

Bad Krozingen, im November 2011

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

über Jahrzehnte waren Vitamin K-Antagonisten die einzige Möglichkeit zur oralen Antikoagulation. Eine Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten erfordert, wenn sie wirksam und sicher sein soll, regelmäßige Gerinnungskontrollen und diätetische Disziplin. Dennoch wird der enge therapeutische Bereich selbst bei bestem Bemühen häufig verfehlt. Um diese Probleme zu beseitigen, hat die pharmazeutische Industrie neue oral wirksame Antikoagulanzen entwickelt: „Gatrane“, die Thrombin antagonisieren, und „Xabane“, die gegen Faktor Xa wirken. Nachdem zunächst die Sicherheit und Wirksamkeit dieser beiden neuen Substanzklassen in der Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen untersucht wurde, gibt es in jüngster Zeit eine Reihe von Studien, die sich mit typisch internistischen Indikationen beschäftigen. Wir berichteten bereits in früheren Ausgaben von „Herz-Zentrum aktuell“ über Studien zur Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. In dieser Ausgabe berichtet Frau Dr. von Hodenberg über die aktuelle Studienlage zu Xabanen und Gatranen bei tiefer Beinvenenthrombose. Wie Sie dem sehr lesenswerten Artikel entnehmen werden, sind die Daten vielversprechend. Es werden jedoch weitere Studien und pharmako-ökonomische Anstrengungen notwendig sein, bevor die Vitamin K-Antagonisten flächendeckend durch die neuen Substanzen ersetzt werden können.

Einen schönen Herbst wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Der alte Mensch in der Kardiologie - Besonderheiten</i>
Frühbesprechung	10	<i>Diagnostik der Aortenstenose bei normaler Pumpfunktion</i>
	15	<i>Antikoagulation im Wandel: Aktuelle Daten zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie</i>
	21	<i>Neues aus der Notfallmedizin</i>

Der alte Mensch in der Kardiologie – Besonderheiten in der Diagnostik

Wann ist ein Mensch alt? Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt das Alter in vier Phasen ein: vom 45. bis 60. Lebensjahr als „alternd“, vom 61. bis 75. Lebensjahr als „älter“, vom 76. bis 90. Lebensjahr als „alt“ und über dem 90. Lebensjahr als „sehr alt“. Ähnlich die Einteilung durch den American Heart Association Council on Clinical Cardiology (2007), hier die Unterteilung jünger als 65 Jahre, zwischen 65 und 74 Jahre, zwischen 75 und 84 Jahre und über 84 Jahre. Die Prognosen bezüglich der demographischen Entwicklung in Deutschland zeigen eine eindeutige Zunahme der älteren und alten Menschen in der Bundesrepublik, wobei für das Jahr 2050 von über 25 Millionen Menschen über 60 Jahre (das entspricht 39 % der prognostizierten Bevölkerung) ausgegangen wird. Für die medizinische Versorgung bedeutsam ist die Tatsache, dass das Alter einen unabhängigen Risikofaktor für eine Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. So konnte zum Beispiel in der Cardiovascular Health-Studie ein linearer Anstieg der Herzinfarkt-Häufigkeit bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr beschrieben werden (1) (Abbildung 1). Ähnliche Daten existieren für die Aortenstenose, so wurden z. B. in der Helsinki Ageing-Studie bei 552 unselektionierten, älteren Bewohnern der Stadt in über 8 % der über 84-Jährigen eine signifikante Aortenstenose

diagnostiziert (2). Ähnliche Daten gibt es auch aus der Cardiovascular Health-Studie, die eine Verdopplung der Prävalenz einer hochgradigen Aortenstenose pro Lebensjahrzehnt zeigt (3).

Bei all diesen Untersuchungen, die sich an chronologisch definierten Altersgruppen orientieren, besteht das Problem der Heterogenität bezüglich des Gesundheitszustandes der Patienten in den einzelnen Altersgruppen. Als Extrembeispiele mögen hier auf der einen Seite der rüstige Rentner dienen, der seine nächste Bergtour plant, und am anderen Ende des Spektrums der bettlägerige Pflegeheimbewohner. Um besonders diesen Menschen gerecht werden zu können, bemühen sich die geriatrischen Fachgesellschaften um eine umfassende und auch praxisrelevante Definition des geriatrischen Patienten. In letzter Zeit diskutiert wird eine Definition nach

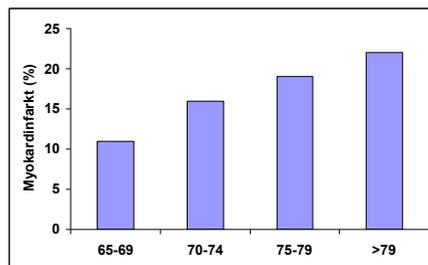


Abbildung 1: Das Alter stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die koronare Herzkrankung dar. Daten aus der Cardiovascular Health Study mit 5.201 Patienten nach Mittelmark, 1993.

Lüttje (4), die den geriatrischen Patienten definiert als über 80 Jahre oder über 70 Jahre plus einen Sturz, Delir, früherer Aufenthalt in der Geriatrie, Pflegeheimbewohner, Pflegestufe ≥ 1 oder mehr als zwei stationäre Aufenthalte in zwölf Monaten. Ein weiteres Konzept, das den geriatrischen Patienten besser darstellen soll, wird mit dem Begriff „frailty“ („Gebrechlichkeit“) umschrieben, die eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressoren bedeutet. Eine ganze Reihe von Untersuchern hat versucht, diese Gebrechlichkeit zu definieren, durchgesetzt hat sich der Frailty-Index nach Fried (5), der sich besonders auf die Ganggeschwindigkeit, die Kraft in den Händen, einen ungewollten Gewichtsverlust und Inaktivität stützt. Auch die so definierte Gebrechlichkeit stellt einen unabhängigen Risikofaktor für zum Beispiel die koronare Herzkrankung dar, wie von Afila-

lo (6) nachgewiesen werden konnte (Abbildung 2).

Um im klinischen Alltag einen älteren/gebrechlichen Patienten adäquat einschätzen und versorgen zu können, bietet sich das geriatrische Basis-Assessment an. Hierbei soll die körperliche, geistige und soziale Funktion und Partizipationsmöglichkeiten (Teilhabe) der Patienten überprüft werden. Neben den Fragen zur Krankheitsgeschichte steht eine strukturierte Sozialanamnese im Vordergrund. Kognitive Auffälligkeiten bezüglich der Stimmung und auch des Gedächtnisses können im Rahmen der Anamnese mit beobachtet werden. Bei der körperlichen Untersuchung stehen zusätzliche Mittel zur Verfügung, um die Partizipationsmöglichkeiten des Patienten zu bestimmen. Im Einzelnen sind dies der Barthel-Index, der Timed-up-and-go-Test, der Mini-Mental-Status-

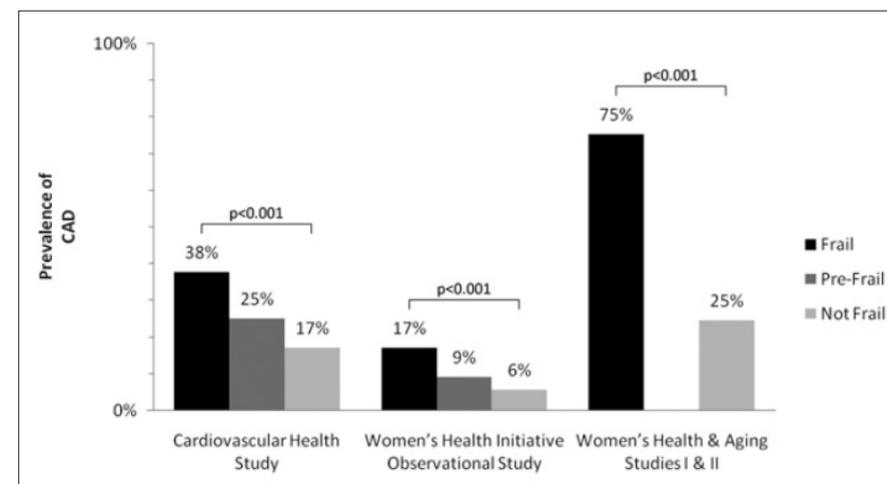


Abbildung 2: Gebrechlichkeit („frailty“), definiert nach den Kriterien von Fried et al (2001) stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die koronare Herzkrankung dar. Afilalo, 2009.

