extrasystolie und Patienten mit ARVC weisen beide im EKG VES mit Linksschenkelblockmorphologie und steiltypischer Achse auf, wobei die Prognose beider Erkrankungen und somit das therapeutische Prozedere unterschiedlich ist. Mittels eines EKG-Scores (Tab. 2) ist bei Beachtung bestimmter Kriterien eine Differenzialdiagnose mit hoher Sensitivität (84 %) und Spezifität (100 %) möglich [19]. Eine negative T-Welle während Sinusrhythmus in den Brustwandableitungen ergibt 3 Punkte. Bei Beurteilung der VES zählt eine QRS-Breite > 120 ms 2 Punkte, eine Knötung des QRS-Komplexes in mehreren Ableitungen 2 Punkte und eine R/S-Transition in V5 oder V6 1 Punkt. Bei einem Score von > 5 liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ARVC vor (Abb. 4, 5).

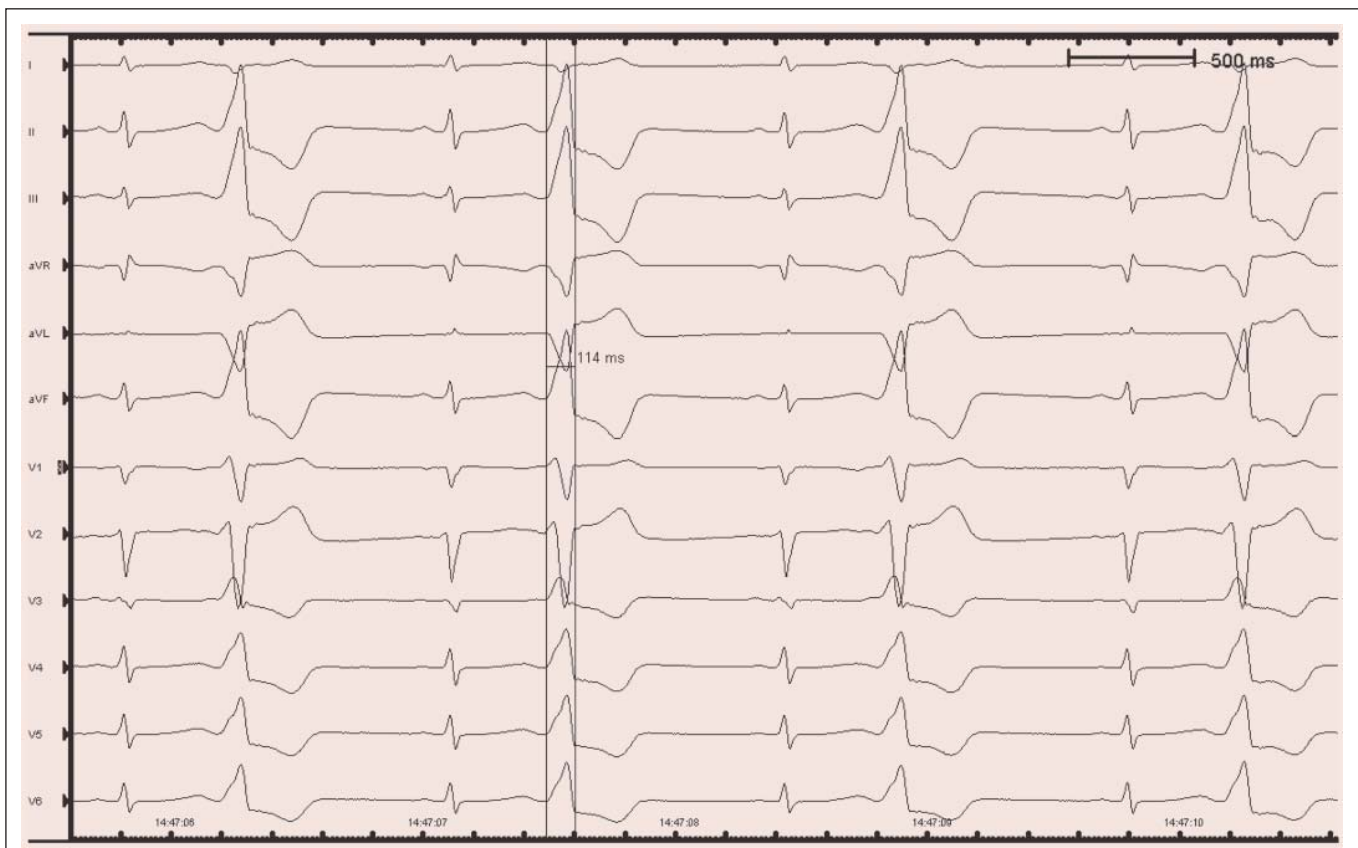


Abbildung 4: EKG einer herzgesunden Patientin mit VES aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt, Score 0 nach Hoffmayer.

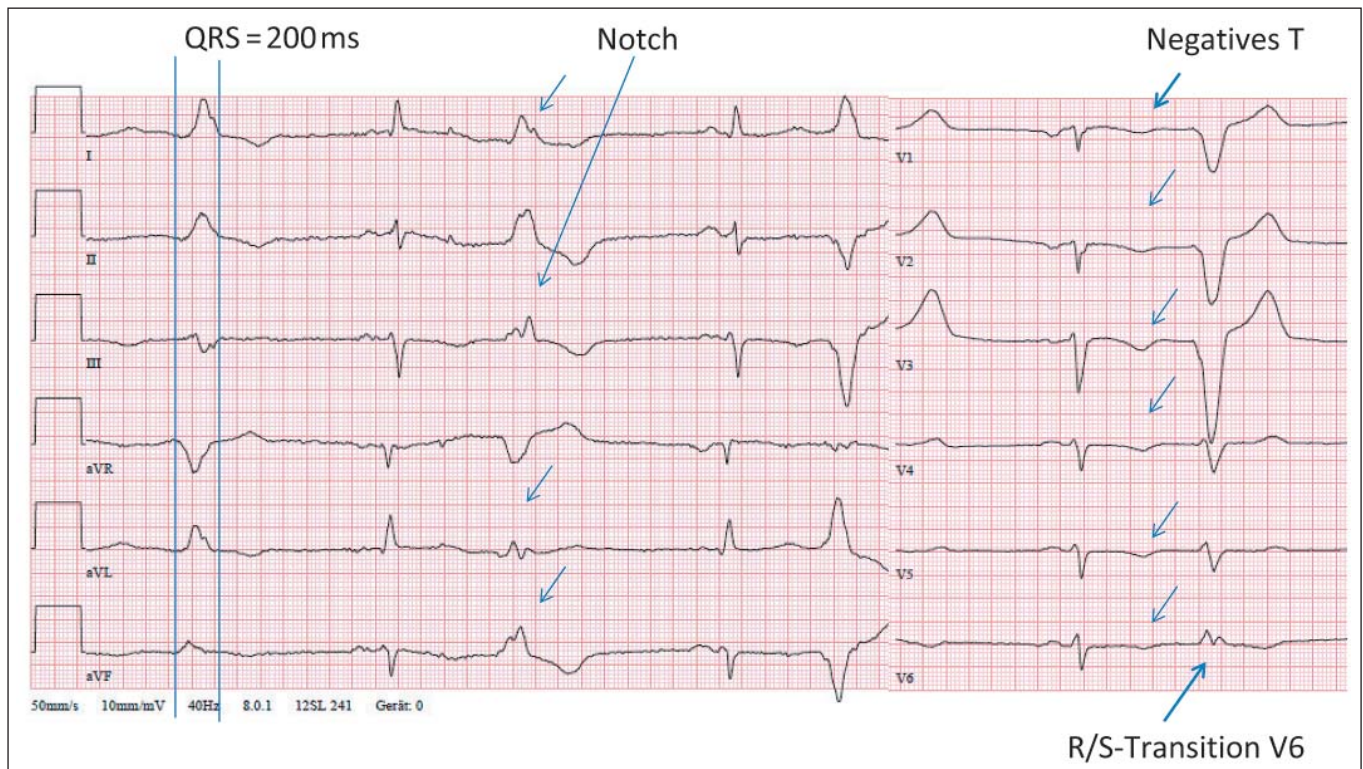


Abbildung 5: Patientin mit verifizierter ARVD. Im EKG lt. Hoffmayer-Score: 8 Punkte: negatives T über Brustwand (3), QRS-Dauer der VES > 120 ms (2), Notch der VES (2); R/S Transition der VES in V6 (1)

Zusammenfassung

Ventrikuläre Extrasystolen können auch bei fehlender struktureller Herzerkrankung auftreten und sind zumeist monomorph und von benigner Natur. Bei asymptomatischen VES mit niedriger Häufigkeit ist generell keine Therapie erforderlich. Bei hochsymptomatischen Patienten, gehäuften VES > 20.000 in 24h und Auftreten einer Tachykardiomyopathie ist eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie oder Katheterablation

on erforderlich. Maligne Formen bei Herzgesunden sind selten und werden häufig durch genetische Erkrankungen verursacht. Bei Hochrisikopatienten ist eine ICD-Implantation nach den geltenden Guidelines [20] in Erwägung zu ziehen (Abb. 5).

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Fragen zum Text

- 1) Benigne Form der Extrasystolen sind
 - a) meist monomorph
 - b) meist polymorph
 - c) haben zu 80 % ihren Ursprung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt
 - d) sind meist durch genetische Erkrankungen verursacht
- 2) Eine Tachykardiomyopathie
 - a) wird ausschließlich durch anhaltende Tachykardien verursacht
 - b) kann bei gehäuften VES (> 20 % VES im Holter) auftreten
 - c) ist eine durch Arrhythmien verursachte Reduktion der LV-EF < 50 %, die sich nach Therapie (Katheterablation) um > 15 % verbessert
 - d) die Entstehung einer Tachykardiomyopathie wird begünstigt durch interponierte VES, QRS-Dauer der VES > 150
- 3) Zur Differentialdiagnose der VES aus dem RVOT gilt folgende Aussage:
 - a) Ein präkordial negatives T in Sinusrhythmus und eine QRS-Dauer der VE > 120 ms und ein Notch im QRS der VES sprechen eher für eine ARVC.
 - b) Ein präkordial negatives T in Sinusrhythmus und eine QRS-Dauer der VES < 120 ms sprechen eher für eine ARVC.
 - c) Eine QRS-Dauer der VES von > 120 ms alleine spricht für eine ARVC.
 - d) Ein Score von < 5 spricht für eine ARVC.

Lösung siehe Seite 95

Literatur:

1. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation* 1981; 63: 1351–6.
2. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Thomas A, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193–7.
3. Abdalla IS, Prineas RJ, Neaton JD, Jacobs DR, Crow RS. Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1036–42.
4. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 990–6.
5. Gaita F, Giustetto C, Di Donna P, Richiardi E, Libero L, et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 364–70.
6. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247–e346.
7. Katritsis DG, Zareba W, Camm J. Non sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1993–2004.
8. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Pnlee K, Kankagate C, Chaitiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J* 2002; 144: e15.
9. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, Matsu-moto Y, Yamamoto U, et al. Radiofrequency Catheterablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1259.
10. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 2003; 114: 51–5.
11. Rabbani LE, Wang PJ, Couper GL, et al. Time course of improvement in ventricular function after ablation of incessant automatic atrial tachycardia. *Am Heart J* 1991; 121: 816–9.
12. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potential reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 328–9.
13. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling T, Armstrong W, et al. Radiofrequency ablation of frequent idiopathic premature complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007; 4: 863–7.
14. Ban JE, Kim YH. PVC-induced cardiomyopathy: the cut-off value for the premature complex burden. *Europace* 2013; 15: 1063–4.
15. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Crawford T, Chugh A, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1460–4.
16. Olgun H, Yokokawa M, Baman T, Kim HM, Armstrong W, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1046–9.
17. Yokokawa M, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. *Heart Rhythm* 2013; 10: 172–5.
18. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: how to distinguish "malignant" from "benign". *Heart Rhythm* 2009; 6: 1507–11.
19. Hoffmayer KS, Bhavne PD, Marcus GM, James CA, Tichnell C, et al. An electrocardiographic scoring System for distinguishing right ventricular outflow tract arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2013; 10: 477–82.
20. Tracy CM, Epstein AW, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1297–313.

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



Durchschlafen. Durchstarten.^{1, 2, 3}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

Case Report: Aspirin and Ibuprofen – a Potential Life-threatening Drug Interaction after Coronary Stent Implantation

S. Derntl, P. Siostrzonek

From the Department Interne II – Kardiologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz, Austria

Summary

A 79-year old man with previous percutaneous coronary intervention in 2007 and a history of stent thrombosis in 2008 and in 2011 was transferred to our department with cardiogenic shock due to acute ST-elevation myocardial infarction. Acute coronary angiography showed thrombotic stent occlusion in both, the left anterior descending coronary artery (LAD) and in the right coronary artery (RCA). Both occlusions were re-opened successfully, and the patient could leave the Intensive Care Unit several days later.

The patient's history revealed that he has been treated for spondylodiscitis with antibiotics and ibuprofen for several days. Ticagrelor had been stopped for several days, but aspirin was continued. Surprisingly, the initial platelet function test on admission in our hospital showed no antiplatelet effect of aspirin. We suspected an interaction between aspirin and ibuprofen and stopped ibuprofen treatment. Several days later the platelet function test demonstrated an excellent effect of aspirin.

This report illustrates, that the potential pharmacodynamic interaction between aspirin and non-steroidal anti-rheumatics (NSAR) may result in clinically meaningful life-threatening events.

Case Report

A 79-year old man was transferred to our department with acute myocardial infarction. He presented with severe chest pain and was in cardiogenic shock. Echocardiography showed a severely reduced left ventricular function. The patient had a longstanding history of coronary artery disease and had received a drug-eluting stent (Cypher) in the LAD and three drug-eluting stents (Endeavor) in the RCA in 2007. In the following year the patient experienced an acute anterior myocardial infarction due to stent-thrombosis of the LAD. The patient received another 3 drug-eluting stents (DES) (Taxus) in the LAD and 2 DES (Promus) in the RCA. In 2011 he was again admitted with ST-elevation myocardial infarction. Acute coronary angiography showed again a thrombotic stent occlusion of the LAD. The vessel was re-opened and another DES (Xience) was implanted. Since this time the patient was on long-term antiplatelet therapy with aspirin and ticagrelor.

On October 1, 2012, he was admitted to our associated hospital because of neck pain and was diagnosed to have spondylodiscitis. Analgetic and antibiotic treatment was initiated.

The onset of chest pain was on October 11, 2012 at approximately 6:00 a.m. An electrocardiogram was performed at this time and showed acute myocardial infarction (Fig. 1).

Immediate coronary angiography revealed thrombotic occlusion of both, the proximal LAD and the proximal RCA (Fig. 2 a, b) requiring implantation of a DES (Xience) in the LAD and a balloon dilatation of the RCA. In order to stabilize the patient an intra-aortic balloon pump was implanted and the patient was transferred to the Intensive Care Unit. Aspirin and ticagrelor as well as continuous intravenous low molecular heparin were administered.

Since the patient had suffered his 3rd stent thrombosis, a platelet function test was performed. The effect of aspirin was measured using the PFA 100 test. Collagen/Epinephrine closure time of only 84 sec. was found, which indicated an insufficient antiplatelet effect of aspirin. In order to assess the effect of ticagrelor, the Platelet VASP/P2Y12 test was performed and showed a moderate effect of ticagrelor (Platelet Reactivity Index of 52%).

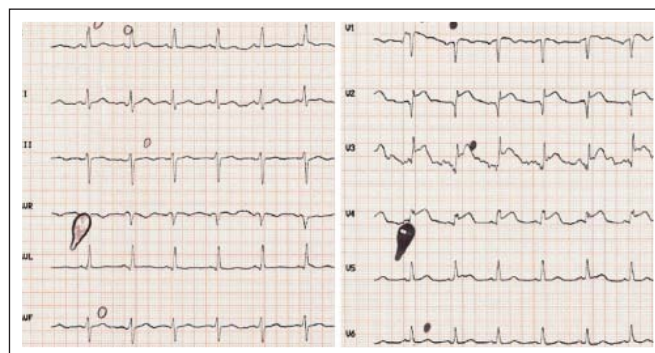


Figure 1: Initial ECG showing ST segment elevations in lead V₁–V₄.

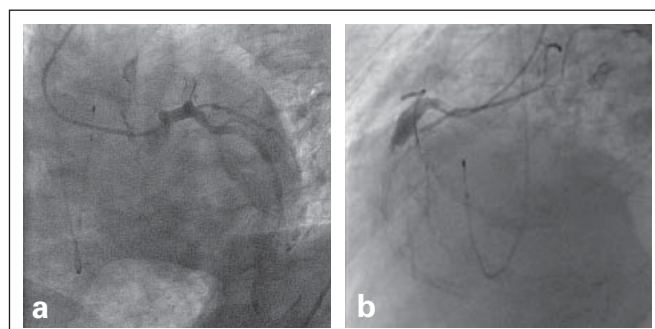


Figure 2: (a): Coronary angiography showing stent thrombosis of the left descending coronary artery (LAD); (b): Coronary angiography showing stent thrombosis of the right coronary artery (RCA).

A further detailed history was undertaken with the treating physician of the referring hospital, which revealed that therapy with ticagrelor had been discontinued 6 days before and that the patient had continuously received ibuprofen 400 mg twice daily for pain relief during the last 10 days.

Accordingly, an interaction between aspirin and ibuprofen, causing the reduced antiplatelet effect of aspirin, was suspected. We therefore stopped therapy with ibuprofen and switched to paracetamol. Another platelet function test 4 days later indeed documented an excellent effect of aspirin with a PFA 100 closure time of over 300 sec., and an excellent effect of ticagrelor with a Platelet Reactivity Index of 9%.

After removing the intra-aortic balloon pump 4 days later, the patient was extubated and was discharged after 35 days in good clinical condition under permanent dual antiplatelet-therapy with aspirin and ticagrelor.

■ Discussion

Stent thrombosis is a serious complication after stent implantation. Up to 60% of all cases with stent thrombosis occur within the first 30 days after percutaneous coronary intervention (acute and subacute stent thrombosis) [1], while the other 40% of cases occur late (up to 1 year) or very late after stent implantation. According to the Swedish Coronary and Angioplasty Registry the cumulative incidence of stent thrombosis at 1 year was 1.1% with bare-metal stents (BMS) compared to 0.4–0.8% with DES [2].

Numerous risk factors for the development of stent thrombosis have been identified, which can be classified as procedural or lesion-related, patient-related or stent-related [3]. In addition, genetic factors may play a role in the response to antiplatelet-drugs (eg, clopidogrel-non-responder) [4], and interruption or cessation of antiplatelet therapy is a main risk-factor for stent thrombosis [3].

The history of our patient was remarkable and included already 2 events of stent-thrombosis in the past. Furthermore, presence of multiple and overlapping stents have to be discussed as an additional risk-factor for stent-thrombosis in our patient [5]. The patient-related risk-factors were renal failure, advanced age and a low ejection-fraction [3, 5]. Because of this history of stent-thrombosis the patient had already received prolonged dual antiplatelet-therapy (DAPT) since 2011.

The most recent event of stent-thrombosis in both vessels occurred under particular circumstances:

1. Our patient suffered from acute spondylodiscitis. Acute inflammation increases platelet-function and can also lead to activation of the coagulation-system [6].
2. Ticagrelor, a potent reversible ADP-receptor platelet antagonist, had been withdrawn 6 days before the acute event. Interruption was considered necessary to enable surgical treatment of spondylodiscitis.

According to recent guidelines, the ADP-receptor antagonist is usually stopped 1 year after DES implantation, while aspirin is continued lifelong. However, prolonged DAPT after 1 year may be useful in patients with a higher risk for

stent-thrombosis. A history of stent-thrombosis is considered as strong risk-factor for a future stent-thrombosis and therefore lifelong DAPT was probably indicated in the present patient [3].

3. The result of the platelet function test showed an insufficient effect of aspirin, although this medication had been taken without any interruption. For this reason a pharmacodynamic interaction between ibuprofen and aspirin has to be suspected.

Aspirin irreversibly acetylates and inactivates the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1), which leads to the inhibition of platelet-aggregation. The binding site for aspirin and for ibuprofen lies within a narrow hydrophobic channel within the core of the enzyme cyclooxygenase [7]. The presence of ibuprofen interferes with aspirin binding and the mechanism of this interaction is steric hindrance at the active site of COX-1, preventing irreversible platelet-aggregation [8, 9]. It has been shown, that the antiplatelet-effect of aspirin is reduced if ibuprofen is added within the last 2 hours before aspirin-intake. Conversely, the antiplatelet-effect of aspirin is not influenced, if ibuprofen is administered 2 hours after aspirin-intake [10]. In our case ibuprofen was prescribed in the morning and evening, and aspirin was taken at noon.

Studies also have shown that other NSAIDs like indomethacin, mefenamic acid, tiaprofenic acid and naproxen may influence the antiplatelet-effect of aspirin while diclofenac, paracetamol and celecoxib seem to be safe when added to aspirin [7–9]. Nevertheless, cardiologists as well as caring physicians should be aware of this potential interaction of these commonly used drugs and should apply NSAIDs only after careful consideration in patients with a history of stent-implantation.

References:

1. Palmerini T, et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 357–64.
2. Sarno G, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012; 33: 606–13.
3. Lüscher TF, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051–8.
4. Grinstein J, Cannon CP. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clin Cardiol* 2012; 35: 673–80.
5. D'Ascenzo F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013; 167: 575–84.
6. Levi M, et al. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 26–39.
7. Catella-Lawson F, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–17.
8. Yokoyama H, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 12–5.
9. Gladding PA, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1060–3.
10. Meek IL, et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 3: 365–71.

Correspondence:

Stephanie Derntl, MD

Department Interne II – Kardiologie

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern

A-4010 Linz, Seilerstätte 4

e-mail: stephanie.derntl@bhs.at

EKG-Beispiel: Typisches Vorhofflattern

V. Gammer

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 – Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus Linz

■ Fallbeschreibung

Ein 61-jähriger Patient wird bei seit einigen Stunden anhaltenden und erstmalig aufgetretenen Palpitationen in unserer Ambulanz vorstellig.

Klinisch finden sich keine relevanten Auffälligkeiten. Bis dato bestanden bei dem Patienten auch keine weiteren internistischen Vorerkrankungen oder Vormedikationen. Der Blutdruck liegt bei Aufnahme bei 140/80 mmHg, die Herzfrequenz bei 65/min.

Elektrokardiographisch (Abb. 1) findet sich ein 4:1-blockiertes typisches Vorhofflattern mit einer Vorhoffrequenz von 260/min und einer Kammerfrequenz von 65/min.

Laborchemisch sind keine pathologischen Veränderungen auffällig, auch die Schilddrüsenparameter liegen im Normbereich (TSH 1,13 μ U/ml). Im Lungenröntgen finden sich keine Stauungszeichen, echokardiographisch bis auf grenzwertig große Vorhöfe ein Normalbefund mit normaler Linksventrikelfunktion.



Abbildung 1: Typisches 4:1-blockiertes Vorhofflattern, 65/min, Linkstyp, ST-T, soweit beurteilbar, o. B.

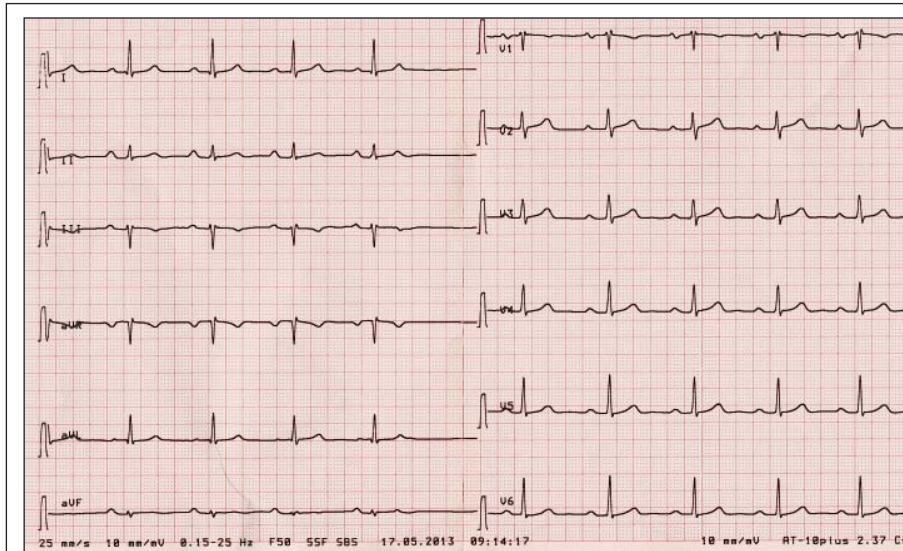


Abbildung 2: SR, 56/min, Linkstyp, ST-T o. B.

Da es nach parenteraler Frequenzkontrolle mit insgesamt 4 Ampullen Digitoxin à 0,25 mg und Metoprolol *per os* (insgesamt 150 mg) zu keiner spontanen Konversion in einen Sinusrhythmus kommt, erfolgt am 2. Tag nach vorherigem transösophagealen Thrombenausschluss eine elektrische Kardioversion mit 50 Joule in Sedoanalgesie. Daraufhin kann ein stabiler Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 56 Schlägen/min dokumentiert werden (Abb. 2).

Die empfohlene Therapie besteht aus 2 × 40 mg Sotalol/Tag *per os* zur Anfallsprophylaxe. Im Falle eines Rezidivs wird dem Patienten eine cavotrikuspidale Isthmusablation angeraten.

Bei einer Arrhythmiedauer von < 48 Stunden und einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 wird keine Indikation zur oralen Antikoagulation gestellt.

■ Zusammenfassung

Typisches Vorhofflattern ist eine Reentrytachykardie, wobei die Erregung meist im Gegenuhrzeigersinn mit einer Frequenz von 250–350/min rund um die Trikuspidalklappe läuft. Elektrokardiographisch resultieren negative Flutterwellen in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) sowie positive Flutterwellen in V₁.

Die Anatomie des rechten Vorhofs erlaubt eine technisch einfache Katheterablation des für den Reentrykreis kritischen cavotrikuspidalen Isthmus mit Erfolgsraten von > 95 % und Rezidivraten von < 2 %. Da die Rezidivrate von typischem Vorhofflattern unter antiarrhythmischer Therapie sehr hoch ist (ca. 55 % innerhalb von 6 Monaten), wird die Ablation bereits nach dem ersten symptomatischen Vorhofflatterrezidiv empfohlen (Leitlinienempfehlung IB nach AHA/ACC/ESC).

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Verena Gammer
Abteilung für Innere Medizin I – Kardiologie
(Vorstand: Prim. Doz. Dr. C. Steinwender)
AKH Linz
A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
E-Mail: verena.gammer@akh.linz.at

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

SIGNIFIKANTE
REDUKTION
von
Schlaganfällen/
systemischen
Embolien
vs. einem VKA*¹

SIGNIFIKANTE
REDUKTION
von
schweren
Blutungen
vs. einem
VKA*^{1†}

ELIQUIS®
Apixaban

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

ELIQUIS® bietet eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}



Bristol-Myers Squibb



ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II), angezeigt ist.²

* Warfarin

† Primärer Wirksamkeitsendpunkt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie; das Auftreten einer schweren Blutung war der primäre Sicherheitsendpunkt, und die Gesamtmortalität war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie. Diese Endpunkte wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB *et al.* N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.

Fachkurzinformation siehe S. 105

Echokardiographie aktuell: Cor triatriatum

W. Weihs, St. Harb

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West, Standort West

■ Anamnese

Ein 25-jähriger Patient wird wegen zunehmender Belastungs-dyspnoe und Palpitationen zur kardiologischen Abklärung zugewiesen. Bereits auswärts wurde eine Echokardiographie durchgeführt und eine suspekta Membran im linken Vorhof dargestellt. Erwähnenswert ist, dass bereits im Rahmen der Stellungsuntersuchung ein paroxysmales Vorhofflimmern festgestellt worden war.

Klinisch-physikalisch befindet sich der Patient in einem normalen Allgemein- und Ernährungszustand. Auskultatorisch zeigen sich eine arrhythmische, normokarde Herzaktion, ein leises Diastolikum parasternal, über den Lungen beidseits Vesikuläratmen. Der übrige Status ist unauffällig.

Im EKG zeigen sich eine Flimmerarrhythmie ca. 65/min, ein Indifferenztyp sowie eine Rechtsverspätung.

■ Echokardiographie

Sowohl in den parasternalen als auch apikalen Schnitten kommt im linken Vorhof knapp oberhalb der Mitralklappe eine Membran zur Darstellung (Abb. 1, 2). Im Farb- sowie CW-Doppler zeigen sich eine exzentrisch lateral gelegene Öffnung mit einem turbulenten Fluss und eindeutig erhöhten Geschwindigkeiten im Sinne einer Stenose (Abb. 3, 4). Die 3D-Darstellung der Membran bestätigt die exzentrische Öffnung mit einer Fläche $< 1,0 \text{ cm}^2$ (Abb. 5). Weitere begleitende Anomalien lassen sich nicht nachweisen.

■ Verlauf

Anhand der Echokardiographie wird die Diagnose eines Cor triatriatum sinister gestellt. Die Membran wird operativ reseziert und gleichzeitig eine MACE-Prozedur vorgenommen. Der Patient wird auf Amiodaron eingestellt, die bestehende

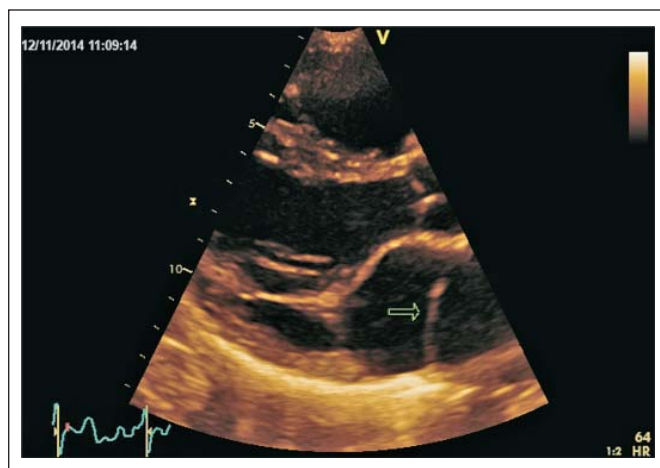


Abbildung 1: Parasternaler Längsschnitt: Im linken Vorhof zeigt sich knapp oberhalb der Mitralklappe eine Membran (Pfeil).