Test und die Depressionsskala nach Yesavage. Bezüglich der Basisaktivitäten des täglichen Lebens hat sich der Barthel-Index bewährt. Der Barthel-Index erfasst die Basisaktivität des täglichen Lebens durch zehn so genannte „Items“, wie zum Beispiel Essen und Trinken oder Körperpflege, mit Punktzahlen zwischen 0 und 15 belegt. Die maximale Punktzahl ist 100, was einen sich selbst versorgenden Patienten beschreiben sollte. Die Mobilität lässt sich schnell und unkompliziert mittels des Timed-up-and-go-Testes bestimmen. Dabei wird der Patient, der sich in einem mit einer Armlehne versehenen Stuhl befindet, gebeten, aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich umzudrehen, zurück zum Stuhl zu gehen und sich wieder hinzusetzen. Dies wird beobachtet und auch zeitlich erfasst; bis 10 Sekunden gelten als normal, 10 bis 20 Sekunden als leicht verlangsamt, 20 bis 30 Sekunden als starke Beeinträchtigung der Mobilität und über 30 Sekunden als praktische Immobilität.

Für die Erfassung der Kognition bietet sich der Mini-Mental-Status-Test an, wobei Orientierung, Aufmerksamkeit und Rechnen, das Kurzzeitgedächtnis, Sprache und visuelle Konstruktion geprüft werden. Die Stimmungslage lässt sich über die Depressionsskala nach Yesavage abschätzen, hierbei werden 30 Fragen, die mit Ja oder Nein beantwortet werden können, mit je einem Punkt gewertet. Insgesamt steht uns somit eine umfassende Sammlung an einfachen diagnostischen Hilfsmitteln

zur Verfügung, um die körperlichen, geistigen und sozialen Partizipationsmöglichkeiten des älteren Patienten abschätzen zu können. Leider haben sich in der klinischen kardiologischen Forschung diese Mittel bis dato praktisch nicht durchgesetzt, trotzdem sollen anhand der Diagnostik bei der koronaren Herzerkrankung und der Aortenstenose beim älteren Patienten im Folgenden Besonderheiten herausgearbeitet werden.

Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung stellt die Todesursache Nummer 1 in den Industrienationen dar. Problematisch ist die Tatsache, dass sich in sämtlichen Studien zur koronaren Herzerkrankung nur wenige ältere Patienten befinden, zudem besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen Studienpatienten und Normalbevölkerung, das heißt, dass in Studien eingeschlossene ältere Patienten in der Regel deutlich gesünder waren als der Durchschnitt. Aus den (wenigen) vorliegenden Studien mit Einschluss von älteren Patienten lassen sich somit nur bedingt Rückschlüsse auf z. B. die Erfolgsaussichten einer bestimmten Therapie in der Bevölkerung ableiten. Bei der Präsentation der koronaren Herzerkrankung kann die häufig atypische Symptomatik ein diagnostisches Problem darstellen. Ältere Patienten klagen unter Umständen über Verwirrtheit, Lethargie, Sturz und vor allem Dyspnoe. Letztere ist sogar häufiger als das klassische Symptom Angina pectoris. Die klinische Untersuchung ist ähnlich

wie beim jüngeren Patienten bezüglich der koronaren Herzerkrankung häufig nicht richtungsweisend. Im EKG finden sich überdurchschnittlich häufig unspezifische Veränderungen und Blockbilder bei älteren Patienten, welche die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung erschweren können. Bezüglich der Laboruntersuchungen soll nur auf die Troponinwert-Bestimmung eingegangen werden, die in einer Reihe von weiteren Erkrankungen, einschließlich Vorhofflimmern, Tako-Tsubo-Syndrom, aber auch nicht kardiale Erkrankungen, wie zum Beispiel Niereninsuffizienz oder Apoplex, erhöht sein können (Tabelle 1).

Die Belastungsuntersuchung beim älteren Patienten, unabhängig ob es sich um ein Belastungs-EKG, eine Stress-echokardiographie oder eine Myokardszintigraphie (SPECT) handelt, ist häufig beim älteren Patienten wegen orthopädischer, vaskulärer oder neurologischer Komorbidität nicht durchführbar oder wegen mangelnder Belastung nicht aussagekräftig.

Tabelle 1: Erkrankungen, die mit erhöhten Troponinwerten einhergehen können

Vorhofflimmern
Herzinsuffizienz
Myokarditis
Tako-Tsubo-Syndrom (apical ballooning)
Contusio cordis
Aortendissektion
Lungenembolie
Niereninsuffizienz
Respiratorische Insuffizienz
Sepsis
Hypovolämie
Apoplex
Subarachnoidalblutung

Als Alternative stehen pharmakologische Stresstests zur Verfügung, als Medikamente werden hier Adenosin, Dipyridamol und Dopamin verwendet, die üblichen Methoden sind die Thallium-SPECT-Szintigraphie und die Stressechokardiographie. Einzelne Zentren haben gute Erfahrungen mit Magnet-Resonanz-Tomographie gemacht. In einer großen Metaanalyse zum Vergleich der verschiedenen Methoden und Medikamente konnte Kim et al (7) zeigen, dass sämtliche mögliche Kombinationen Sensitivitäten zwischen 72 und 90 % sowie Spezifitäten zwischen 65 und 93 % aufwiesen (Tabelle 2). Während die beste Sensitivität durch die Adenosin-SPECT-Untersuchung erreicht wurde, zeigte die Dipyridamol-Echokardiographie die beste Spezifität. In der Kombination aus Sensitivität und Spezifität hat die Dobutamin-Stressechokardiographie die besten Werte (80/84 %), die auch die im Herz-Zentrum Bad Krozingen am häufigsten verwendete Methode darstellt.

Tabelle 2: Vergleich verschiedener pharmakologischer Stresstestverfahren nach Klim et al. 2001

Pharmacologic test	Sensitivity, percent	Specificity, percent
Adenosine echocardiography	72	91
Adenosine SPECT MPI	90	75
Dipyridamole echocardiography	70	93
Dipyridamole SPECT MPI	89	65
Dobutamine echocardiography*	80	84
Dobutamine SPECT MPI	82	75

Aortenklappenstenose

Die Diagnostik der Aortenklappenstenose soll im Folgenden an einem hypothetischen Problemfall veranschaulicht werden. Es handelt sich um einen 75-jährigen Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe und einer Reihe von Komorbiditäten (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Adipositas, Hypertonie). Es stellt sich die Frage, ob die ebenfalls vorhandene Aortenstenose verant-

Tabelle 3: Grenzwerte zur Bestimmung des Schweregrades einer Aortenstenose nach den Guidelines der American Heart Association (Bonow, 2008)

Indikator	leicht	mittel	schwer
Flussgeschwindigkeit m/s	<3,0	3,0-4,0	>4,0
Mittlerer Gradient mmHg	<25	25-40	>40
Aortenöffnungsfläche cm ²	>1,5	1,0-1,5	<1,0

wortlich ist für die Symptome des Patienten. Echokardiographisch wird der Schweregrad der Aortenstenose in leicht, mittel oder schwer eingeteilt, wobei Flussgeschwindigkeit, mittlerer Gradient und Aortenöffnungsfläche bestimmt werden (Tabelle 3). Bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion sollten die hier angegebenen Grenzwerte untereinander austauschbar sein. Allerdings zeigen sich sowohl bei theoretischen Überlegungen (8) als auch in der Praxis deutliche Diskrepanzen, wobei Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose auf Grund der Aortenöffnungsfläche (< 1,0 cm²) häufig nur eine mittel- oder sogar nur leichtgradige Stenose bezogen auf den mittleren Druckgradienten (< 40 mmHg) aufweisen. Diese als inkonsi-