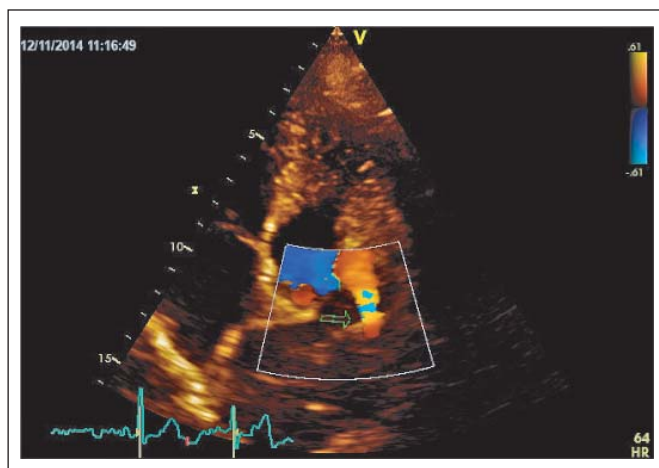


Abbildung 3: Atypischer apikaler Vierkammerblick mit Farbdoppler: Exzentrisch lateral gelegene Öffnung mit turbulentem Fluss.

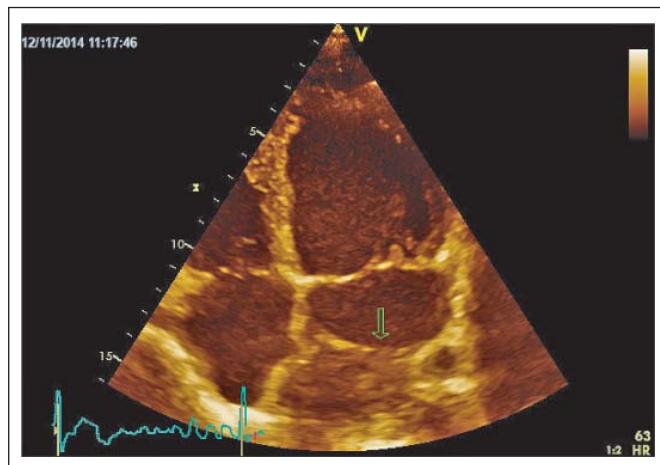


Abbildung 2: Apikaler Vierkammerblick: Auch hier zeigt sich im linken Vorhof knapp oberhalb der Mitralklappe eine Membran (Pfeil).

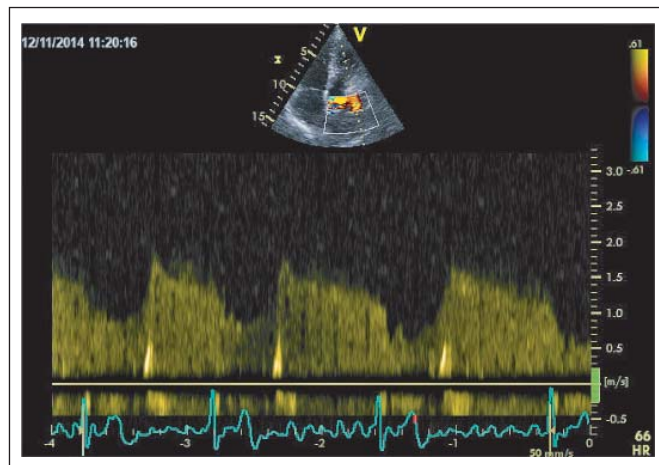


Abbildung 4: CW-Doppler: Erhöhte Geschwindigkeit über die Öffnung in der Membran im Sinne einer Stenose.

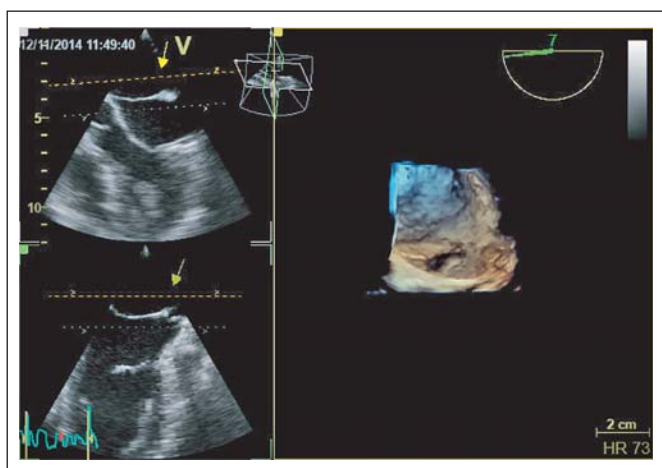


Abbildung 5: 3D-Aufnahme der Membran (TEE): lateral gelegene Öffnung mit einer Öffnungsfläche von $< 1,0 \text{ cm}^2$.

orale Antikoagulation fortgesetzt. Eine elektive elektrische Kardioversion ist noch vorgesehen.

■ Kommentar

Ein Cor triatriatum ist eine seltene kongenitale Fehlbildung, welche in der Regel im Kindesalter diagnostiziert wird. Gelegentlich wird die Anomalie erst im Erwachsenenalter erkannt, wobei sich die Patienten meistens mit dem Hauptsymptom der Belastungsdyspnoe präsentieren. Die Diagnose wird mittels der Echokardiographie gestellt. Zu beachten ist, dass das Cor triatriatum mit anderen kongenitalen Fehlbildungen kombiniert sein kann.

Korrespondenzadresse:

Dept. Dr. Wolfgang Weihs

Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie und Intensivmedizin

LKH Graz Süd-West/Standort West

8020 Graz, Göstinger Straße 22

E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at

Atorvalan®

Atorvastatin



- laktosefrei
- zuckerfrei
- teilbar*



Fachkurzinformation siehe Seite 106

OCT-Corner: Rekanalisierter thrombotischer Verschluss

A12727
Softlink

C. Gangl¹, G. Delle-Karth²

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II und dem ²Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

■ Anamnese

Ein 40-jähriger Patient wurde mit seit dem Vortag crescendo-förmig bestehender thorakaler Schmerzen an der Notfallabteilung des Hauses vorstellig. Im Aufnahmelabor fiel initial eine isolierte Auslenkung von Troponin-T (0,25 ng/ml) auf, das Erst-EKG zeigte ST-Streckensenkungen über der Hinterwand. Als Vorgeschichte gab der Patient an, vor ungefähr 10 Jahren im angrenzenden Ausland einen Myokardinfarkt unbekannter Lokalisation erlitten zu haben, eine detaillierte Dokumentation konnte diesbezüglich nicht vorgelegt werden. Den Schilderungen des Patienten nach wurde der Infarkt damals vermutlich mittels systemischer Lyse behandelt. Abgesehen davon gab er keine relevanten Nebenerkrankungen an. Der Patient wurde mit Ticagrelor sowie ASS geloadet und einer Akutangiographie zugeführt.

■ Koronarangiographie

In der Koronarangiographie imponierte der mittlere Ramus interventricularis anterior („left anterior descending“, LAD) stark zerschichtet mit einer zentral betonten Kontrastmittelaussparung (Abb. 1), Ramus circumflexus (CX) sowie Arteria coronaria dextra (RCA) zeigten sich unauffällig. Zur detaillierteren Evaluierung der zugrunde liegenden Genese wurde eine OCT angefertigt.

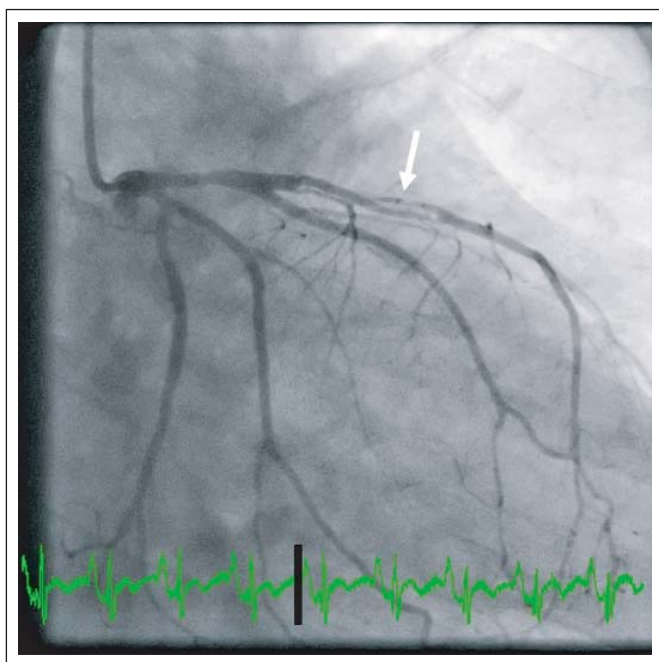


Abbildung 1: Zerschichtete LAD

Diese zeigte im Bereich der mittleren LAD über eine Länge von ungefähr 35 mm eindeutig mehrere Lumina (Abb. 2a, b, Abb. 3), ein bestehender Stent konnte nicht identifiziert werden. Nach einer Vordilatation mittels Non-compliant-Ballon erfolgte die Abdeckung der Dissektionsmembranen durch einen 4,0/38-mm-DES.

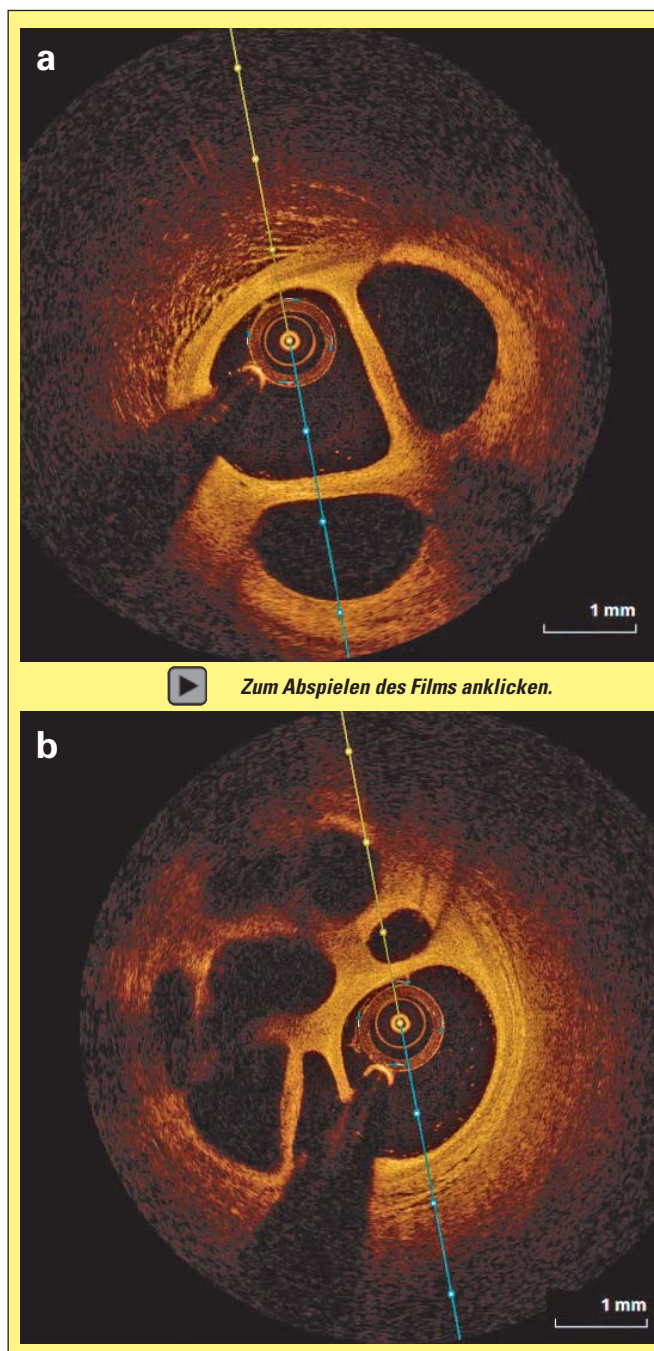


Abbildung 2: (a, b): LAD mit mehreren Lumina im aktuellen Abschnitt

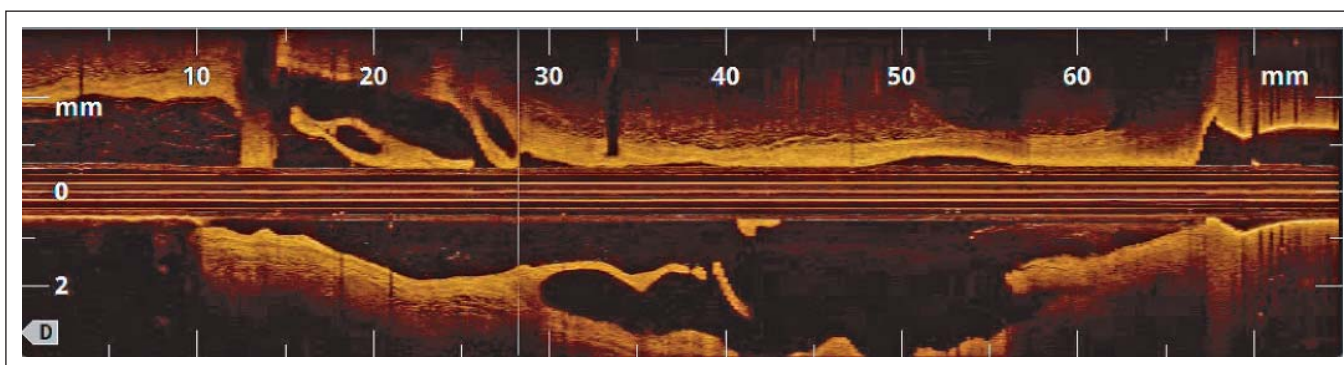


Abbildung 3: LAD zeigt sich im Longitudinalschnitt stark zerklüftet

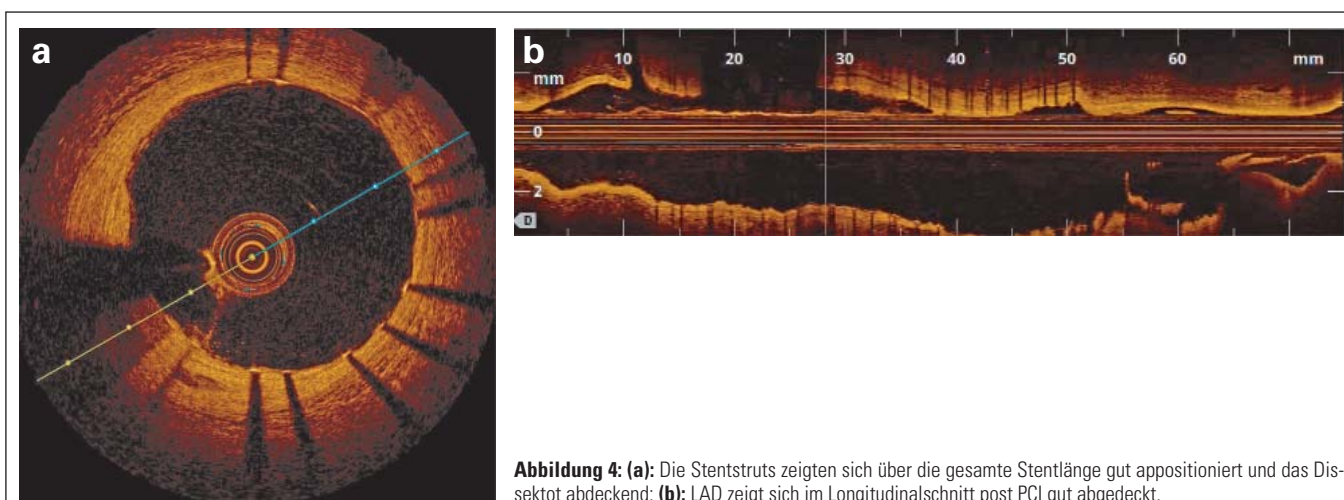


Abbildung 4: (a): Die Stentstruts zeigten sich über die gesamte Stentlänge gut appositioniert und das Dissektot abdeckend; **(b):** LAD zeigt sich im Longitudinalschnitt post PCI gut abgedeckt.