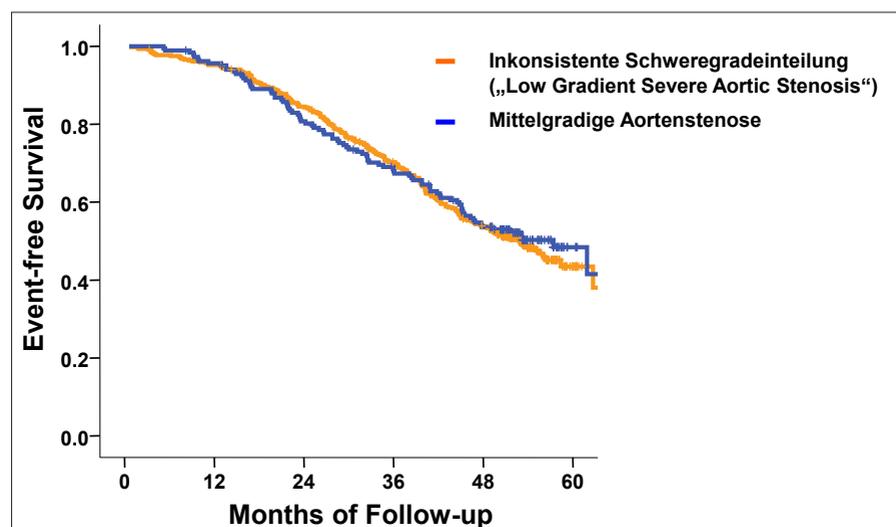


Abbildung 3: Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit inkonsistenter Schweregradeinteilung (Aortenöffnungsfläche <1,0 cm² und mittlerer Druckgradient <40 mmHg) und bei Patienten mit mittelgradiger Stenose (Aortenöffnungsfläche 1,0 - 1,5 cm² und Druckgradient 25 - 40 mmHg) in der SEAS Studie nach Jander, 2011.

stente Schweregradbestimmung bezeichnete Konstellation (Aortenöffnungsfläche < 1,0 cm² und mittlerer Druckgradient < 40 mmHg) ist eine im kardiologischen Alltag regelhaft auftretende Problematik in bis zu 30 % der Patienten. Insbesondere bei Patienten über 75 Jahren steigt die Häufigkeit der inkonsistenten Schweregradbestimmung deutlich an und erreicht bei Frauen über 75 Jahren die 50 %-Marke. Daten aus der Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis-Studie (SEAS-Studie) weisen darauf hin, dass Patienten, die eine solche inkonsistente Schweregradbestimmung aufweisen, eine Prognose haben, die mit der von Patienten mit mittelgradiger Stenose vergleichbar ist (9) (Abbildung 3). Daraus leitet sich für den klinischen Alltag die Empfehlung ab, sich bei inkonsistenter Schweregradbestimmung an dem Gradienten (bzw. der mit dem Gradienten sehr gut korrelierenden maximalen Flussgeschwindigkeit) zu orientieren. Zudem sollte wie bei dem eingangs erwähnten virtuellen Patienten auf eine konsequente Abklärung eventueller Komorbiditäten geachtet werden, um unnötige klappenchirurgische Eingriffe zu vermeiden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend steht bei der Diagnostik des alten Menschen ein Übergang vom „organbezogenen“ auf das „funktionelle“ Denken im Vordergrund. Das geriatrische Basis-Assessment kann eine wertvolle Hilfe sein, um eine Balance zwischen Aktionismus und diagnos-

tischem Nihilismus zu erreichen. Bezüglich der koronaren Herzerkrankung sind nicht invasive Untersuchungsverfahren beim älteren Menschen unter Berücksichtigung möglicher altersspezifischer Besonderheiten oder Kontraindikation unproblematisch, bei mangelnder körperlicher Belastbarkeit stehen alternative pharmakologische Belastungstests (insbesondere die Dobutamin-Stressechokardiographie) zur Verfügung. Im Rahmen der echokardiographischen Beurteilung einer Aortenklappenstenose kann man sich bei Diskrepanz zwischen Aortenöffnungsfläche und mittlerem Druckgradienten (inkonsistenter Schweregradbestimmung) bei älteren Patienten nach dem Gradienten richten.

J. Minners

Literatur:

- (1) Mittelmark MB et al. *Am J Epidemiol* 1993; 137:311-7
- (2) Lindroos M. et al. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1220-5
- (3) Stewart BF et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4
- (4) Lüttje D et al. *Internist* 2011; 52: 925-33
- (5) Fried LP et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M157
- (6) Afilalo J et al. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1616-21
- (7) Kim C et al. *Am Heart J* 2001; 142:934-44
- (8) Carabello BA. *N Engl J Med* 2002; 346: 677-82
- (9) Jander N et al. *Circulation* 2011; 123: 887-95

Diagnostik der Aortenstenose bei normaler Pumpfunktion

Bedeutung der Schweregradbestimmung

Bei der Behandlung von Patienten mit Aortenstenose kommt der Beurteilung des Schweregrades eine besondere Bedeutung zu. Neben den klinischen Symptomen (Angina pectoris, Dyspnoe, belastungsinduzierte Synkopen) ist der Schweregrad der wichtigste Parameter, der über das weitere konservative oder operative Vorgehen entscheidet. Gemäß den europäischen und amerikanischen Leitlinien ist ein Aortenklappenersatz bei schwerer, symptomatischer Aortenstenose klar indiziert. Aber auch bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose wird in der Kombination mit einer Ejektionsfraktion < 50 %, deutlichen Verkalkungen oder rascher Progression eine Operation empfohlen, ebenso bei Patienten mit „sehr schwerer“ Aortenstenose. Noch entscheidender ist die Beurteilung des Schweregrades bei den oft älteren Patienten mit Begleiterkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Adipositas, Hypertonie und diastolischer Funktionsstörung, bei denen das Leitsymptom Dyspnoe auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden kann und deshalb nicht mit Sicherheit auf die Aortenstenose zu beziehen ist. Hier ist der Schweregrad praktisch der einzige Parameter, anhand dessen abgeschätzt werden kann, inwieweit

die Symptome der Aortenstenose zugeordnet werden können, und ob deshalb der Klappenersatz - bei möglicherweise gleichzeitig erhöhtem Risiko durch die Begleiterkrankungen - die Symptome verbessern kann.

Beurteilung des Schweregrades

Die transthorakale Echokardiographie ist heute das unbestrittene Standardverfahren zur Evaluation der Aortenstenose. Bei guter linksventrikulärer Funktion und normalem Schlagvolumen sind maximale Flussgeschwindigkeit (V_{max}) und **mittlerer Druckgradient (MPG)** ein gutes Maß für den Schweregrad. Beide Parameter werden über eine einzige Messung mit dem CW-Doppler gewonnen und sind deshalb relativ einfach und gut reproduzierbar zu bestimmen. Bei reduzierter Pumpfunktion und vermindertem Schlagvolumen vermindert sich aber auch der Druckgradient, sodass dieser den Schweregrad nicht mehr gut widerspiegelt. In diesen Fällen wird meist zusätzlich die **Aortenöffnungsfläche (AÖF)** über die Kontinuitätsgleichung berechnet (Abbildung 1). Die Kalkulation ist deutlich komplexer und störanfälliger (siehe unten). Die Einteilung der Schweregrade nach amerikanischen und europäischen Leitlinien zeigt Tabelle 1. Bezüglich des Druckgradienten sind die europäischen Leitlinien deutlich restriktiver als die amerikanischen.

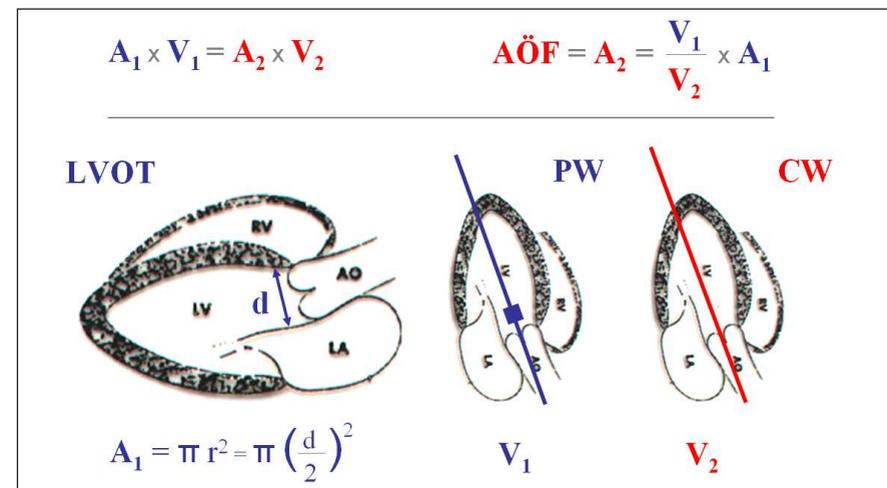


Abbildung 1: Kontinuitätsgleichung: Echokardiographische Parameter zur Berechnung der Aortenöffnungsfläche. A_1 - Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), Berechnung aus dem Durchmesser (d), V_1 - Doppler-Flussgeschwindigkeit (Pulsed wave) im LVOT, V_2 - Doppler-Flussgeschwindigkeit (Continuous wave) in der Aortenklappe.

Tabelle 1. Einteilung des Schweregrades von Aortenstenosen anhand der europäischen (ESC - Europäische Gesellschaft für Kardiologie) und amerikanischen Leitlinien (AHA/ACC - American Heart Association/American College of Cardiology).

(*Der entsprechende Passus lautet sinngemäß, dass bei normalem Schlagvolumen bei schwerer Aortenstenose in der Regel ein mittlerer Druckgradient > 50 mmHg vorliegt.)

	Mittlerer Druckgradient (MPG)		Aortenöffnungsfläche (AÖF)	
	AHA/ACC	ESC	AHA/ACC	ESC
leicht	< 25 mmHg		> 1,5 cm ²	
mittel	25 - 40 mmHg		> 1,5 - 1,0 cm ²	
schwer	> 40 mmHg	≥ 50 mmHg*	< 1,0 cm ² < 0,6 cm ² /m ²	< 1,0 cm ² < 0,6 cm ² /m ²

„Low gradient severe aortic stenosis“

Neben dem Druckgradienten wird auch bei Patienten mit normaler Pumpfunktion oft die AÖF bestimmt. In einer eigenen Untersuchung konnten wir - wie andere Arbeitsgruppen auch - zeigen, dass konsekutiv untersuchte Patienten mit Aortenstenose

30 % eine Konstellation aufweisen, die eine **schwere Aortenstenose nach AÖF, aber keine schwere Stenose gemäß Druckgradient anzeigt** (1; Abbildung 2). Diese Konstellation, die auch „low gradient severe aortic stenosis“ genannt wird, wurde in zwei retrospektiven Studien mit vermindertem Schlagvolumen (trotz „nor-

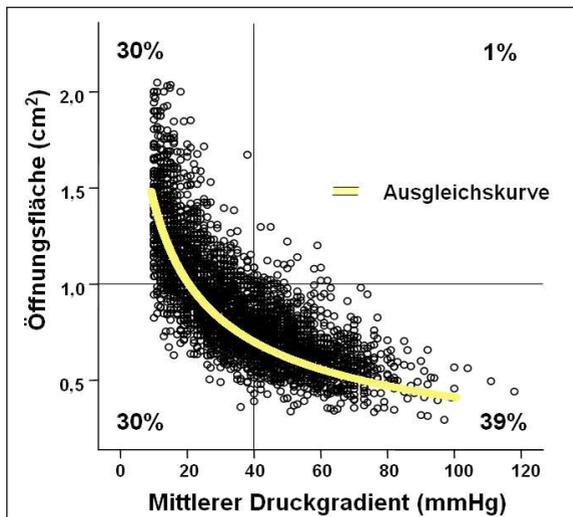


Abbildung 2: Streudiagramm und Ausgleichskurve von 3.483 echokardiographischen Untersuchungen an 2.427 Patienten mit normaler Pumpfunktion für mittleren Druckgradienten und korrelierender Aortenöffnungsfläche. Unterteilt ist die Graphik in vier Bereiche anhand der Grenzwerte der amerikanischen Leitlinien für eine schwere Aortenstenose (AÖF 1 cm², MPG 40 mmHg). Im unteren linken Quadranten finden sich die Untersuchungen (30 % des Gesamtkollektivs), die anhand der AÖF eine schwere, anhand des MPG nur eine mittelschwere Aortenstenose anzeigen. Modifiziert nach (1).

maler“ Ejektionsfraktion) erklärt und mit einer schlechten Prognose, insbesondere bei konservativer Therapie, assoziiert, sodass sich die Frage stellt, ob diese Patienten ein fortgeschrittenes Stadium der Aortenstenose mit beginnendem Pumpversagen haben. Allerdings gab es auf Grund des Designs der Studien erhebliche Zweifel an der Validität dieser Beobachtung.

Neue Studie zu „low gradient severe aortic stenosis“

Wir hatten die Möglichkeit, die Daten der SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) zu analysieren. Dies war eine große,

prospektive Multizenterstudie, die den Effekt der Cholesterinsenkung auf die Progression der Aortenstenose untersucht hat. Eingeschlossen wurden asymptomatische Patienten mit „leichter bis mittelschwerer“ Aortenstenose (V_{max} 2,5 - 4,0 m/s). Diese wurden halbjährlich nachbeobachtet und nach Entscheidung der behandelnden Ärzte therapiert. Das Ergebnis der Studie war bezüglich der Fragestellung negativ. In einem Kollektiv von 1.525 Patienten mit normaler Ejektionsfraktion $\geq 55\%$ und ausreichenden Echodaten verglichen wir nun (2) Patienten mit „low gradient severe aortic stenosis“ (AÖF $< 1,0$ cm² und MPG

≤ 40 mmHg) mit jenen mit mittelschwerer Stenose (AÖF 1,0 - 1,5 cm² und MPG 25 - 40 mmHg). Endpunkte waren „Aortenereignisse“ (Klappenersatz, Dekompensation, kardiovaskulärer Tod), „major cardiovascular events“ und kardiovaskulärer Tod. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 46 ± 14 Monate. Trotz der Einschlusskriterien zeigten 29 % der Patienten eine „low gradient severe aortic stenosis“. Diese waren im Vergleich zu denen mit mittelschwerer Aortenstenose (12 %) älter, kleiner, häufiger weiblich und wiesen einen höheren Blutdruck auf; echokardiographisch hatten sie kleinere Ventrikel, eine ge-

ringere linksventrikuläre Masse, aber eine vergleichbare Ejektionsfraktion. Bezüglich der Endpunkte ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Gruppen - weder nach einem Jahr, noch nach der gesamten Beobachtungszeit. Kein Unterschied fand sich auch in der Progressionsrate zu einer schweren Aortenstenose (AÖF $< 1,0$ cm² und MPG > 40 mmHg) und in der Untergruppe der nicht-operierten Patienten.

Diese Ergebnisse belegen, dass viele Patienten mit „low gradient severe aortic stenosis“ und guter Pumpfunktion asymptomatisch sind, echokardiographisch Charakteristika (z.B. linksventrikuläre Masse) einer nicht schweren Aortenstenose aufweisen, eine gute Prognose haben (ähnlich wie die Patienten mit mittelschwerer Aortenstenose) und mit klinischen und echokardiographischen Kontrollen konservativ geführt werden können. Sie zeigen deshalb auch, dass „low gradient severe aortic stenosis“ keineswegs mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gleichzusetzen ist.

Ursachen für „low gradient severe aortic stenosis“

Es gibt tatsächlich Patienten, die in einem fortgeschrittenen Stadium der Aortenstenose die Konstellation einer „low gradient severe aortic stenosis“ aufweisen, sogar mit normaler Ejektionsfraktion. Diese finden sich aber nicht bei den von uns untersuchten asymptomatischen Patienten, sondern sind meist hoch symptomatisch und haben eventuell weitere Probleme wie Vorhofflimmern, Mitral-

oder Trikuspidalinsuffizienz. Diese Patienten nicht zu „übersehen“, ist im klinischen Alltag genauso wichtig, wie die anderen, häufigeren Gründe zu kennen, die zu einer Konstellation einer „low gradient severe aortic stenosis“ führen, nämlich

1. Messfehler: Die „Achillesferse“ bei der Berechnung der AÖF mit der Kontinuitätsgleichung ist die korrekte Kalkulation der Fläche des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT). Hierbei wird echokardiographisch immer nur der anterior-posteriore Durchmesser gemessen und die Fläche (A_1) über die Kreisformel berechnet. Da der LVOT häufig queroval und nicht kreisrund ist, wird die Fläche unterschätzt und damit auch die AÖF. Auch führen Kalkabschätzungen häufig dazu, dass der LVOT-Durchmesser in der transthorakalen Untersuchung (im Gegensatz zur transösophagealen) zu klein gemessen wird.

2. Inkonsistenz der durch die Leitlinien vorgegebenen Grenzwerte:

Theoretische und klinische Untersuchungen belegen, dass eine AÖF von 1,0 cm² auch bei normaler Pumpfunktion nicht einem MPG von 40 mmHg oder darunter entspricht; umgekehrt entspricht ein MPG von 40 mmHg eher einer AÖF von 0,8 cm². Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass ein bedeutender Anteil der Patienten mit einer AÖF $< 1,0$ cm² Druckgradienten aufweist, die noch keine schwere Stenose anzeigen.