Eine im Anschluss durchgeführte Kontroll-OCT zeigte den Stent über die gesamte Länge gut appositioniert und das gesamte Dissektot abdeckend (Abb. 4a, b). Proximal des 1. diagonalen Astes zeigte sich eine verbleibende Lumeneinengung, welche eine minimale Lumenfläche (MLA) von über 4 mm² zeigte und somit keinen Hinweis auf funktionelle Wirksamkeit nach OCT-Kriterien ergab. Diesbezüglich wurde ein Kontroll-Herzkatheter inklusive Durchführung einer FFR-Messung in 12 Monaten vereinbart.

■ Diskussion

Vermutlich handelt es sich in unserem Beispiel um einen Fall eines reperfundierten sowie rekanalisierten Verschlusses. Im Rahmen des vorangegangenen Myokardinfarkts hatte der Patient wahrscheinlich eine systemische Lyse erhalten und es ist gut möglich, dass dadurch eine erfolgreiche Reperfusion erzielt und der Restthrombus im Laufe der Zeit organisiert und revaskularisiert wurde (wir schlagen für dieses Muster den Begriff „emmental cheese pattern“ vor). Für eine damals erfolgreiche Lyse spricht, dass der Patient eine lediglich mäßiggradig reduzierte Linksventrikelfunktion ohne ausgeprägte Wandbewegungsstörung aufweist. In Abbildung 2a lässt sich im Bereich zwischen 12 und 6 Uhr eine lipidreiche Plaque mit „necrotic core“ identifizieren. Nach Abdeckung mittels Drug-eluting Stent konnte ein gutes Stentergebnis sowie die Wiederherstellung eines adäquaten Lumens erzielt werden.

Korrespondenzadressen:

Dr. Clemens Gangl

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

a.o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth

Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

4. Medizinische Abteilung mit Kardiologie

A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12727 oder mittels Eingabe von A12727 in ein Suchfeld auf www.kup.at (Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Baminger

■ Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis

Danchin N, et al. *Cardiology* 2011; 120: 59–72.

Einleitung

Das therapeutische Behandlungsziel für eine stabile Angina pectoris ist die Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Stress-induzierten ischämischen Episoden sowie die Prävention von Myokardinfarkten und Todesfällen. Nach den European Guidelines sind herzfrequenzsenkende Medikamente als First-Line-Therapie zu sehen, mit Betablockern als erste Option. Metabolische Arzneistoffe wie Trimetazidin oder Ranolazin werden neben anderen Medikamenten als Second-Line- oder Add-on-Therapie empfohlen [1].

Trimetazidin, als Langzeit-Behandlung einer stabilen Angina pectoris indiziert, zeichnet sich durch einen distinkten und komplementären Ansatz zu jenem von herzfrequenzsenkenden Agenzien aus, da es die Häufigkeit von pекtаnginösen Episoden reduziert und die Leistungsfähigkeit ohne Beeinflussung hämodynamischer Parameter verbessert [2, 3]. Während die meisten antianginösen Therapien darauf abzielen, die Balance zwischen myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf durch hämodynamische Wirkung wiederherzustellen, moduliert Trimetazidin die metabolischen Änderungen, die in den myokardialen Zellen unter ischämischen Bedingungen induziert werden, durch die direkte Steigerung der ATP-Level – ein Prozess, der für die myokardiale Integrität und Kontraktilität essenziell ist [4, 5]. In einer klinischen Evaluation induzierte Trimetazidin einen 33%igen Anstieg des myokardialen Phosphokreatin/ATP-Verhältnisses [6].

Daten vieler Studien und Meta-Analysen haben gezeigt, dass die in Tier- und In-vitro-Studien beschriebenen anti-ischämischen und kardioprotektiven Eigenschaften von Trimetazidin in klinisch signifikante antianginöse Benefits für Patienten mit stabiler Angina pectoris übertragen werden können [2, 3, 7]. In der Cochrane-Meta-Analyse aus 2005 zeigte sich für Trimetazidin im Vergleich zu Placebo: a) die Zeit bis zur 1 mm ST-Senkung (T1) war signifikant verbessert, b) die Anzahl der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken war signifikant reduziert und c) der Verbrauch an kurzwirksamen Nitraten war signifikant gesenkt. Zusammen unterstreichen diese Daten die Benefits einer Add-on-Therapie mit Trimetazidin durch zusätzliche antianginöse Wirksamkeit ohne Effekte auf hämodynamische Parameter, was einen komplementären Zugang zu dieser Krankheit darstellt.

Ziel der vorliegenden Meta-Analyse war es, die antianginöse Wirksamkeit von Trimetazidin mit der Wirksamkeit von anderen antianginösen Medikamenten zu vergleichen, die keinen Einfluss auf die Herzfrequenz haben.

Methode und Ergebnisse

Für die vorliegende Studie wurden Medline- und Embase-Datenbanken durchsucht, wobei alle verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien berücksichtigt wurden, die die Effekte von nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Therapeutika auf Belastungstests und/oder klinische Kriterien bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersuchten. Alle relevanten Trimetazidin-Studien inklusive der VASCO-Studie wurden inkludiert. Die dabei zusammengefassten Daten wurden einer Netzwerkanalyse unterzogen. Dabei wurden 218 Studien mit insgesamt 19.028 Patienten in zumindest eine Netzwerkanalyse einbezogen. Studien, die Betablocker, Non-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker und Ivabradin enthielten, wurden ausgeschlossen. Die Wirkungen von Trimetazidin wurden statistisch mit Placebo hinsichtlich Belastungstoleranz und klinischen Kriterien verglichen.

Die Transposition der Ergebnisse in Sekunden zur klinischen Interpretation der Belastungstoleranz-Parameter zeigte eine durchschnittliche Verbesserung zugunsten von Trimetazidin von +46 Sekunden (95%-CI: 28;66) für die Gesamtbelastungsdauer, +55 Sekunden (35;77) für 1-mm-ST-Senkung (T1), +54 Sekunden (24;84) bis zum Auftreten von Angina pectoris und –1,95 (–2,88;–1,00) Attacken pro Woche gegenüber Placebo. Bei einer Analyse der Belastungstoleranz und den klinischen Kriterien waren die Unterschiede zwischen Trimetazidin und den anderen gruppierten antianginösen Wirkstoffen nicht signifikant mit +7 Sekunden (–12;28) für die Gesamtbelastungsdauer, –1 Sekunde (–23;22) für T1, +8 Sekunden (–22;40) bis zum Auftreten von Angina pectoris und –0,28 (–1,17;0,64) Attacken pro Woche (Abb. 1).

Im Vergleich mit Placebo konnte die Gesamtbelastungszeit durch Vastarel um +46 Sekunden, durch Nicorandil um +38 Sekunden verlängert werden (Abb. 2).

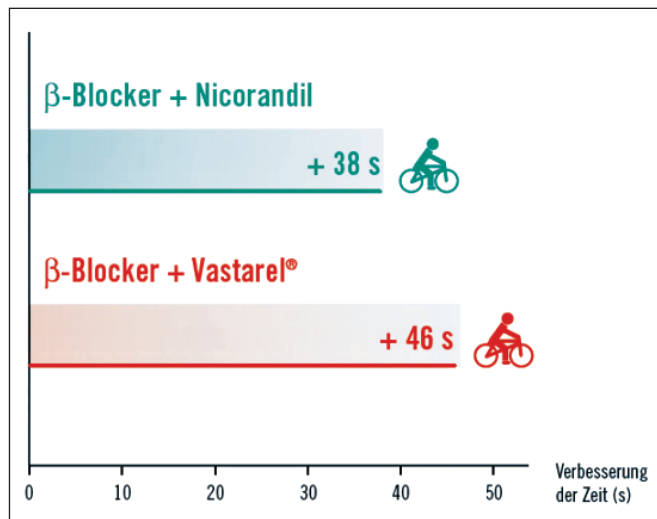


Abbildung 1: Verlängerung der Belastungsfähigkeit im Vergleich zu Placebo.
© Sanova Pharma GesmbH.

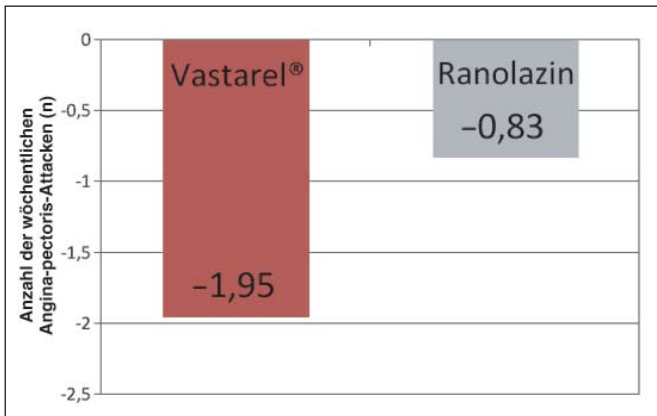


Abbildung 2: Reduktion der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken im Vergleich zu Placebo. © Sanova Pharma GesmbH.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen, dass Trimetazidin bei der Behandlung von belastungsinduzierten ischämischen Episoden genauso effektiv ist wie seine therapeutischen Alternativen (nicht-herzfrequenzsenkende antianginöse Behandlungen). Im Vergleich zu Placebo wurden bei allen Variablen signifikante Unterschiede festgestellt. Diese Daten stimmen mit jenen früher publizierter Studien überein, welche durchgehend die Effektivität von Trimetazidin bei der Behandlung einer stabilen Angina pectoris zeigen [2, 3, 7].

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse, welche die Anwendung von Trimetazidin als Monotherapie und – wichtiger und in Übereinstimmung mit den Guidelines [1] – als Kombinations-therapie unterstützen, müssen im Kontext der Wirkungsweise von Trimetazidin und seinem Sicherheitsprofil und im Kontext dessen gesehen werden, was über die Limitierungen von Kombinationsbehandlungen bei multiplen Therapien, die hämodynamische Parameter beeinflussen, bekannt ist [8]. Tatsächlich eignet sich Trimetazidin aufgrund seiner metabolischen Eigenschaften, welche die in den ischämischen Myozyten auftretenden Änderungen modulieren, besonders gut für eine Kombinationsbehandlung – Trimetazidin bietet antianginöse Benefits ohne Einfluss auf hämodynamische Parameter [2, 3]. Zusätzlich haben Sicherheitsdaten konsistent gezeigt, dass Trimetazidin sowohl unter klinischen [7] als auch unter Alltagsbedingungen [9] gut toleriert wird.

Obwohl die präsentierten Daten keine Langzeitdaten und -prognosen darstellen, legen In-vitro- und In-vivo-Daten nahe, dass eine Trimetazidin-Behandlung kardioprotektiv bei chronischen ischämischen Herzerkrankungen sein könnte. Überdies zeigte eine Trimetazidin-Behandlung in klinischen Studien eine signifikant verbesserte Linksventrikelfunktion bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und bei Patienten mit chronischen Koronarerkrankungen [10, 11].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen, dass Trimetazidin sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris effektiv ist und die antianginöse Wirksamkeit von Trimetazidin vergleichbar jener von anderen nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Alternativen ist. ►

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten!



mehr Energie²



weniger Angina Attacken³



verbesserte Belastungsfähigkeit⁴

- ✓ Langjährige Erfahrung: 3,5 Millionen Patienten werden aktuell mit Vastarel therapiert
- ✓ Hämodynamisch im Wesentlichen neutral¹
- ✓ Gute Kombinierbarkeit mit anderen Therapien¹



Grüne Box
kassenfrei

DOSIERUNG
1-0-1¹

Literatur:

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
2. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4 (Suppl 4): 853–9.
3. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J 2001; 22: 2267–74.
4. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
5. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev 2010; 90: 207–58.
6. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 942–8.
7. Sellier P, Broutet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 361–9.
8. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. Int J Clin Pract 2000; 54: 351.
9. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study. TRIMetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path. Clin Drug Investig 2004; 24: 731–8.
10. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82: 898–901.
11. Shlyakhto EV, Almazov VV, Nifontov EM, et al. Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiovasc Drugs 2002; 2: 119–24.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien, Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Kommentar des Experten

Die vorliegende Meta-Analyse stellt den Versuch dar, mittels einer Netzwerkanalyse die Effekte von nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Therapiestrategien zu vergleichen.

218 Studien mit insgesamt 19.028 Patienten entsprachen den Auswahlkriterien für die vorliegende Analyse. Das bedeutet, dass die mittlere Patientenanzahl in den eingeschlossenen Studien lediglich 87 betrug, wobei mit der VASCO-Studie als einzelne Studie bereits 1962 Patienten inkludiert wurden. Einen sehr ungewöhnlichen Aspekt in der vorliegenden Arbeit stellt die Publikation einer Originalarbeit (VASCO-Studie) als Teil der methodisch sicherlich in einzelnen Aspekten als mangelhaft anzusehenden Meta-Analyse dar.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen allerdings im Wesentlichen die Resultate einer Cochrane-Meta-Analyse, die 6 Jahre davor publiziert wurde.

Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Nicht-herzfrequenzsenkende medikamentöse Therapiestrategien (Dihydropyridine, langwirksame Nitrate, Nico-

randil, Ranolazin, Trimetazidin) sind gegenüber Placebo in Bezug auf antianginöse Effekte signifikant überlegen.

2. Die genannten nicht-herzfrequenzsenkenden antianginösen Therapeutika sind in ihrer antianginösen Wirksamkeit untereinander vergleichbar, wobei die Unterschiede zwischen den Substanzen nicht signifikant waren.
3. Aus der vorliegenden Meta-Analyse können weder Sicherheitsdaten abgeleitet noch eine Aussage über die prognostische Bedeutung dieser Therapiestrategien getroffen werden.

Entsprechend der aktuellen Therapierichtlinien der internationalen Fachgesellschaften sind nicht-herzfrequenzsenkende antianginöse Therapeutika wie Nicorandil, Ranolazin, Trimetazidin, Dihydropyridine und langwirksame Nitrate als Medikamente der zweiten Wahl in der pharmakologischen Therapie der stabilen Angina pectoris anzusehen. Festzuhalten ist, dass die koronare Revaskularisationstherapie (z. B. mittels Koronarangioplastie) eine sehr effektive Methode darstellt, pektanginöse Beschwerden zu behandeln, die auf eine medikamentöse Standardtherapie unzureichend ansprechen.