3. Kleine Patienten: Kleine Patienten haben kleinere Ventrikel und nied-

rigere Schlagvolumina; bei gleicher AÖF haben sie deshalb einen niedrigeren MPG als voluminösere Patienten. Deshalb finden sich in der Gruppe der Patienten mit „low gradient severe aortic stenosis“ viele kleine Patienten und viele Frauen. Theoretisch könnte hier die Bestimmung der auf die Körperoberfläche indexierten AÖF weiter helfen. Erste eigene (noch unveröffentlichte) Daten zeigen aber, dass durch die Indexierung (Grenzwert AÖF $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) die Rate der Patienten mit „schwerer“ Stenose weiter erhöht wird.

Schlussfolgerungen

- Die berechnete AÖF überschätzt tendenziell den Schweregrad einer Aortenstenose. Bei Patienten mit normaler Pumpfunktion sollte deshalb zunächst der Druckgradient zur Bestimmung des Schweregrades herangezogen werden.

- Die Konstellation einer schweren Aortenstenose nach AÖF ($< 1,0 \text{ cm}^2$), aber einer nicht schweren Aortenstenose gemäß des mittleren Druckgradienten ($\text{MPG} \leq 40 \text{ mmHg}$) trotz normaler Ejektionsfraktion wird häufig als „low gradient severe aortic stenosis“ bezeichnet. Diese Patienten haben eine ähnliche Prognose wie Patienten mit mittelschwerer Aortenstenose (AÖF $1,0 - 1,5 \text{ cm}^2$ und $\text{MPG} 25 - 40 \text{ mmHg}$) und können deshalb wie diese in der Regel konservativ mit klinischen und echokardiographischen Verlaufskontrollen nachbeobachtet werden.

- Wenn diese Patienten asymptomatisch sind, empfiehlt sich ein Belastungstest, um die Belastbarkeit zu dokumentieren und eventuelle Risikomarker zu identifizieren (Blutdruckabfall, Rhythmusstörungen, ST-Senkungen).

- Bei symptomatischen Patienten sollte zunächst eruiert werden, ob die Beschwerden nicht auch andere Ursachen haben könnten (z.B. koronare Herzkrankheit, Lungenerkrankung, Hypertonie, Adipositas). Bei weiterhin unklarer Symptomzuordnung sollte eine erweiterte Diagnostik zur Schweregradbestimmung (transösophageale Echokardiographie, hämodynamische Messung im Herzkatheter) erfolgen, um jene Patienten herauszufiltern, die bei dieser Konstellation tatsächlich eine hochgradige Aortenstenose aufweisen.

Ausblick

Unsere Studie hat die Diskussion um die Grenzwerte für eine schwere Aortenstenose neu entfacht. Im Editorial zu unserem Artikel legt Professor Zoghbi (Houston, Texas) eine Verschiebung des AÖF-Grenzwertes Richtung $0,8 \text{ cm}^2$ nahe, um eine bessere Übereinstimmung mit dem Druckgradienten bei der Schweregradbestimmung zu erreichen. Inwieweit sich dies tatsächlich in den Leitlinien widerspiegeln wird, bleibt abzuwarten.

N. Jander

Literatur

- (1) Minners et al. *Eur Heart J* 2008;29:1043
- (2) Jander et al. *Circulation* 2011;123:887

Antikoagulation im Wandel: Aktuelle Daten zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien (venöse thromboembolische Erkrankungen) sind die dritthäufigsten Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) und der Lungenembolie (LE). Bei ca. 50 % der Patienten mit nachgewiesener TBVT finden sich Anzeichen einer LE, umgekehrt lässt sich bei ca. 70 % der Patienten mit LE eine TBVT finden. Das individuelle Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) wird durch expositionelle und dispositionelle Risikofaktoren bestimmt und wird in drei Risikokategorien eingeteilt. Ein hohes VTE-Risiko besteht u.a. bei größeren operativen Eingriffen, nach Traumata und bei schwer erkrankten Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sowie bei vorangegangenen thromboembolischen Ereignissen; etwa ein Drittel der Patienten erleidet innerhalb von acht Jahren ein Rezidiv. Ein mittleres VTE-Risiko liegt bei Malignomen, nach länger dauernden Operationen, aber auch bei akuter Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III/IV und akut dekompensierter schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ohne Beatmung vor. Ein nur geringes VTE-Risiko hingegen findet sich bei den genetisch bedingten

Thrombophilien, in der Schwangerschaft und bei ausgeprägter Varicosis. Die Akutbehandlung bei VTE erfolgt mit niedermolekularen (NMH) oder unfractionierten (UFH) Heparinen (subkutan oder intravenös) und einer überlappend initiierten Therapie mit einem Vitamin K-Antagonisten (VKA), welche beim Erreichen eines INR-Wertes > 2 allein fortgesetzt wird. Die Dauer der VKA-Behandlung ist abhängig von der primären Erkrankungsmanifestation und der Art der Risikofaktoren. Die aktuellen Leitlinien stecken einen weit gefassten Rahmen für die Dauer der Antikoagulation, der von drei Monate bis zu unbefristet reicht. Nach einer Behandlungszeit von drei Monaten muss das mögliche Blutungsrisiko gegen das Rezidivrisiko bei jedem einzelnen Patienten abgeschätzt und ein Fortsetzen der Antikoagulation evaluiert werden. Die Behandlung mit VKA unterliegt jedoch zahlreichen Limitationen, wobei der enge therapeutische Bereich eine zentrale Bedeutung hat. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei nur 58 % der gemessenen INR-Werte - unter Praxis-Bedingungen sogar bei nur ca. 37 % - der Zielbereich zwischen 2,0 und 2,85 erreicht werden konnte. Das notwendige engmaschige Monitoring unterliegt im klinisch-praktischen Alltag oft einer

relativ schlechten Compliance der Patienten, allerdings hat die Einführung von Tests zur Selbstmessung des INR-Wertes diese deutlich vereinfacht und verbessert. Problematisch sind zudem ein oft nicht vorhersagbares Ansprechen sowie ein langsamer Wirkungsbeginn bzw. ein langsames Wirkungsende der VKA. Darüber hinaus führen die zahlreichen Arzneimittel- und Nahrungsmittel-Wechselwirkungen immer wieder zu Schwierigkeiten beim Erreichen des angestrebten Ziel-INR, zumal auch hier erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen.

Die aufgeführten Schwierigkeiten in der Behandlung mit VKA haben die Entwicklung von alternativen, oral verfügbaren Antikoagulanzen, welche insbesondere ohne engmaschige Gerinnungskontrollen einsetzbar

sein sollen, vorangetrieben. Ziel war es, eine einfachere und zuverlässigere Anwendung der Produkte mit verlässlicher Pharmakologie, weniger Wechselwirkungen und besserer Einstellbarkeit mit fixen Dosierungen zu erreichen. Die zentrale Bedeutung von Thrombin und Faktor Xa im Gerinnungssystem hat zur Entwicklung von Antagonisten dieser Gerinnungsfaktoren geführt, mit denen eine effektive Antikoagulation erzielt werden kann.

Innerhalb von nur wenigen Jahren wurden zeitnah die Faktor Xa-Hemmer Rivaroxaban (Xarelto) und Apixaban (Eliquis) sowie der Thrombin-Hemmer Dabigatranetexilat (Pradaxa) eingeführt. Die ersten Zulassungen für diese neuen oralen Antikoagulanzen erfolgten zur Thromboseprophylaxe nach or-

thopädischen Hüft- und Kniegelenkoperationen. Die Ergebnisse der RELY-Studie, der Rocket-AF-Studie und vor kurzem publiziert der Aristotle-Studie, welche Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban versus Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht haben, demonstrierten relativ einheitlich die Nicht-Unterlegenheit dieser neuen Substanzen und deren Potential als alternative orale Antikoagulanzen.

Die aktuellen Daten der Studien, die zur Akut- und Langzeittherapie der VTE mit den neuen oralen Antikoagulanzen bislang durchgeführt wurden, sollen nun genauer vorgestellt werden.

In der RE-COVER-Studie wurde die Wirksamkeit des Thrombin-Hemmers Dabigatran versus Warfarin über einen Zeitraum von sechs Monaten bei nachgewiesenen und duplexsonographisch gesicherten VTE verglichen. Es wurden über 2.500 Patienten eingeschlossen, welche initial - im Median neun Tage - in beiden Studienarmen mit einem niedermolekularen Heparin oder Fondaparinux behandelt wurden. Anschließend erfolgte die Dosierung in der Dabigatran-Gruppe mit 2 x 150 mg per os täglich, in der Warfarin-Gruppe INR-kontrolliert (> 2). Der primäre Endpunkt der Studie war zusammengesetzt aus dem Auftreten eines VTE-Rezidivs oder VTE-assoziiertem Tod; er trat in der Dabigatran-Gruppe in 2,4 % und in der Warfarin-Gruppe in 2,1 % der Fälle auf. Dies entspricht einer statistisch

signifikanten Nicht-Unterlegenheit mit $p < 0,001$ für Dabigatran und war sowohl nach 30 Tagen als auch nach sechs Monaten erreicht. Der Sicherheitsendpunkt, bestehend aus schweren oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen, zeigte ein deutlich günstigeres Profil für die Dabigatran-Gruppe mit 5,6 % versus 8,8 % in der Warfarin-Gruppe ($p = 0,002$). Auch die Gesamtblutungsrate war unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert. Das Auftreten von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Schmerzen in den Extremitäten war in beiden Substanzgruppen vergleichbar, lediglich das Vorkommen von Dyspepsie war in der Dabigatran-Gruppe deutlich häufiger als unter der Medikation mit Warfarin. Die Anzahl an Todesfällen, akuten Koronareignissen und pathologischen Leberenzymwerten war in beiden Gruppen ähnlich. Zusammenfassend konnte in der RE-COVER-Studie gezeigt werden, dass eine fixe Dosierung des oralen Thrombin-Hemmers Dabigatran von 2 x 150 mg täglich eine vergleichbare Wirkung wie Warfarin in der Akut- und Langzeitprophylaxe bei VTE, mit vergleichbaren Raten an schweren Blutungen, signifikant weniger schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen mit einer signifikant niedrigeren Gesamtblutungsrate, hat.

Der orale Faktor Xa-Hemmer Rivaroxaban wurde im groß angelegten Einstein-Studienprogramm, welches ca. 7.500 Patienten eingeschlossen hat, hinsichtlich der Wirksamkeit in der

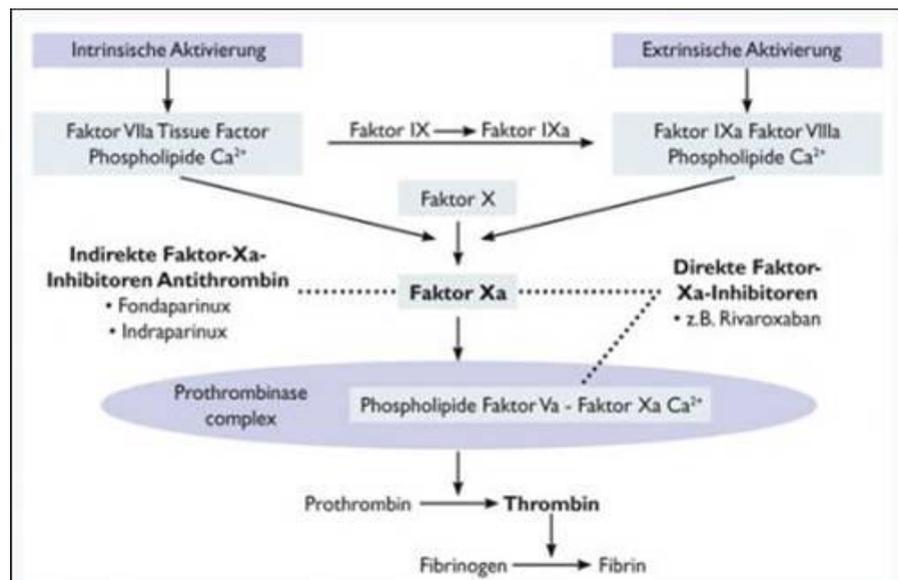


Abbildung 1: Gerinnungskaskade

Behandlung und Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen, untersucht. Das Einstein-Studienprogramm gliedert sich in drei Abschnitte: die Einstein-DVT-, die Einstein-Extension- und die Einstein-PE-Studie.

Die randomisierte, offene, ereignisgesteuerte Nicht-Unterlegenheits-Studie Einstein-DVT untersuchte die Akutbehandlung und weitergeführte Antikoagulation bis zu sechs Monate nach TVT (ohne LE). Eingeschlossen wurden insgesamt 3.449 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT ohne symptomatische LE. Vor der Randomisierung war eine 48-stündige Behandlung mit Heparin/Fondaparinux oder eine einmalige Gabe eines VKA erlaubt. In der Rivaroxaban-Gruppe erhielten die Patienten eine Dosierung von 2 x 15 mg Rivaroxaban täglich über 21 Tage, dann für die weitere Beobachtungszeit eine Erhaltungsdosis von 1 x 20 mg täglich. Die Vergleichsgruppe wurde mit der Standardtherapie (NMH Enoxaparin gefolgt von VKA) behandelt. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war das VTE-Rezidiv, definiert als TVT-Rezidiv +/- LE, nicht-tödliche LE oder tödliche LE bzw. LE als Todesursache nicht sicher auszuschließen. Dieser wurde in der Rivaroxaban-Gruppe mit 2,1 % versus 3 % in der Standardtherapie-Gruppe erreicht, was einer statistischen signifikanten Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,001$) entspricht; die Überlegenheit einer Rivaroxaban-Behandlung gegenüber der Standardtherapie wurde mit $p = 0,08$ relativ knapp verfehlt. Erste schwere und klinisch

relevante, nicht schwere Blutungen traten mit 8,1 % in beiden Gruppen gleich häufig auf. Ermittelt wurde auch der klinische Netto-Nutzen, der sich aus dem primären Wirksamkeitseindpunkt und der Anzahl schwerer Blutungen zusammensetzte. Dieser erbrachte einen klaren Vorteil für die Rivaroxaban-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie mit 2,9 % gegenüber 4,2 %. Die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und pathologisch veränderte Leberfunktionsparameter waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Ziel der Einstein-Extension-Studie war es, eine Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Placebo in der Langzeitprophylaxe nach vorangegangener VTE nachzuweisen. Die randomisierte, doppelblinde Studie wurde an 1.197 Patienten durchgeführt, bei denen entweder nach bestätigter symptomatischer TVT oder LE eine 6- oder 12-monatige Vorbehandlung mit VKA oder eine Teilnahme an der Einstein-DVT-Studie erfolgt war. Es ging um solche Patienten, bei denen nach Ermessen des behandelnden Arztes die orale Antikoagulation beendet werden konnte. Nach der Randomisierung wurde die Behandlung daraufhin über weitere 6 oder 12 Monate mit Rivaroxaban (1 x 20 mg täglich) oder mit einem Placebo fortgesetzt. Die Behandlung mit Rivaroxaban erbrachte eine relative Risikoreduktion von 82 % gegenüber der Placebogruppe mit der Häufigkeit eines VTE-Rezidivs von 7,1 % versus nur 1,3 % in der Rivaroxaban-Gruppe. Die „number needed to treat“ betrug 15, d. h. um eine Rezidiv-VTE zu

verhindern, ist die Behandlung von 15 Patienten notwendig. Allerdings war damit auch eine erhöhte Blutungsrate verbunden, denn die Häufigkeit des Auftretens von schweren Blutungen war in der Rivaroxaban-Gruppe numerisch, aber nicht signifikant mit 0,7 % gegenüber 0 % erhöht, was einer „number needed to harm“ von 139 entspricht. Auch nicht schwere, klinisch relevante Blutungen traten in der Rivaroxaban-Gruppe deutlich häufiger auf (5,4 % versus 1,2 %). Die Folgerung der Autoren, dass durch den Einsatz von Rivaroxaban das Nutzen/Risiko-Profil der Antikoagulation in der Akut- und Langzeitbehandlung nach VTE verbessert werden kann, sollte zum jetzigen Zeitpunkt aber weiterhin kritisch und zurückhaltend beurteilt werden. So sind u. a. die Daten der Einstein-PE-Studie noch nicht publiziert und es sollten weitere Studiendaten aus noch größeren Populationen vorgelegt werden. Beim Vergleich der RE-COVER-Studie mit der Einstein-DVT-Studie ist besonders der Unterschied in der Akutbehandlungsphase zu beachten, erfolgte der Therapiebeginn mit Dabigatran im Median erst nach neun Tagen, in der Einstein-DVT-Studie allerdings schon nach zwei Tagen.