J. Auer, Braunau

Aktuelles: Schlafstörungen und Hypertonie – eine enge Korrelation

H. Leitner

■ Einleitung

Schlaflosigkeit stellt eine ernsthafte Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Laut einer deutschen Studie leiden rund 40 % der > 55-Jährigen an Insomnie oder schlechter Schlafqualität [1]. Schlafstörungen sind mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert. So fanden Taylor et al. heraus, dass die Prävalenz von Herzerkrankungen und Krebs bei Patienten mit Insomnie jeweils in etwa doppelt so hoch ist wie in der Vergleichsgruppe mit gesundem Schlaf [2]. Auch die Häufigkeit von Diabetes, gastrointestinalen Erkrankungen, Schmerz oder Atemwegserkrankungen ist bei Menschen mit Schlafstörungen um ein Vielfaches erhöht. Nicht zuletzt besteht eine enge Korrelation zwischen Hypertonie und Insomnie. So haben nach einer Studie 43 % der Patienten mit Schlaflosigkeit einen erhöhten Blutdruck, während nur 19 % der Menschen mit gesundem Schlaf Hypertoniker sind. Andererseits leiden 44 % der Patienten mit Bluthochdruck unter Schlaflosigkeit, während dies nur bei 19 % der normotensiven Bevölkerung der Fall ist (Abb. 1).

■ „Dippers“ und „Non-Dippers“

Die Höhe des Blutdrucks folgt einem zirkadianen Rhythmus. Bei gesunden Menschen erreicht der Blutdruck frühmorgens, etwa gegen 6 Uhr, Spitzenwerte und dieses Niveau wird mit Schwankungen über den Tag gehalten. Gegen Abend sinkt das Blutdruckniveau bei normotensiven Menschen und fällt während des Schlafs weiter ab, wobei zwischen 2 und 4 Uhr früh die Tiefstwerte erreicht werden [3]. Dieses nächtliche „Dippen“ oder dessen Ausbleiben hat prognostische Implikationen. So konnte gezeigt werden, dass „Non-Dippers“ ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und „Non-Dipping“ insbesondere bei älteren Diabetespatienten ein früher Marker einer Mikroalbuminurie ist [4].

„Non-Dipping“ liegt vor, wenn der nächtliche Blutdruckabfall < 10 % beträgt. Etwa jeder 2. Hypertoniepatient ist „Non-Dipper“, wobei die nächtliche Hypertonie bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren signifikant erhöht ist (63,1 % vs. 41,1 %) [5].

Eine Studie hat gezeigt, dass bei „Non-Dippers“ auch die nächtliche Melatoninsekretion beeinträchtigt ist [6]. Melatonin spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation des zirkadianen Rhythmus und Schlafs. Darüber hinaus moduliert es den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und beeinflusst somit die Hämodynamik. In einer Reihe von Studien wurden die Auswirkungen von zugeführtem Melatonin untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Gabe von retardiertem Melatonin zusätzlich zu einer antihypertensiven Therapie eine effektive Kontrolle des nächtlichen Blutdrucks bewirken kann [7].

■ Die MORGEN-Studie

In der holländischen populationsbasierten Kohortenstudie MORGEN („Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands“) an > 20.000 Frauen und Männern im Alter zwischen 20 und 65 Jahren untersuchten Hoevenaar-Blom et al. den Zusammenhang zwischen Schlafdauer, Schlafqualität und kardiovaskulären Erkrankungen. Während des 10–15 Jahre dauernden Follow-ups traten in dem Kollektiv 1486 Fälle von kardiovaskulären Erkrankungen und 1148 Fälle von koronarer Herzkrankheit (KHK) auf. Dabei hatten Personen, die im Durchschnitt weniger als 6 Stunden täglich schliefen, ein um 15 % erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung und ein um 23 % höheres KHK-Risiko. Auch schlechte Schlafqualität war mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert. Besonders negativ wirkte es sich aus, wenn kurze Schlafdauer und schlechte

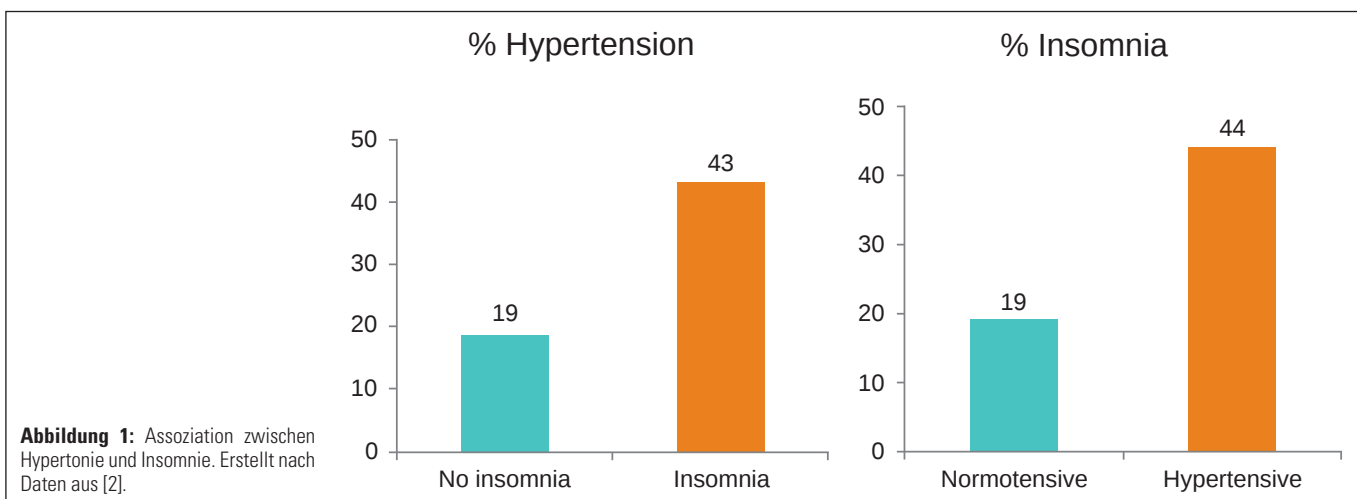


Abbildung 1: Assoziation zwischen Hypertonie und Insomnie. Erstellt nach Daten aus [2].

Schlafqualität zusammentrafen. Kurzschläfer mit schlechter Schlafqualität hatten im Vergleich zu Normalschläfern mit guter Schlafqualität ein um 63 % höheres Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, und ein um 79 % erhöhtes KHK-Risiko. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass für weitere Studien bezüglich der Assoziation zwischen Schlaf und kardiovaskulärem Risiko nicht nur die Schlafdauer, sondern auch die Schlafqualität zu beurteilen ist [8].

Literatur:

1. Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the Upper Bavarian Field Study. *Sleep* 1991; 14: 392–8.

2. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichtstein KL, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007; 30: 213–8.

3. Marchiando RJ, Elston MP. Automated ambulatory blood pressure monitoring: clinical utility in the family practice setting. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2343–50.

4. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797–805.

5. Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int* 2013; 30: 176–91.

6. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12: 19–24.

7. Grossmann E, Laudon M, Zisapel N, et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pres-

sure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 577–84.

8. Hoevenaer-Blom MP, Nooyens ACJ, Kromhout D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep* 2011; 34: 1487–92.

Korrespondenzadresse:
Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 85

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
BEZEICHNUNG*: Vastarel® 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. **HILFSSTOFFE***: Kern: Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Überzug**: Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE***: Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG***: **Erwachsene**: Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. **Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN***: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). **WARNHINWEISE***: Dieses Arzneimittel ist nicht geeignet zur Behandlung von akuten Angina pectoris Anfällen (Anfallskupierung) oder zur Erstbehandlung von instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkten. Es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines pektanginösen Anfalls während der Therapie mit Vastarel 35 mg müssen Blutdruck und Koronarerkrankung re-evaluiert werden, und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Therapie und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Rigor, Tremor, Akinesie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN***: **SCHWANGERSCHAFT***: Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT***: Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden, daher soll Trimetazidin während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT***: **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN***: Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN***: **Häufig**: Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten**: Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Flush. **Nicht bekannt**: Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Rigor), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Obstipation, Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG***: **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**: Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN***: Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE***: Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel; ATC-Code: C01EB15. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS***: SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20/5, A-1070 Wien, www.servier.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT***: Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Aktuelles: Amiodaron – Unersetzliches Rhythmusmittel oder „Teufelszeug“?

T. Meinertz, J Kardiol 2015; 22 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 4–7.

Zusammengefasst von H. Baminger

■ Einleitung

Amiodaron ist neben Flecainid das am häufigsten eingesetzte Antiarrhythmikum und auch in der Ära der Ablationstherapie bei Vorhofflimmern und im Zeitalter des ICD zur Behandlung maligner ventrikulärer Arrhythmien unerlässlich.

Obwohl Amiodaron seit Jahrzehnten im klinischen Einsatz ist und viele Publikationen zur Amiodaron-Therapie vorliegen, ist die Anwendung alles andere als einfach. Die meisten Probleme der Amiodaron-Therapie beruhen auf Handhabungsfehlern, wozu v. a. die in den USA praktizierte „Hochdosistherapie“ beigetragen hat. Nach dem Motto „viel hilft viel“ wurden sowohl zur Aufsättigung als auch zur Erhaltungstherapie unvernünftige und toxische Dosen von Amiodaron verordnet, was unbefriedigende therapeutische Resultate (keine besseren als bei niedriger Dosierung) und v. a. eine große Zahl schwerer Nebenwirkungen zur Folge hatte. Als Ergebnis dieser Erfahrungen wird Amiodaron heute nur noch in „niedriger“ Dosierung eingesetzt.

■ Indikationen

1. Symptomatisches paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit schwerer struktureller Herzkrankheit sowie bei betagten Patienten.
2. Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion bei diesen Patientengruppen.
3. Immer dann, wenn bei Vorhofflimmern durch andere Antiarrhythmika keine ausreichenden therapeutischen Wirkungen zu erzielen sind.
4. Mono- oder polymorphe Kammertachykardie bei schwerer struktureller Herzkrankheit.
5. Häufige adäquate ICD-Entladungen trotz Optimierung der ICD-Programmierung.
6. Rezidivierend auftretendes Kammerflimmern in der Reanimationssituation.

■ Dosierung

Mit Ausnahme der Schilddrüsenfunktionsstörungen sind alle Nebenwirkungen von Amiodaron dosisabhängig. Ausschlaggebend für extrakardiale Nebenwirkungen sind die über die Zeit verabreichte Gesamtdosis sowie die Höhe der Plasmakonzentration von Muttersubstanz und Metabolit bei Dauertherapie. Bei akut toxischen Wirkungen spielt zusätzlich die Höhe der Aufsättigungsdosis eine Rolle. Es ist wichtig, die Dosierung von Amiodaron möglichst niedrig zu halten, dies gilt für die Aufsättigungs- als auch die Erhaltungsdosierung (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Aufsättigung der oralen Amiodaron-Therapie

Modus	Dosierung
Langsame Aufsättigung	600 mg/d für 10 Tage, dann 400 mg/d für 10 Tage, dann 200 mg/d (bzw. individuell 100–300 mg)
Schnelle Aufsättigung	1000 mg/d für 10 Tage, dann 200 mg/d (bzw. individuell 100–300 mg)

Therapeutische Wirkungen treten bei oraler Aufsättigung bei einer Gesamtdosis zwischen 6 und 10 g auf (bei z. B. 3×200 mg und anschließend 2×200 mg für jeweils 10 Tage). Mit der vollen therapeutischen Wirkung ist nach etwa 4 Wochen zu rechnen. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 100 und 300 mg, durchschnittlich bei 200 mg tägl. Der therapeutische Plasmakonzentrationsbereich liegt bei 0,5–1,0 µg/ml für Muttersubstanz und Hauptmetabolit (Desethylamiodaron). Damit ist sowohl die Erhaltungsdosis als auch die Plasmakonzentration deutlich niedriger als früher häufig üblich. Der Dosisbedarf variiert nicht nur aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Rhythmusstörungen, sondern auch wegen der patientenabhängigen variablen Bioverfügbarkeit (Ø 50 %; zwischen 20 % und 70 %).

In der Praxis hat sich bei der elektiven Therapieeinleitung das in Tabelle 1 dargestellte Dosierungsschema bewährt. Eine schnelle Aufsättigung sollte nur bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden, mit erheblich mehr Nebenwirkungen ist dann aber zu rechnen.

■ Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen sind bei Anwendung des oben genannten Dosisschemas selten. Proarrhythmische Effekte treten deutlich seltener auf als bei anderen Antiarrhythmika (ebenso selten wie bei Dronedaron). Eine Verlängerung des QT-Intervalls um bis zu 10 % bzw. des QT-Intervalls bis auf 0,5 sec. kann bei Amiodaron in Kauf genommen werden.

Klinisch relevanter sind die extrakardialen Nebenwirkungen. Bei der früher angewendeten Hochdosistherapie (z. B. 400–600 mg Tagesdosis) waren sie so häufig und schwerwiegend, dass Amiodaron oftmals wenige Monate nach Therapiebeginn abgesetzt werden musste. Doch auch bei der heute gebräuchlichen Niedrigdosistherapie spielen die Nebenwirkungen gerade unter Langzeitbedingungen eine therapielimitierende Rolle. Nebenwirkungen mit Todesfolge oder bleibenden Schäden lassen sich bei sorgfältiger Überwachung jedoch vollständig oder nahezu vollständig vermeiden.

Details zum Management unerwünschter Wirkungen finden Sie in der Originalpublikation.

■ Häufige Fehler im Umgang mit Amiodaron

- Unnötig hohe Dosierung (bei Aufsatigungs- als auch bei Erhaltungsdosis)
- Zu seltene Kontrolluntersuchungen (seltener als in 3-monatigen Abständen)
- Übereiltes Absetzen von Amiodaron wegen:
 - Veränderungen der Schilddrüsenlaborwerte
 - Anstieg der Transaminasen
 - Cornea-Ablagerungen

■ Amiodaron bei Vorhofflimmern

Bei sehr alten Patienten ist bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern durchaus eine niedrigdosierte Langzeittherapie zu empfehlen (Amiodaron problemlos über 5–8 Jahre; meist mit einer Wochendosis von 1 g oder weniger). Eine solche Therapie ist etwa bei einem 45-Jährigen in Anbetracht der potenziellen Nebenwirkungen nicht über mehrere Jahre durchzuführen. Eine Indikation zum Einsatz von Amiodaron

besteht z. B. dann, wenn eine Wartezeit bis zu einer Ablation überbrückt werden muss.