Eine weitere interessante und viel diskutierte Studie, die mit dem Faktor Xa-Hemmer Rivaroxaban durchgeführt wurde, ist die MAGELLAN-Studie. Ein hohes Risiko zur Entstehung thromboembolischer Komplikationen besteht vor allem bei Patienten mit akut internistischen Erkrankungen, bei denen der Um-

gang mit dem individuellen VTE-Risiko oft auf Grund des Alters, von Komorbiditäten und der Dauer der Bettlägerigkeit beeinflusst ist. Die MAGELLAN-Studie untersuchte die internistische Thromboseprophylaxe an einem sehr großen, internationalen Patientenkollektiv von 8.101 Patienten aus mehr als 50 Ländern. Dabei wurde die Wirksamkeit von Rivaroxaban 1 x 10 mg täglich per os mit der subkutanen Gabe von Enoxaparin 1 x 40 mg subkutan täglich verglichen. Wirksamkeitseindpunkt der randomisierten Studie war das Auftreten asymptomatischer, sonographisch detektierter bzw. symptomatischer TVT, nicht-tödlicher LE und tödlicher VTE. Der Wirksamkeitseindpunkt wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert, um Nutzen und Risiko unter kurzfristiger und längerfristiger Behandlung beurteilen zu können. Nach kurzfristiger Therapie über 10 +/- 4 Tage ergab sich eine Gleichwertigkeit von 2,7 % für beide Behandlungsgruppen und somit eine Nicht-Unterlegenheit ($p = 0,0025$) von Rivaroxaban. Eine Überlegenheit in der oralen Therapie mit 1 x täglich 10 mg Rivaroxaban zeigte sich nach längerer Behandlungsdauer (35 +/- 4 Tage). Ein klinischer Endpunkt trat dann bei 4,4 % der Rivaroxaban-behandelten Patienten versus 5,7 % der Enoxaparin-behandelten Patienten auf ($p = 0,021$). Diese Überlegenheit des oralen Faktor Xa-Hemmers ging allerdings mit einer höheren Blutungsrate einher. Nach kurzfristiger Therapie traten klinisch relevante Blutungskomplikationen in 1,2 % der Enoxaparin-Gruppe und in

Tabelle 1: Pharmakologische und pharmakinetische Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulanzen; nach Bauersachs R: Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36:61-65 (VTE-P = VTE-Prophylaxe; VTE-T = VTE-Therapie; PG = P-Glykoprotein; CYP = Cytochrom P)

	Dabigatran Etexilat	Rivaroxaban	Apixaban
Hersteller	Boehringer Ingelheim	Bayer	BMS/Pfizer
Handelname	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
Angriffspunkt	Thrombin (Faktor IIa)	Faktor Xa	Faktor Xa
T ½, h	1,5 bis 3	9 bis 13	8 bis 15
Renale Elimination	80,00% dialysierbar	33,00% nicht dialysierbar	25,00% fraglich dialysierbar
Mögliche Interaktion	PG	PG und CYP3A4	CYP3A4
Eiweißbindung	35,00%	90,00%	87,00%
Dosierung	1 x (VTE-P) 2 x (VTE-T) 2 x VTE-T/Akutphase)	1 x (VTE-P und VTE-T)	2 x (VTE-P und VTE-T)

2,8 % der Rivaroxaban-Gruppe auf; nach längerfristiger Therapie sogar in 4,1 % unter Rivaroxaban, aber nur in 1,7 % unter Enoxaparin-Behandlung. Die Interpretation dieser Ergebnisse gilt auf Grund der Heterogenität der Patientenpopulation bislang als schwierig, auch ist die Frage nach der optimalen Dosierung noch umstritten. Die noch ausstehende genaue Auswertung der Subgruppendaten soll mehr Klarheit darüber bringen, welche Patientengruppen von einer Thromboseprophylaxe mit Rivaroxaban tatsächlich, oder eindeutiger, profitieren könnten.

Der oral verfügbare Faktor Xa-Hemmer Apixaban ist zwischenzeitlich auch in der orthopädischen Therapie zugelassen und weitere Studien zur Behandlung von Patienten mit VTE sind derzeit als sogenannte Amplify- und Amplify-Extension-Studie

in Erprobung. In der Amplify-Studie wird Apixaban in der Akuttherapie bei VTE als rein orale Antikoagulation wiederum im Vergleich zur Standardtherapie untersucht; in der ersten Woche erhalten die Patienten dabei eine verdoppelte Dosis, also 2 x 10 mg Apixaban täglich, welche dann mit einer Erhaltungsdosis von 2 x 5 mg täglich fortgeführt wird. Die Amplify-Extension-Studie wird in Anlehnung an die Einstein-Extension-Studie diesen oralen Faktor Xa-Hemmer im Vergleich zu Placebo in der verlängerten Sekundärprophylaxe prüfen. Im Unterschied zur Einstein-Extension-Studie werden aber in der Amplify-Extension-Studie unterschiedliche Dosierungen - 1 x 2,5 mg und 2 x 2,5 mg täglich - geprüft werden. Die Daten stehen noch aus und werden mit Interesse erwartet.

Zusammenfassend zeigen die Daten der vorgestellten Studien zu den neuen oral wirksamen Antikoagulanzen Dabigatran und Rivaroxaban eindeutig eine Ebenbürtigkeit dieser Substanzen im Vergleich zur Standardtherapie bzw. zu VKA in der Akuttherapie und Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen. Die Sicherheit der Produkte ist nachweislich gleich oder sogar verbessert, da Laborkontrollen entfallen, Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten nur eine geringe Rolle spielen, keine Lebertoxizität aufgetreten ist und der schnelle Wirkungseintritt der Substanzen ein nur kurzes „bridging“ in der Akuttherapie mit Heparinen erfordert. Derzeit sind aber nicht nur die extrem hohen Kosten dieser Produkte ein entscheidender Faktor, der den breiten Einsatz der neuen oralen Antikoagulanzen nur langsam bewirken wird. Neben den in der MAGELLAN-Studie beobachteten Blu-

tungskomplikationen, die noch näher analysiert werden müssen, gilt es in Zukunft insbesondere die Patientenadhärenz- und -compliance eingehender zu prüfen. Das Vorgehen bei Blutungsereignissen ist ebenfalls noch nicht klar, obgleich derzeit sowohl für Dabigatran als auch für Rivaroxaban entsprechende Antidote in Erprobung sind. Ob die großen Erwartungen, die an diese Produkte gestellt werden, in Zukunft erfüllt werden können, wird sich erst in den kommenden Jahren nach Vorliegen weiterer Studien genau bestimmen lassen.

E. von Hodenberg

Literatur:

1. Schulman S et al. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-2353
2. Bauersachs R et al. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510
3. Buller HR et al: *Abstract Iba-2; ASH 2009 präsentiert*
4. Kearon C et al. *Chest* 2008; 133; 454S-455S

Neues aus der Notfallmedizin

Vorbemerkungen

Die kardiopulmonale Reanimation (CPR) außerhalb einer Klinik (OHCA) ist mit einer extrem hohen Mortalität verbunden. Wesentlicher Bestandteil in der Rettungskette ist die Laienreanimation oder Reanimation durch geschultes Personal ohne Arzt. Durch Laienreanimationsschulungen lässt sich die Überlebensrate deutlich verbessern. Unklar war bis-

her, ob alleinige Herzdruckmassage (HDM) im Vergleich mit dem Goldstandard, HDM in Kombination mit Ventilation, ausreichend ist. Die derzeitige Empfehlung der European Resuscitation Council (ERC) (4) und der American Heart Association (AHA) (2) lautet HDM und Ventilation im Verhältnis 30:2. Die Fragestellungen der folgenden Studie (1) waren:

- Ist bei kurzer Reanimationsdauer (< 15 Minuten) HDM alleine ausreichend im Vergleich mit dem Goldstandard?
- Was ist besser bei prolongierter Reanimation (> 15 Minuten): HDM alleine oder HDM und Ventilation?
- Zielgröße: Entlassung aus der Klinik ohne wesentliches neurologisches Defizit.

Methodik

- Japanische Register-Studie von Januar 2005 bis Dezember 2007.
- 2005 bis Sommer 2006 15:2, danach 30:2 Standard in der CPR (Änderung der Guidelines).
- Alle CPR bei Erwachsenen in Japan (127.767.994 Einwohner) in dieser Zeit wurden erfasst (312.319).
- Vom Emergency Medical Service (EMS) mit oder ohne Arzt vorgefunden (307.819).
- Hiervon angenommene kardiale Ursache (168.737).
- Davon beobachteter Kreislaufstillstand (55.187), eingeschlossen in die Auswertung (55.014).
- Konventionelle CPR (10.851), nur HDM (12.165) und keine Laienreanimation (31.998).
- Tod darf in Japan nur durch eine Klinik festgestellt werden, daher erreichen alle Patienten ein Krankenhaus und es konnten somit alle CPR eingeschlossen werden.