Ebenfalls nützlich ist Amiodaron bei einem Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Mehrfache DC-Kardioversionen waren trotz Vorbehandlung mit Flecainid nur für maximal 1–2 Tage erfolgreich. Vermutlich durch Vorhofflimmern bedingt fühlte sich der Patient zunehmend schlecht und leistungsgemindert. Nach einer etwa 4-wöchigen Vorbehandlung mit Amiodaron gelingt häufig eine DC-Kardioversion mit nachfolgendem Sinusrhythmus und darauf folgend eine Amiodaron-Therapie für Wochen und Monate. Kommt es dann unter Sinusrhythmus zu einer durchgreifenden Besserung der Beschwerden, ist eine Ablationstherapie von Vorhofflimmern durchaus indiziert, um gerade bei jungen Patienten eine Langzeittherapie zu vermeiden. Bei Patienten jenseits des 75. Lebensjahres kann hingegen die niedrigdosierte Amiodaron-Therapie durchaus über Jahre fortgeführt werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien, Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Sedacoron® 50 mg/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält das Äquivalent von 150 mg Amiodaronhydrochlorid. 1 ml enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Eine Ampulle mit 3 ml enthält 60,6 mg Benzylalkohol. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. **ATC-Code:** C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Sedacoron ist für die Prophylaxe und Behandlung schwerwiegender Herzrhythmusstörungen indiziert, wenn andere Behandlungen nicht wirksam oder kontraindiziert sind: – Vorhofflimmern wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern; – AV-Knoten-Arrhythmien und AV-Reentry-Tachykardien, z. B. im Rahmen eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms; – Lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich persistierende oder nicht persistierende ventrikuläre Tachykardien oder Episoden von Kammerflimmern. Sedacoron wird bei Patienten verwendet, bei denen ein schnelles Ansprechen auf die Behandlung erwünscht oder eine orale Verabreichung nicht möglich ist. **Gegenanzeigen:** – Sinusbradykardie, sinoatrialer Block (Risiko eines Sinusstillstands); – Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Schrittmacher. – AV-Block zweiten oder dritten Grades bei Patienten ohne Schrittmacher. In diesen Fällen darf Amiodaron in Spezialabteilungen und nur in Verbindung mit einem Schrittmacher injiziert werden. – Schilddrüsenfunktionsstörungen; – Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern; – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80 (E433), Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A., 2705-906 Terrugem SNT. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2014. **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 trifasikulären 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. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** März 2014. **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.**



30

JAHRE

in Österreich

SEDACORON®

Amiodaron

Rivaroxaban (Xarelto®): Den ersten Schlaganfall verhindern!

Einer prädefinierten Subgruppenanalyse [1] zufolge kann das DOAK Rivaroxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten die Rate erster Schlaganfälle und systemischer Embolien signifikant senken.

Schlaganfälle infolge von nicht-valvulärem Vorhofflimmern haben eine besonders ungünstige Prognose verglichen mit Insulten anderer Genese [2]. Daher empfehlen relevante Leitlinien wie jene der europäischen Kardiologengesellschaft ESC für die allermeisten Patienten zur Schlaganfallprophylaxe eine orale Antikoagulation [3]. Demnach ist bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 eine orale Antikoagulation in Betracht zu ziehen; ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 ist den ESC-Leitlinien zufolge die orale Antikoagulation jedenfalls indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

DOAK bevorzugen

Substanzklasse der Wahl sind leitlinien-gemäß [3] direkte orale Antikoagulantien (DOAK), da sie in ihrer Wirksamkeit den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nicht unterlegen, aber sicherer und einfacher in der Anwendung sind.

Rivaroxaban: Weniger tödliche Blutungen

Die Ergebnisse der für Rivaroxaban (Xarelto®) relevanten prospektiven Phase-III-Zulassungsstudie ROCKET AF [4] (n = 14.264) untermauern diese ESC-Empfehlungen: Im Sinne des Studiendesigns konnte im primären Wirksamkeitsendpunkt (Ereignisrate jeglicher Schlaganfall oder systemische Embolie) die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber VKA dargestellt werden. Aus der prädefinierten Auswertung der On-Treatment-Population geht hervor, dass das relative Ereignisrisiko unter Rivaroxaban um 21 % geringer war als unter VKA (1,70 % vs. 2,15 %; p = 0,015). In puncto Sicherheit gab es in der Rivaroxaban-Gruppe eine relative Risikoreduktion der Hirnblutungen von 33 % und der tödlichen Blutungen von

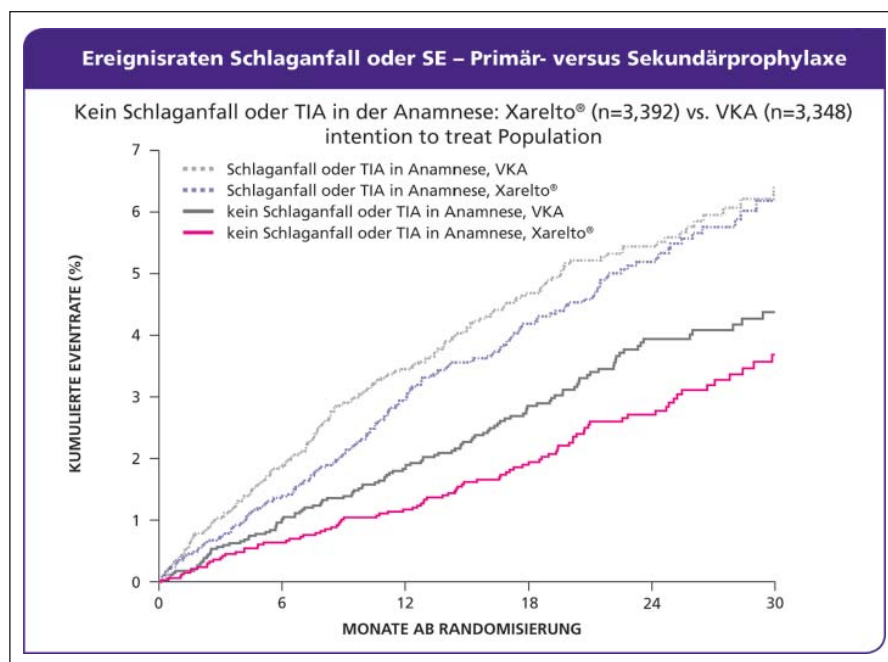


Abbildung 1: Rivaroxaban: Wirksamkeit in der Primär- und Sekundärprophylaxe. Mod. nach [1]. © Bayer Austria
SE: systemische Embolie; TIA: transitorisch-ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonist

50 % im Vergleich zu VKA. Die Patienten waren je nach Randomisierung entweder mit Rivaroxaban in Fixdosierung (1 $\times$ 20 mg/Tag bzw. 1 $\times$ 15 mg/Tag bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion) oder mit dosisangepasstem VKA (Ziel-INR = 2,5) behandelt worden.

Doch kann Rivaroxaban insbesondere den ersten Schlaganfall verhindern? Immerhin erhöht sich das Risiko für ein weiteres zerebrovaskuläres Ereignis nochmals um das 2–5-Fache, wenn Patienten mit Vorhofflimmern bereits einen Schlaganfall oder eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) erlitten haben [5]. Dank einer prädefinierten Subgruppenanalyse [1] des ROCKET-AF-Kollektivs kann diese Frage zumindest für Rivaroxaban evidenzbasiert beantwortet werden, denn 48 % des ROCKET-AF-Kollektivs hatten zuvor noch keinen Schlaganfall erlitten und wurden daher primärprophylaktisch behandelt, während 52 % vorbelastet waren und Rivaroxaban daher zur Sekundärprophylaxe erhielten.

Rivaroxaban: Wirksam in der Primärprophylaxe

In der Gruppe mit Primärprophylaxe [1] sank die Ereignisrate unter Rivaroxaban gegenüber dem VKA (ITT-Population:

1,44 Rivaroxaban vs. 1,88 VKA; HR: 0,77; CI: 0,58–1,01; On-Treatment-Population: 1,09 vs. 1,69 Ereignisse/100 Patientennjahre; HR: 0,65; CI: 0,47–0,90). Die Primärprophylaxe mit Rivaroxaban konnte das relative Risiko für tödliche Schlaganfälle (MRS 6) um 46 % (ITT-Population, CI: 0,32–0,93) und für Schlaganfälle mit schwerer Beeinträchtigung (MRS 3–5) um 35 % (CI: 0,35–1,21) verringern (ITT-Population), jeweils gegenüber VKA. Zudem gab es unter Rivaroxaban signifikant weniger schwerwiegende Hirnblutungen (relative Risikoreduktion intrakranieller Blutungen –43 % und intrazerebraler Blutungen –54 %) sowie tödliche Blutungen (relative Risikoreduktion –52 %) als unter VKA. Eine Primärprophylaxe dieser Ereignisse mit Rivaroxaban ist wirksam und weist ein positives Sicherheitsprofil auf, so die Schlussfolgerung aus der Subgruppenanalyse [1]*.

Erwartungsgemäß war die Ereignisrate in allen Gruppen mit Sekundärprophylaxe höher. Aber auch hier zeigten sich deutliche Vorteile für Rivaroxaban: In der On-Treatment-Population gab es

* Primäranalyse: On-Treatment-Population. Zitierte Sekundäranalyse – Wirksamkeitsendpunkte: Intention-To-Treat-Population; Sicherheitsendpunkte: On-Treatment-Population.



Science For A Better Life

Xarelto®
DAS AM HÄUFIGSTEN
VERSCHRIEBENE DOAK
in Österreich und weltweit¹

nVHF

PE

ACS

HTEP

KTEP

TVT

Das DOAK mit den meisten zugelassenen Indikationen



Schlaganfallprophylaxe
bei nicht-valvulärem **VHF**



Behandlung und
Sekundärprophylaxe der **PE**



Sekundärprophylaxe
nach **ACS** mit erhöhten
kardialen Biomarkern*



VTE-Prophylaxe nach
HTEP/KTEP



Behandlung und
Sekundärprophylaxe der **TVT**

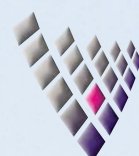
Details siehe FKI Seite 94, 95

ACS = akutes Koronarsyndrom; DOAK = direktes orales Antikoagulans; HTEP= elektive Hüftgelenkersatzoperationen; KTEP = elektive Kniegelenkersatzoperationen; PE = Pulmonalembolie; TVT= tiefe Venenthrombose; nVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern; VTE = venöse Thromboembolie

*Troponin-I/T; Creatinkinase (CK-MB):

¹ IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales July 2014, IMS Health, DPMÖ Datenbank Stand Oktober 2014.

L.AT.02.2015.1625



Xarelto®
rivaroxaban

2,26 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Rivaroxaban verglichen mit 2,60/100 Patientenjahre unter VKA (HR: 0,87; CI: 0,69–1,10). Die Zahl der tödlichen Blutungen in dieser Population war unter Rivaroxaban geringer (pro 100 Patientenjahre: 0,26 unter Rivaroxaban vs. 0,49; HR: 0,54; CI: 0,29–1,00).

Literatur:

1. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF.

Lancet Neurol 2012; 11: 315–22. [Hauptpublikation + Appendix]

2. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. Eur Heart J 2004; 25: 1734–40.

3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, 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. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.

5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69: 546–54.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.
Mag. Carmen Senfl
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Tel.: 01/71146-3652
E-Mail: carmen.senfl@bayer.com

L.AT.02.2015.1628

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 93

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:** Tablettentkern: 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. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **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 in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentral-venösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer 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 Nierenfunktionsseinschränkung (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; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 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; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen 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, Hämatoptysie, 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:** Dezember 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.

Xarelto 2,5 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: 2,5 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: 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 Filmtablette enthält 33,92 mg Lactose (als Monohydrat). **Anwendungsgebiete:** Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine Behandlung in Kombination mit anderen Plättchenhemmern als ASS und Clopidogrel/Ticlopidin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. 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 Nierenfunktionseinschränkung (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:** Behandlung in Kombination anderen Plättchenhemmern als Aspirin und Clopidogrel/Ticlopidin; bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min) oder bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln; bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind oder ein niedriges Körpergewicht (< 60 kg) aufweisen; bei Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie. Patienten, die mit Xarelto und ASS oder Xarelto und ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin behandelt werden, sollten nur eine gleichzeitige Behandlung mit NSAIDs erhalten, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen 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, Hämoptysie, 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, Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff, Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase, GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), 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:** Dezember 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.

Auflösungen der Fragen zu den Artikeln:**Richtige Antworten von Seite 69:** 1d; 2a, c, e; 3b, c; 4a, c, d**Richtige Antworten von Seite 74:** 1a, c; 2b, c, d; 3a

Erhöhte Herzfrequenz – ein Risikofaktor

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schlägen/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko [1]. Dieses Risiko kann durch eine adäquate Herzfrequenzsenkung mit Procoralan® (Ivabradin) signifikant gesenkt werden (Abb. 1) [2].

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].

Wirkung von Procoralan®

Ivabradin ist eine innovative Therapie, die durch spezifische und selektive Hemmung des I_f-Kanals im Sinusknoten eine exklusive Herzfrequenzsenkung ermöglicht. Ivabradin ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikanten Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [2, 5].

Ivabradin verbessert sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose der Patienten [6, 7]. Das bestätigt die SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine Trial-) Studie mit mehr als 6000 Patienten. Diese Studie ist die bisher größte zur Untersuchung der Morbidität und Mortalität bei Therapien der chronischen Herzinsuffizienz. SHIFT zeigt eine signifikante Reduktion der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle aufgrund von Herzinsuffizienz bei mit Ivabradin behandelten Herzinsuffizienz-Patienten. Durch die Behandlung mit Ivabradin wurden das Mortalitätsrisiko oder die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant reduziert (–18 %; $p < 0,0001$). Auch die Herzinsuffizienz-bedingten Todesfälle wurden signifikant um 26 % ($p = 0,014$) verringert. Ivabradin stellt damit eine wertvolle Therapieoption bei der Behandlung von Herzinsuffizienz dar [6, 7].

Procoralan® bei Ihren Herzinsuffizienz-Patienten

Aufgrund der großangelegten SHIFT-Studie bietet Ivabradin eine breite Da-



Abbildung 1: Effiziente Frequenzsenkung zur Reduktion von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung. Mod. nach [2] mit Genehmigung der Springer Science + Business Media.

* bezugnehmend auf eine erhöhte Ruheherzfrequenz; ** $p < 0,0001$; *** Diuretika, BB, ACE – I, AA + Ivabradin

tenlage, die diverse Gruppen der Herzinsuffizienz-Patienten abdeckt.

So wirkt Ivabradin:

- unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz [8],
- bei Patienten mit Niereninsuffizienz* [9],
- bei COPD-Patienten [10],
- bei Diabetikern [11],
- unabhängig vom vorbehandelten Blutdruck [12],
- unabhängig vom Alter [13].

Procoralan® in Kombination mit Betablockern

Ivabradin weist einige kardiale Effekte auf, die sich nicht nur in Monotherapie, sondern gerade in Kombination mit dem Betablockern als positiv erweisen:

Hämodynamische Eigenschaften von Ivabradin

- Ivabradin führt zu einer exklusiven Senkung der Herzfrequenz ohne Beeinflussung anderer elektrophysiologischer Vorgänge am Herzen. Verbesserung der koronaren Perfusion durch Verlängerung der Diastole [14].
- Ivabradin erhält die koronare Adaptation: Die belastungsinduzierte Koronardilatation bleibt in großen und in kleinen Koronargefäßen erhalten, was eine ausreichende endokardiale Durchblutung unter Belastung gewährleistet [15].