Resultate

- Demographische Daten: > 60 % Männer, 25 % Kammerflimmern als ersten Rhythmus dokumentiert, Asystolie ca. 45 %, pulslose elektrische Aktivität (PEA) ca. 31 %. Erster doku-

mentierter Rhythmus war signifikant häufiger Kammerflimmern in den Interventionsgruppen (p < 0,001).

- Die Studie zeigt erwartungsgemäß, dass nur Kompression oder HDM mit Ventilation signifikant besser ist als gar keine Basismaßnahmen.
- Anstieg der Anwendung von nur HDM im Untersuchungszeitraum von 2005 17,2 % auf 2007 28,5 % (p > 0,001).
- Anstieg der Überlebensrate in der 30:2-Ära im Vergleich zur 15:2-Ära (Abbildung 1).
- Tabelle 1 zeigt, dass sich bei CPR < 15 Minuten keine signifikanten Unterschiede zwischen der konventionellen Reanimationsmethode und „nur HDM“ finden (adj. OR: 1,16 (95 % CI, 0,97-1,33)).
- Bei CPR > 15 Minuten findet sich eine signifikante Verbesserung in der konventionellen Gruppe im Vergleich mit der Gruppe, bei welcher nur HDM durchgeführt wurde (adj. OR: 1,93; (95 % CI, 1,27-2,93).

Diskussion

Diese bisher größte Beobachtungstudie zeigt, dass bei erwarteter längerer Reanimation der Goldstandard weiterhin ein kombiniertes Vorgehen von HDM und Ventilation ist. Insbesondere nach Einführung des 30:2-Verhältnisses hat sich das Überleben verbessert. Bei prolongierter Reanimation (ca. 20 % aller Fälle) ist das kombinierte Vorgehen besser, allerdings überleben weniger als 20 Menschen mehr im Vergleich zu der Gruppe, welche nur mit HDM behandelt wurde, was bei einer Gesamtpopulation von 55.000 CPR in drei Jahren vernachlässigbar wenig

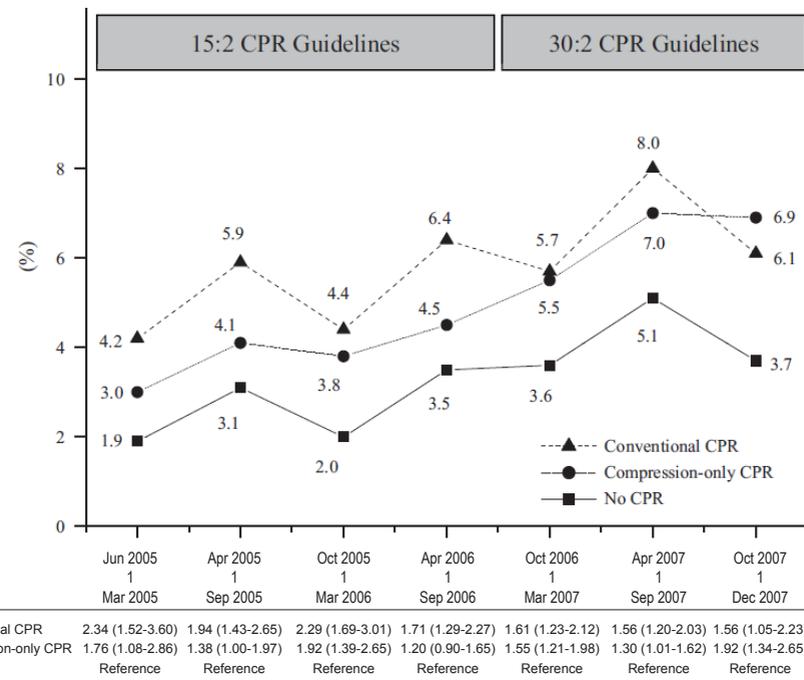
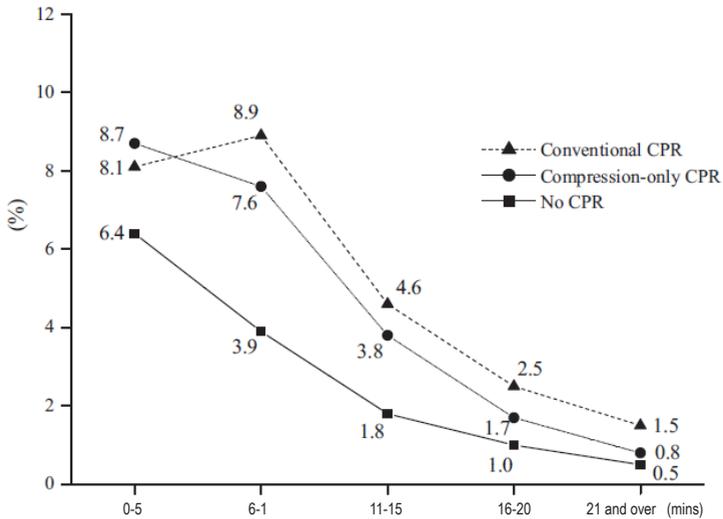


Abbildung 1

	No CPR	Compression-only CPR	Conventional CPR
<i>Witnessed cardiac arrest of presumed cardiac origin</i>			
Bystander CPR interval 0-15 min (n=42332)	967/25183 (3.8)	589/9171 (6.4)	570/7978 (7.1)
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.55 (1.38-1.74)	1.78 (1.58-2.01)
Bystander CPR interval >15 min (n=11704)	45/6151 (0.7)	36/2846 (1.3)	55/2707 (2.0)
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.29 (0.75-1.96)	1.93 (1.27-2.93)
<i>Witnessed VF cardiac arrest</i>			
Bystander CPR interval 0-15 min (n=10714)	674/5786 (11.6)	484/2614 (18.5)	443/2315 (19.1)
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.88 (1.55-2.14)	1.94 (1.69-2.22)
Bystander CPR interval >15 min (n=1425)	22/564 (3.9)	21/439 (4.8)	33/422 (7.8)
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.21 (0.66-2.19)	1.86 (1.06-3.27)
		Reference	1.49 (0.80-2.78)

ist. Nur HDM ist einfacher zu unterrichten, zu lernen, zu erinnern und anzuwenden. Somit handelt es sich sicherlich um eine sehr akzeptable Änderung der Strategie im Unterricht der Laienreanimation. Geübtes

Personal, Angehörige der Rettungskräfte und Ärzte sollten aber weiterhin die kombinierte Vorgehensweise anwenden (Advanced Life Support). Klar wird aber auch, dass das Überleben bei einer Reanimationsdauer von



Conventional CPR	1.04 (0.80-1.36)	2.17 (1.84-2.55)	1.98 (1.53-2.56)	2.04 (1.19-3.50)	2.11 (1.02-4.38)
Compression-only CPR	1.16 (0.92-1.46)	1.81 (1.54-2.13)	1.62 (1.25-2.10)	1.27 (0.73-2.20)	1.40 (0.64-3.24)
No CPR	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference

Abbildung 2

länger als 15 Minuten weiterhin sehr schlecht ist (Abbildung 2).

Fazit

- Herkömmliche Basismaßnahmen sind weiterhin der Goldstandard, insbesondere bei prolongierter CPR.
- Das Überleben ohne neurologisches Defizit ist unabhängig von der CPR-Technik schlecht (max. 8,5 % in diesem Register).
- Für die meisten OHCA ist HDM alleine genauso effektiv wie die herkömmliche Art der CPR mit Kombination HDM und Ventilation.

Ausblick

Es ist zu erwarten, dass in Zukunft bei der Laienreanimation vermehrt auf „nur HDM“ Wert gelegt wird

und das kombinierte Vorgehen nur im Advanced Life Support (ALS) unterrichtet wird. Die AHA und die japanische Kreislaufgesellschaft (3) fordern dies bereits. Der ERC-Standard (4) ist noch die kombinierte Schulung.

P. Tränkle

Literatur:

- (1) Kitamura et al. *Resuscitation* 2011; 82:3-9
- (2) AHA guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005; 112:IV 1-205
- (3) Japanese guidelines for emergency care and cardiopulmonary resuscitation 3rd ed. Tokyo: Health Shuppansha; 2007 (japanisch)
- (4) European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005; 67:1-189