- Ivabradin erhält die Myokardkontraktilität [5].
- Ivabradin erhält das Herzminutenvolumen trotz Herzfrequenzsenkung durch Verbesserung des kardialen Schlagvolumens auch bei chronischer Herzinsuffizienz [16].
- Ivabradin hat keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck [17, 18].
- Ivabradin hat einen positiven Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität [19].

Elektrophysiologische Eigenschaften von Ivabradin

- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der atrioventrikulären Überleitung [14].
- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der Repolarisationsdauer [14].
- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der intraatrialen oder intraventrikulären Erregungsleitung [14].
- Dadurch führt Ivabradin zu keiner Veränderung von PQ-Zeit, QTc-Zeit sowie der Dauer des QRS-Komplexes [14].

In Tabelle 1 sind die einzelnen Eigenschaften beider Substanzgruppen aufgelistet.

Procoralan®: Indikation in der Herzinsuffizienz-Behandlung

Procoralan® ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II–IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer

* Vorsicht bei Patienten mit Kreatinin-clearance < 15 ml/min

Tabelle 1: Die Kombination von Ivabradin und Betablocker macht den Unterschied in der Herzinsuffizienz-Therapie.

	Betablocker	Procoralan®
Blutdruck	↓ [20–22]	↔ [23]
Kontraktilität der Myozyten	↓ [20–22]	↔ [5]
Koronardurchblutung	↔ [24, 25]	↑ [25, 26]
Kardialer Output	↓ [20, 21, 26]	↑ [27]
Katecholamine	↓ [20]	↔
Antiarrhythmisch	JA [20]	NEIN
Herzfrequenz	↓ [20–22, 26]	↓ [5, 26]
O ₂ -Verbrauch	↓ [28]	↓ [28]
O ₂ -Angebot	↑ [28]	↑ [28]
O ₂ -Diastolendauer	↑ [28]	↑↑ [28]
Plötzlicher Herztod	↓ [29]	[23]
Tod durch Herzinsuffizienz	↓ [29]	↓↓ [6]
Lebensqualität	[30]	↑ [7, 31]

Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind bzw. eine Unverträglichkeit vorliegt [17, 32].

Zusammenfassung

Ivabradin senkt selektiv die Herzfrequenz, ohne signifikante Beeinflussung des Blutdrucks oder der Pumpfunktion des Herzmuskels. Ivabradin ist die Ergänzung zum Betablocker, die über eine breite Datenlage zu den unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Patienten verfügt [8–13]. Durch Ivabradin können die drei Therapieziele der Herzinsuffizienzbehandlung [33] positiv beeinflusst werden [2, 6, 7, 31, 34, 35]:

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

Fachkurzinformation siehe Seite 106.

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

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 2013; 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. 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.
7. 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.
8. Borer JD, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol 2014; 113: 497–503.
9. Voors AA, et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail 2014; 16: 426–34.
10. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. Int J Cardiol 2013; 170: 182–8.
11. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS, et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes of patients with chronic heart failure and diabetes: efficacy and safety of ivabradine. A shift study analysis. P227. Eur J Heart Fail 2014; 16 (Suppl. 2): 42.
12. Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Robertson M, et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. Eur J Heart Fail 2014; 16: 810–6.
13. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1296–303.
14. Camm AJ, Lau CD. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine

(S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. Drugs RD 2003; 4: 83–9.

15. Vilaine JP, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42: 688–96.

16. Mulder P, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004; 109: 1674–9.

17. Fachinformation, Stand: September 2014.

18. Borer JD, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817–23.

19. Camm JA, et al. Abstract presented at the ESC September 2–6, 2006, Barcelona, Spain.

20. SPC Metoprolol tartrate 07/03/2011

21. SPC Bisoprolol fumarate 31/08/2012

22. SPC Carvedilol 05/03/2014

23. Borer JS, Le Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. Am J Ther 2008; 15: 461–73.

24. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H676–82.

25. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. Heart 2014; 100: 160–6.

26. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 659–66.

27. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1977–85.

28. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertolotti A, Lettino M, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail 2008; 10: 550–5.

29. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.

30. Dobre D, van Jaarsveld CH, deJongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics Drug Saf 2007; 16: 152–9.

31. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CAR-VIVA HF trial). Int J Cardiol 2011; 151: 218–24.

32. Erstattungskodex, Stand: Jänner 2014.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

Ranexa® – In den aktuellen ESC-Guidelines empfohlen

Ranexa® (Ranolazin) ist ein hämodynamisch neutrales Antianginosium, das, im Gegensatz zu anderen Antianginosa, direkt in der Myokardzelle wirkt.

Die antianginöse und antiischämische Wirkung von Ranexa® erfolgt über eine Hemmung des pathologisch späten Natriumeinstroms und verhindert damit die Kalziumüberladung der Zelle. Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht die Durchblutung des Herzmuskels und reduziert pektanginöse Beschwerden [1–3].

Die rezenten ESC-Guidelines empfehlen Ranexa® (Ranolazin) bei Patienten mit stabiler Angina pectoris als Second-line-Therapie, wenn die Symptome mit Betablockern und/oder Kalziumkanalblockern nicht ausreichend kontrolliert werden können, diese kontraindiziert oder unverträglich sind [3, 4].

Neue antiischämische Substanzen wie Ranolazin zeigen außerdem gute Ergebnisse bei Patienten mit mikrovaskulärer Angina. In der rezenten TERISA-Studie mit Typ-2-Diabetikern, einem Kollektiv, das in hohem Ausmaß an Mikrozir-

kulationsstörungen leidet, konnten die Anzahl der wöchentlichen Angina-pectoris-Episoden und der Nitratverbrauch signifikant reduziert werden [5].

Literatur:

1. Sossalla S, et al. Inhibition des späten Natriumeinstroms (INa,late) als neuartige kardioprotektive Therapieoption. Der Kardiologe 2008; 2: 142–8.
2. Chaitman BR, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309–16.
3. Fachinformation Ranexa®
4. Montalescot G, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines

on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.

5. Kosiborod M, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2038–45.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

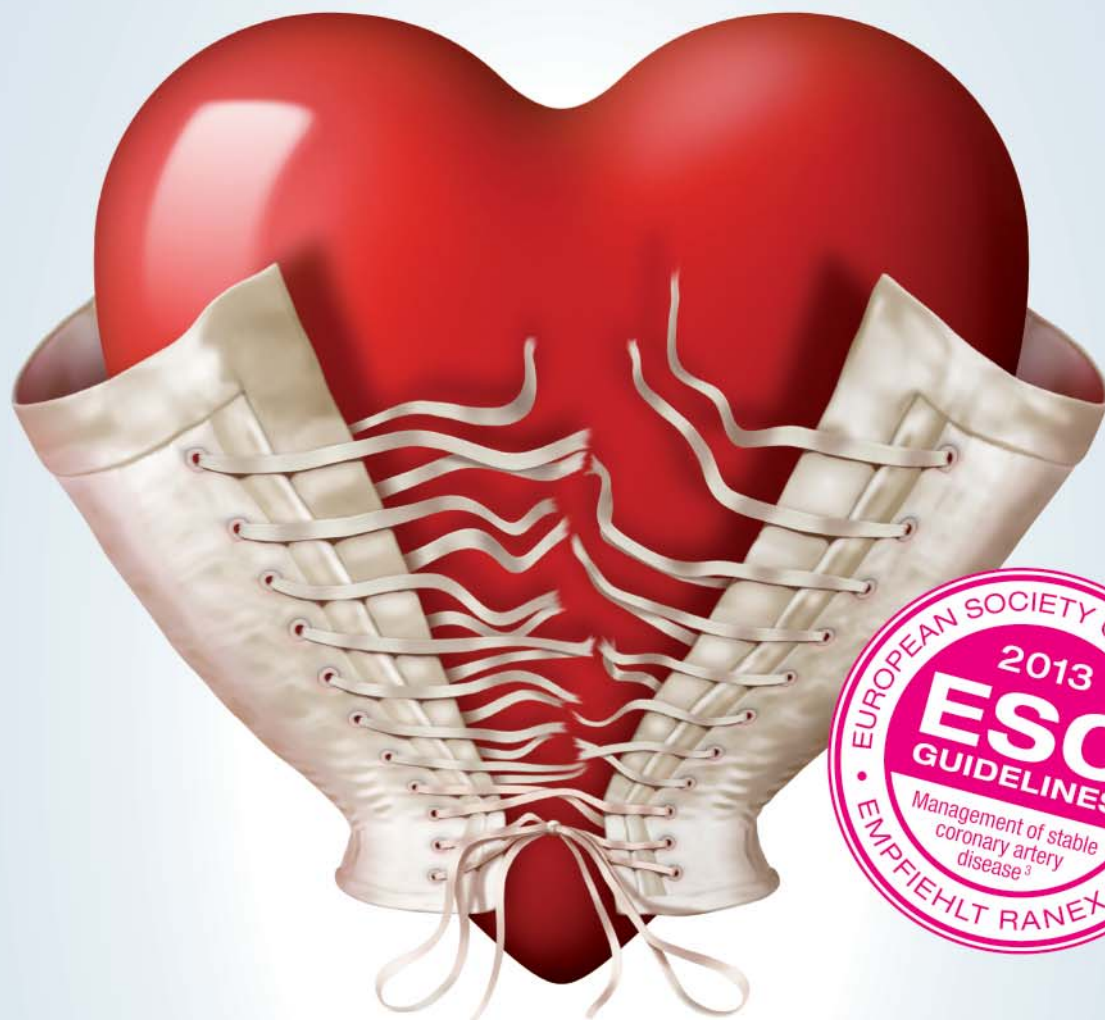
Gabriele Pohl – Product Manager
A. Menarini Pharma GmbH
A-1120 Wien
Pottendorfer Straße 25–27/3/3/Top 1
E-Mail: gpohl@menarini.at

RAN-13-08-2014

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:** Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:** Macrogol, Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 07/2014

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

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



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Ab sofort: Zusätzlich neues Anwendungsgebiet bei Clopidogrel Genericon 75 mg

Das über viele Jahre bestens bewährte Clopidogrel Genericon 75 mg hat neben den bestehenden Indikationen ein zusätzliches Anwendungsgebiet:

NEU: Clopidogrel Genericon ist ab sofort zusätzlich zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern indiziert.

Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse einschließlich Schlaganfall (laut Clopidogrel Genericon Fachinformation) angezeigt.

Damit entspricht Clopidogrel Genericon 75 mg in allen Anwendungsgebieten 1:1 dem Erstanbieter.

Was macht Clopidogrel Genericon zum führenden generischen Clopidogrel-Anbieter in Österreich?*

Clopidogrel Genericon 75 mg ...

- ✓ ...ist die 1. und einzige generische Clopidogrel-Tablette Österreichs, die in der bewährten Form, Größe, Farbe und mit der Prägung „75“ nahezu **ident** mit dem Erstanbieter ist!

- ✓ ...ist konstant kostengünstig. Der aktuelle **Preisvorteil** pro Packung von **Clopidogrel Genericon 75 mg** zum Erstanbieter beträgt bis über –19 % bei 30 Stück** und bis über –10,80 € pro 90-Stück-Packung***!
- ✓ ...steht für mehr Compliance und schafft großes Vertrauen bei Ihren Patienten – **ab sofort auch** in der Indikation **zur Prävention** atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern!**



Clopidogrel generisch ↔ Clopidogrel Genericon
Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn
ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.
IND, Green box

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

Dr. Thomas Michl, Produktmanager

A-8054 Graz, Hafnerstraße 211

Tel.: 0316/90 03/0

Fax: 0316/90 03/102

E-Mail: michl@genericon.at

www.genericon.at



* Clopidogrel Genericon: meistverordnetes generisches Clopidogrel in Österreich, lt. DPMÖ III.–IV. Quartal 2014

** Clopidogrel Genericon zu 30 Stück vs. Plavix® zu 28 Stück umgerechnet auf 30 Stück, KKP 02/2015

*** Clopidogrel Genericon zu 90 Stück vs. Plavix® zu 84 Stück umgerechnet auf 90 Stück, KKP 02/2015

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 2,80 mg Lactose-Monohydrat. **Kern:** Vorverkleisterte Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure Typ 50. **Überzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisenoxid rot (E172). **Poliermittel:** Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom: akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern: Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC-04. **Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten, OP zu 20, 30 und 90 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2015_03_Clopidogrel_I_JK_01

**MARK YOUR
CALENDAR**



ACUTE CARDIOVASCULAR CARE**2015**

4TH ANNUAL CONGRESS OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR CARE ASSOCIATION

INNOVATING TO IMPROVE ACUTE CARDIOVASCULAR CARE

17-19 OCTOBER 2015

Vienna, Austria

**Don't miss the opportunity to bring
your research to our expert forum**

Prepare your abstract

Online submission from 2 April to 15 May 2015

WWW.ESCADIO.ORG/ACUTE2015

#ACUTE15



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/kardiologie

Echokardiographie mit Hochpräzision in Echtzeit

3D TEE-Fortschritt: Echtzeit-Farbdoppler in der Volumenbildung bei Herzklappeneingriffen

Im kardiovaskulären Bereich zählt jeder Herzschlag, jede Sekunde und jedes Bild. Dank neuester Siemens-Technologie für 3D/4D-TEE und Volumen-Farbdopplerbildgebung können Form, Funktion und Flussinformation gleichzeitig in einer Volumendarstellung visualisiert werden – ohne Kompromisse bei Volumengröße oder Volumenrate. Mit fortschrittlicher Echokardiographietechnologie können Sie bei Herzklappeneingriffen alles darstellen, was benötigt wird, und alles quantifizieren, worauf es ankommt.

- Echtzeit-Volumen-3D-TEE liefert klinisch relevante Volumendetails mit Volumen-Farbdopplerbildgebung.
- Dank automatisierter Klappenmodellierung erhalten Ärzte binnen Sekunden eine umfassende Darstellung der Mitral- und Aortenklappenanatomie und -funktion für mehr Sicherheit und kürzere Eingriffszeiten – selbst im Operationssaal.
- In Kombination mit der IN Focus-Technologie liefert die ACUSON SC2000™ PRIME Ultraschallplattform aussagekräftige und anatomisch sehr genaue Darstellungen.
- Einfache Akquisition, Manipulation, Navigation und Quantifizierung für fundierte Entscheidungen.
- Statische oder dynamische Modelle und begleitende geometrische Messungen unterstützen die Ultraschall-TAVI (Transkatheter-Aortenklappenimplantation) sowie die Mitralklappenkorrektur und -implantation einschließlich MitraClip®-Eingriffe.
- Der doppelt abgeschirmte 3D-TEE-Schallkopf für echte Volumenbildung liefert Bilder mit extrem geringer elektromagnetischer Interferenz.

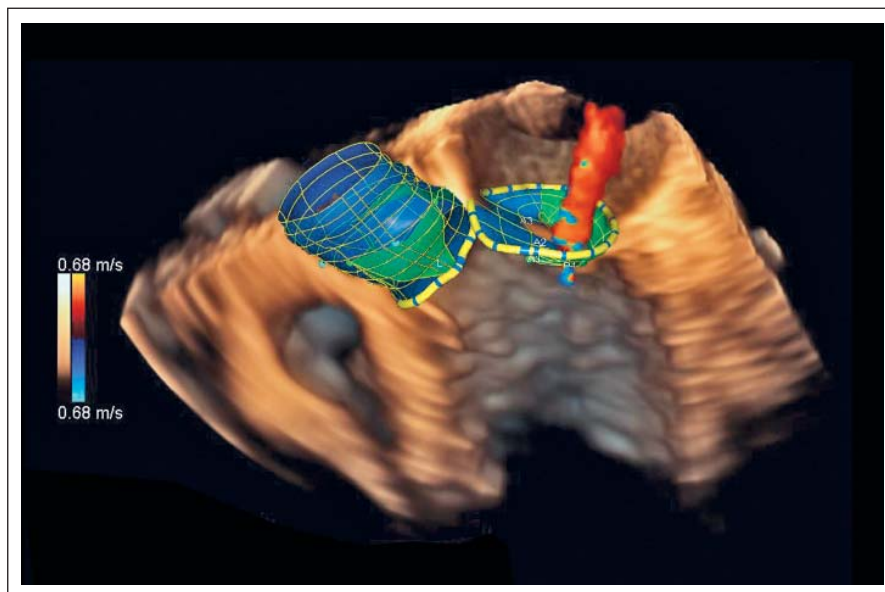


Abbildung 1: Gleichzeitige Darstellung der Mitral- und Aortenklappe mit Farbdoppler 3D in Echtzeit, Regurgitation in der Mitralklappe

Mitralklappe

Visualisierung von Form, Funktion und Blutfluss in einer einzigen Volumendarstellung für umfassende Einsicht in die Mitralklappe und Anzeige dynamischer Klappenmodelle mit Volumen-Farbdopplerbildgebung für alle Details der Klappenfunktion und des Blutflusses. Segmente des Mitralklappensegels werden mit dem automatisierten Analysepaket eSieValves™ modelliert und gemessen. Ausgewählte Messungen werden hervorgehoben und angezeigt und liefern dem Chirurgen wichtigste Details über Länge, Durchmesser und Intertrigonalabstand des prolabierten Segelsegments.

Aortenklappe

Automatisierte Software kann sehr rasch ein Modell der Aortenklappe mit den geometrischen Daten liefern, die für Ihre Eingriffe, auch für die Ultraschall-Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), erforderlich sind. Eine gewebeähnliche Darstellung der Aortenklappe wird vom erweiterten Analysepaket eSieValves™ erzeugt. Viele Messwerte – einschließlich Annulusmindest-

und -höchstdurchmesser – stehen für die richtige Größenauswahl des Klappenimplantats zur Verfügung.

MitraClip®

Echtzeit-Volumen-Farbdopplerbildgebung liefert wichtige Daten über den Blutfluss zur Unterstützung von MitraClip®-Eingriffen. Ein 3D-TEE-Schallkopf für echte Volumenbildung unterstützt die ideale MitraClip®-Platzierung mit Volumen-Farbdopplerbildgebung und mit simultaner Vorhof- und Kammervisualisierung des Gesamtblutflusses durch die Mitralklappe.

MitraClip® ist ein Warenzeichen der Abbott Group of Companies.

Weitere Informationen:

Siemens AG Österreich
Ing. Gerald Ferrari
Tel.: 0664/8011765241
E-Mail: gerald.ferrari@siemens.com
www.siemens.at/ultraschall

IntelliSpace Cardiovascular: Der Patient im Fokus

Alle relevanten kardiovaskulären Informationen auf einen Blick

Jeder Ihrer Patienten weist eine individuelle Anamnese mit mehreren kardiovaskulären Ereignissen und unterschiedlichen Symptomen, Tests, Diagnosen und Therapien auf, die ihn von anderen Patienten unterscheidet. Sollten die Tools, die Sie bei der Versorgung Ihrer Patienten nutzen, dies nicht auch reflektieren?

IntelliSpace Cardiovascular wurde speziell für Ihre Anforderungen entwickelt – zur Optimierung des klinischen Arbeitsablaufs und zur Verbesserung der betrieblichen Leistung über das gesamte kardiovaskuläre Leistungsangebot hinweg. Es ist eine leistungsstarke modalitäten- und anbieterübergreifende Lösung für die Verwaltung, Analyse und Befundung kardiovaskulärer Studien, mit der Sie direkt auf Bildanalyse-, Befund- und Untersuchungsdaten zugreifen können. Optionale Zusatzmodule unterstützen die Bereiche Echokardiographie, kardiovaskuläre Radiographie, Nuklearmedizin, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Elektrophysiologie und DICOM-EKGs. Das Herz von IntelliSpace Cardiovascular ist der Workspace, der jederzeit und praktisch überall Zugriff auf relevante kardiovaskuläre Bilder und Informationen ermöglicht.

Unsere innovative Lösung

Der Workspace bietet Zugang zur Cardiology Timeline, die einen grafischen, chronologischen Panoramaüberblick über das gesamte kardiovaskuläre Versorgungsspektrum Ihrer Patienten gibt, um Sie bei der Optimierung der kardilogischen Versorgung zu unterstützen. Von der Cardiology Timeline aus können Sie auch auf detaillierte klinische Aufzeichnungen zugreifen. Die



Abbildung 1: IntelliSpace Cardiovascular: Chronologische Übersicht über alle kardiologischen Untersuchungen und Eingriffe. Multimodale Bild- und Loopbetrachtung mit gleichzeitiger EKG-Anzeige. © Philips

Timeline zeigt wahlweise nur einen Teil oder die gesamte Vorgeschichte des Patienten an. Zudem können Sie intelligente Filter zur zielsicheren Anzeige relevanter Daten anwenden oder relevante Untersuchungen gruppenweise auswählen. Sie können über die Cardiology Timeline in nur einem Schritt auf Befunde, Bilder und andere mit einem Ereignis verknüpfte Daten zugreifen. Außerdem haben Sie die Möglichkeit, die klinischen Anwendungen direkt aus der patientenspezifischen Untersuchungsansicht heraus zu starten. Sie können direkt aus der Timeline heraus zu Bereichen gelangen, in denen Sie Quantifizierungen und Dokumentationen durchführen können. Die Anbindung bzw. Integration kardiologischer Spezialsysteme anderer Hersteller wird über APIs ermöglicht.

Das große Ganze im Blick

Aufgrund der bereits vorhandenen komplexen Informationssysteme in vielen Klinikumgebungen sind wir uns darüber

im Klaren, dass Ergänzungen einen Mehrwert darstellen müssen. IntelliSpace Cardiovascular kann einfach in Ihre bereits vorhandene Infrastruktur integriert werden und stellt neben Ihrem

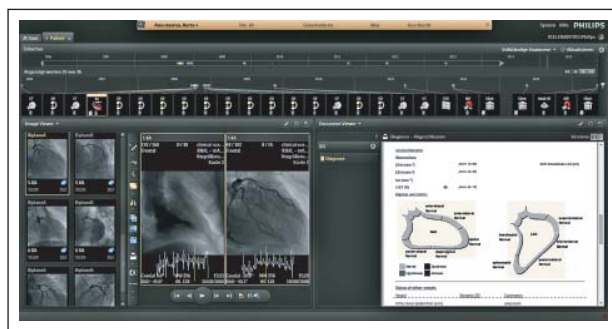


Abbildung 2: Der Patient im Mittelpunkt: IntelliSpace Cardiovascular mit Befundansicht. © Philips

Krankenhausinformationssystem die erforderlichen umfassenden, klinischen Daten bereit, ohne Ihre Prozesse dabei noch komplexer zu gestalten. Sie können genau die Bestandteile auswählen, die Sie benötigen, und Ihre Lösung später bei Bedarf ganz flexibel erweitern. Philips bietet umfangreiche Serviceleistungen zur Implementierung, Integration und Konfiguration an, z.B. Projektmanagement, Anwenderschulungen, Berichterstattung und Workflow-Beratung.



Abbildung 3: Herzstück des innovativen Systems: Der chronologische Panoramaüberblick über alle kardiologischen Untersuchungen und Eingriffe des Patienten. Der zentrale Zugriff auf die jeweiligen Studiendaten erfolgt hier. © Philips

Zu jedem Zeitpunkt und überall verfügbar

Unsere Lösung für das kardiovaskuläre Bild- und Informationsmanagement der jüngsten Generation bietet einen praktisch zeit- und ortsunabhängigen Zugriff auf umfangreiche, patientenspezifische kardiovaskuläre Daten von einem einzigen Informationssystem aus. Diese unterstützen Sie bei der klinischen Entscheidungsfindung, optimieren Arbeitsabläufe und tragen zur Kostensenkung bei.

Erleben Sie, was Philips so einzigartig macht

Philips bietet fortschrittliche Technologie, die in verschiedenen Kardiologie-Abteilungen Ihrer Klinik und über das gesamte kardiovaskuläre Leistungsangebot hinweg zur Optimierung von Arbeitsabläufen beiträgt. Mit innovativen Lösungen für den kardiovaskulären Bereich möchten wir Sie dabei unterstützen, Ihre Herausforderungen im klini-



schen und administrativen Bereich erfolgreich zu meistern.

Mit unserem Wissen und unseren Erfahrungswerten ist uns die Entwicklung einer noch nicht da gewesenen kardiovaskulären Informationslösung gelungen.

Seit über 40 Jahren arbeiten wir daran, unsere Kenntnisse zu klinischen Arbeitsabläufen über das gesamte kardiovaskuläre Leistungsangebot hinweg stetig zu erweitern. Dies erreichen wir durch die Zusammenarbeit mit führen-

den medizinischen Einrichtungen, durch empirische Forschung und durch strategische Unternehmensakquisitionen. Über die Jahre haben Experten von Philips ein enormes Fachwissen in den Bereichen kardiovaskuläre Bildgebung, klinische Entscheidungsunterstützung, abteilungs-basierte Arbeitsabläufe und Informationssysteme aufgebaut. Weltweit werden tausende klinische Informationssysteme von Philips eingesetzt. Dadurch haben wir uns einen Ruf als weltweit führendes Unternehmen im Bereich Kardiologie erarbeitet.

Weitere Informationen:

PHILIPS

Philips Austria GmbH, Healthcare

Günther Thomann

Tel.: 0664/100 8089

E-Mail:

guenther.thomann@philips.com

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 79

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. der Fachinformation.

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug: Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172); **Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis® 2,5 mg und Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. : Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran 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. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 07/2014. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Effient 5 (10) mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Effient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, NichtST(STrecken)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST (STrecken)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, aktive pathologische Blutung, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATCCode: B01AC22. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. Filmüberzug 05 mg: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Talkum. Filmüberzug 10 mg: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Talkum. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand der Kurzfachinformation:** November 2013

Procoralan 5 mg Filmtabletten/Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekernt, 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 (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronärer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (bpm). 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. 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 ≥ 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*:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Die Anfangsdosis von Ivabradin von 5 mg bid sollte bei Patienten < 75 Jahre nicht überschritten werden (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Nach drei bis vier Wochen Behandlung, wenn der Patient noch immer symptomatisch ist, wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird und wenn die Herzfrequenz in Ruhe > 60 bpm bleibt, kann die Dosis erhöht werden. Die Erhaltungsdosis von 7,5 mg bid erhöht werden (5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Herzfrequenz innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung der Angina pectoris-Symptome, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis von Ivabradin beträgt 5 mg bid bei Patienten < 75 Jahre (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Ruheherzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft > 60 bpm bleibt, kann die Dosis auf 7,5 mg bid erhöht werden (5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Herzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft < 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient bradykarde Symptome zeigt muss die Dosis auf 2,5 mg bid reduziert werden. **Für beide Indikationen:** wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten muss die Behandlung unterbrochen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 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); Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5)); Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). **Warnhinweise*:** Besondere Warnhinweise: Ivabradin ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen im Hinblick auf eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufweist. Es sollten wiederholte Messungen der Herzfrequenz, EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung sowohl vor der Behandlung mit Ivabradin also auch bei einer Dosistitration in Betracht gezogen werden. 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. Bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden ist das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln erhöht. Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungstörung 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 70 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 herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem): kontraindiziert; 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; Verapamil und Diltiazem. Abgeraten: QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft. Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, 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, Vorhofflimmern. Gelegentlich: Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Diplopie, Sehstörungen, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Selten: Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. Sehr selten: 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 28 und 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 28 und 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: Jänner 2015

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

Update: 06.2013

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen

– Unsere e-Journals stehen als **PDF-Datei** (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen **e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPads** funktionsfähig.

– **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („**Double-Opt-In**“).

– Ihre **Daten** werden von uns vertraulich behandelt und **nicht an Dritte** weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewählten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

Abbildung 5: Apikale Darstellung des rechten Ventrikels (RV) und Vorhofs (RA). Durch die Verlagerung der Trikuspidalklappe ist ein erheblicher Teil des Ventrikels atrialisiert. aTK = anteriores Trikuspidalsegel.

Abbildung 7: Im Farbdoppler milde Trikuspidalinsuffizienz im parasternalen Querschnitt (A), im rechtsventrikulären Einflusstraktschnitt (B) und im apikalen Schnitt (C). Turbulenter Farbdopplerfluss im Bereich des interatrialen Septums bei bekanntem kleinen ASD II (D).

des Mitrals- und Trikuspidalansatzes 0,8 cm/m². Das septale Trikuspidalsegel ist mit dem Septum verwachsen und dysplastisch.

- Das anteriore Trikuspidalsegel hat einen normalen Ursprung, ist jedoch extrem elongiert und imponiert typischerweise als „Schiffsegel“.
- Ein erheblicher Anteil des rechten Vorhofs ist durch die Verlagerung der Trikuspidalklappe atrialisiert.

Die Veränderungen sind in der apikalen Darstellung des rechten Ventrikels besonders gut zu erkennen (Abb. 5). Die Beurteilung der rechtsventrikulären Kontraktilität ist in diesem Fall nicht einfach. Neue Techniken wie die Strain-Analyse können dabei hilfreich sein. In Abbildung 6 ist der longitudinale Strain des rechtsventrikulären Abschnitts dargestellt, wobei die Werte im Normbereich liegen. Entsprechend normale Strain-Werte im rechtsventrikulären Bereich, wobei jedoch der Anteil des verbleibenden rechtsventrikulären Volumens < 35 % mit einem ungünstigen Outcome assoziiert sind.

Die Veränderungen an der Trikuspidalklappe sind in der Regel mit einer Trikuspidalinsuffizienz unterschiedlichen Aus-

maßes assoziiert (Abb. 7A–C). Beim M. Ebstein sind zusätzliche kardiale Pathologien, insbesondere ein ASD oder PFO, regelmäßig nachweisbar. Ein Mitralklappenprolaps oder ein Bruch der Mitralklappenkommissur sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen. Auch über eine begleitende Non-Compaction-Kardiomyopathie wurde berichtet. In unserem Patienten war bereits ein kleiner ASD vorhanden, welcher in Form eines schreibfächerförmigen Turbulenzen im Bereich des Vorhofseptums zu erkennen ist (Abb. 7D).

Alt: Auch wird die 3D-Echokardiographie möglicherweise neue Einblicke in das Krankheitsbild des M. Ebstein eröffnen. Die Bestimmung der rechtsventrikulären Volumina und Auswurfleistung sind mit dieser Methode möglich geworden.

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.

**ICH WÜRD EINE ZWEITE
RUNDE GERNE VERMEIDEN.**



ATEF000020/Oktober 2013